

## EPIDEMIOLOGÍA

### 0001

#### Incidencia de diabetes tipo 2 en Asturias

S. Valdés Hernández, P. Botas Cervero, E. Delgado Álvarez,  
F.J. Díaz Cadorniga, F. Álvarez Menéndez<sup>1</sup>

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. <sup>1</sup>Servicio de Bioquímica  
Clínica. Hospital Central de Asturias, Oviedo*

**Objetivo.** Determinar la incidencia de diabetes tipo 2 en nuestra comunidad y su relación con glucemia basal alterada (GBA), Intolerancia a la glucosa (ITG) y otros factores de riesgo.

**Material y métodos.** Estudio poblacional prospectivo en el que una muestra de 630 pacientes no diabéticos que participaron en el estudio de prevalencia de diabetes tipo 2 en la comunidad asturiana en 1998-1999 se reevalúan entre 2004-2005 tras una media de seguimiento de 6,3 años, realizándose cuestionario, exploración y sobrecarga oral de glucosa (SOG) con extracción venosa basal y 2 horas. Se usan criterios OMS 1999 para valorar el metabolismo hidrocarbonado en los dos puntos de corte: GBA:glucemia en ayunas 110-125, ITG:Glucemia tras SOG 140-199, D. mellitus: glucemia en ayunas  $\geq 126$  y/o glucemia tras SOG  $\geq 200$ .

**Resultados.** 44 personas desarrollaron diabetes mellitus durante el seguimiento lo que supone una incidencia ajustada a la población asturiana de 10,8 casos/1.000 habitantes/año. Las incidencias acumuladas de diabetes y odds ratio ajustadas a edad y sexo fueron 36,5% y 11,5 (5,6-23,6) para GBA, 23,9% y 6,7 (3,4-13,3) para ITG, 60% y 45,6 (15,8-131,4) cuando coexisten GBA e ITG. En el análisis multivariante, además de GBA e ITG, se asocian de forma independiente al desarrollo de diabetes la hipertrigliceridemia ( $p < 0,000$ ) y la hipertensión arterial diastólica ( $p < 0,002$ ).

**Conclusiones.** Nuestro estudio muestra una incidencia de diabetes mellitus tipo 2 de 10,8 casos/1.000 habitantes/año lo que supone que aproximadamente un 1% de nuestra población se hace diabética cada año. La GBA se ha mostrado como el más importante predictor de diabetes. El riesgo es máximo cuando coexisten GBA e ITG.

### 0002

#### Evolución de la incidencia y la prevalencia de la diabetes tipo 2 en un centro de salud durante la década 1991-2000

X. Cos Claramunt, M. Mata Cases, E. Fernández Bertolín,  
C. García Durán, C. Pareja Rosell, E. Pujol Ribera

*Cap La Mina*

**Objetivo.** Conocer la evolución de la incidencia y la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante la década 1991-2000.

**Material y método.** Estudio longitudinal retrospectivo en un centro de salud urbano. Cálculo de prevalencia e incidencia anuales en población mayor de 14 años en el período 1991-2000. Análisis de tendencias temporales. A partir de julio de 1997 se aplicaron los criterios diagnósticos de la ADA.

**Resultados.** 598 nuevos casos de DM2 [edad media (DE): 59,8 (11,4) años, 51,3% mujeres]. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más frecuentes fueron obesidad (58,5%) e HTA (68,2%). Principales motivos de diagnóstico: hiperglucemias previas (64,7%) y aplicación de protocolos de otros FRCV (12,4%).

La incidencia anual media fue de 37,9 por 10.000 personas (IC95%:34,9-40,9) sin diferencias significativas entre ambos sexos. Las mayores incidencias fueron en 1995 y 1998 (48,1 y 48,3) y la menor en 1993 (24,9). La prevalencia al principio y al final del estudio fue del 4,4% (IC95%:2,0-4,8) y 5,5% (IC95%:5,2-5,9) (25% de incremento relativo). El análisis de tendencias no mostró un incremento progresivo de la incidencia.

**Conclusiones.** Los motivos de diagnóstico más frecuentes fueron el seguimiento de hiperglucemias previas y la aplicación de protocolos de otros FRCV, lo que pudo comportar un diagnóstico precoz. La incidencia observada fue similar a la publicada por Arteagoitia en el país vasco. El incremento de la prevalencia no se asoció a un aumento progresivo de la incidencia. La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos pudo haber contribuido al pico de incidencia de 1998.

### 0003

#### Estimación de la prevalencia de diabetes mellitus a través de los hábitos de prescripción en la Comunidad de Madrid 2002-04

A.L. Calle Pascual, P. Martín Vaquero, P. Sánchez García-Cervigón  
*Grupo de Trabajo de SENDIMAD*

Con la intención de conocer las indicaciones, utilización y dosis prescrita (DDP) de los medicamentos antidiabéticos en la Comunidad de Madrid, los siguientes estudios para estimar: 1º. DDP de cada fármaco utilizado de forma aislada o en combinación con 564 encuestas recibidas (respuesta > 72%) de 10 encuestas/médico de familia (MF) mandadas a 6 MF por cada área sanitaria ( $n=78$ ). 2º. La utilización de fármacos antidiabéticos en personas no diabéticas, a través de analizar los datos de 10 pacientes que recibían solo metformina o glitazonas procedentes de 15 centros especializados ( $n=132$ , > 88% de respuesta). 3º. La utilización de cada inyector analizando los datos de 5 pacientes por inyector (5) de 14 centros (entre 45-62 usuarios de cada pen,  $n=258$ , respuesta > 73%). 4º. El porcentaje de pacientes no tratados con insulina que reciben solo tratamiento nutricional, analizando los datos de 10 pacientes no tratados con insulina procedentes de 24 centros especializados. 5º. Venta de cada fármaco antidiabético/año.

**Resultados.** Las DDP fueron, 42,82 UI de insulina, 2,27 de sulfonilureas, 2,05 de metformina y 1,73 de glitazonas. El 19,8% de las prescripciones de metformina no eran por diabetes. El 19,6% de los pacientes no tratados con insulina recibían tratamiento nutricional solo. La utilización media de cada inyector osciló entre 81,4-97,8% de su contenido. Teniendo estos datos en cuenta podemos estimar una prevalencia de diabetes mellitus en la Comunidad de Madrid de 8,34%, siendo tratados con insulina 1,59%, tratados de forma oral 5,71% y tratados con dieta solo 1,33%. Estas cifras son 3 veces superior a las estimadas con el mismo método en 1996.

### 0004

#### Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana

M. Catalá Bauset, J.A. Girbés Borrás, I. Lluç Verdú,  
M.J. Catalá Pascual, A. Bataller, F.J. Ampudia Blasco

*Hospital Clínico Universitario de Valencia. Hospital Arnau de  
Vilanova. Consellería de Sanitat. Plan de Diabetes de la Comunidad  
Valenciana*

**Introducción.** El conocimiento de la prevalencia de diabetes es importante para conocer el estado de salud de una población y para las labores de previsión de recursos sanitarios. Aunque se dispone de estudios en otros países y otras comunidades autónomas de España, no hay garantías de que las cifras sean similares, y algunos están realizados en épocas en que las alimentación, la edad media y los criterios diagnósticos eran diferentes.

**Objetivos.** Conocer la prevalencia de diabetes en población adulta de la Comunidad Valenciana.

**Material y métodos.** El tamaño muestral se calculó para una prevalencia prevista de 8%, para una precisión de  $\pm 1\%$  y un error alfa de 0,05. El tamaño muestral mínimo estimado era de 2.828 sujetos, y se seleccionaron 4.040, estimando unas pérdidas de 30%. La fuente de datos fue el listado de tarjetas sanitarias de la Consellería de Sanitat, que presenta datos reales de población más actualizados y completos que el censo y los padrones municipales. Se realizó un muestreo por conglomerados proporcional a la población en cada una de las 20 áreas sanitarias de la Comunidad Valenciana, eligiendo un número de zonas sanitarias que incluyera al menos el 10% de la población. La elección de los sujetos fue aleatoria, polietápica y con afijación proporcional por estratos de sexo y edad (intervalos de 10 años). A cada sujeto se le realizó anamnesis, exploración física y analítica que incluía sobrecarga oral de glucosa si no tenía diabetes previa.

**Resultados.** Hasta el momento han sido estudiados 668 sujetos (319 H, 349 M), entre 18 y 88 años. Fueron diagnosticados de diabetes 99 (54 H, 45 M) lo que supone 14,8% (IC 95%: 12,2 a 17,8%), de los cuales 45 (45,5%) desconocían el diagnóstico. Fueron diagnosticados de glucemia basal alterada 45 (6,7%), tolerancia alterada a la glucosa 56 (8,4%), glucemia basal alterada + tolerancia alterada a la glucosa 23 (3,4%) y glucemias normales en 445 sujetos (66,6%).

**Discusión.** Hemos obtenido una prevalencia que podemos estimar con un 95% de confianza que está entre 12,2 y 17,8%, siendo en nuestra muestra de 14,8%. El punto de corte de nuestro estudio es de 126 mg/dL, e incluye también pacientes con edad superior a los 80 años, no incluidos en otros estudios. Ello asociado a la mayor prevalencia de obesidad y sedentarismo pueden ser responsables de la mayor prevalencia observada en comparación con otros estudios.

Este trabajo está promovido por Plan de Diabetes de la Consellería de Sanitat, y cuenta con la colaboración de Laboratorios Pfizer.

### 0005

#### GBA criterio ADA versus OMS en la predicción de diabetes tipo 2

P. Botas Cervero<sup>1</sup>, S. Valdés Hernández, E. Delgado Álvarez, F.J. Díaz Cadórniga, F. Álvarez Menéndez<sup>2</sup>

*Endocrinología y Nutrición Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

<sup>1</sup>Endocrinología Hospital San Agustín. Avilés. <sup>2</sup>Bioquímica Clínica Hospital Central de Asturias. Oviedo

**Introducción.** En 2003 la ADA redujo el límite inferior para definir glucemia basal alterada (GBA) a 100 mg/dL. Esta decisión ha sido controvertida al aumentar de 2-4 veces la prevalencia de GBA.

**Objetivo.** Comparar en nuestra población la habilidad para predecir diabetes tipo 2 (DM) de GBA según criterio OMS (110-125) versus criterio ADA (100-125).

**Material y métodos.** Estudio poblacional prospectivo en el que una muestra de 630 pacientes no diabéticos que participaron en el estudio de prevalencia de DM en la Comunidad Asturiana en 1998-1999. Se reevalúan entre 2004-2005 tras una media de seguimiento de 6,3 años, realizándose cuestionario, exploración y sobrecarga oral de glucosa (SOG) con extracción venosa basal y 2 horas. Se usan criterios OMS 1999 para definir DM: glucemia en ayunas  $\geq 126$  y/o glucemia tras SOG  $\geq 200$ , o bien DM diagnosticada durante el seguimiento.

**Resultados.** La prevalencia de GBA se incrementa de 7,6% a 22,5% con criterio ADA. Los valores predictivos positivos, OR ajustadas a edad y sexo y sensibilidad para predicción de DM fueron 36,5%, 11,5 y 43,2% en GBA criterio OMS vs 19,9%, 9,8 y 75% en GBA criterio ADA. La curva COR incluyendo todas las glucemias de 65 a 125 según su habilidad para predecir DM muestra que el punto que más se acerca al ideal de 100% sensibilidad y 100% especificidad en nuestra población es 100 mg/dL.

**Conclusiones.** Nuestro estudio, en consonancia con las recomendaciones de la ADA, muestra que reducir el punto de corte para GBA a 100mg/dL optimiza su sensibilidad y especificidad para predecir DM.

Financiación: beca de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. Beca Pfizer.

### 0006

#### Influencia de los criterios diagnósticos en la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con infección por VIH-1

J.M. Cubero<sup>1</sup>, P. Domingo<sup>2</sup>, M.A. Sambeat<sup>2</sup>, I. Capel,

J. Ordoñez-Llanos<sup>3</sup>, J. Rodríguez-Espinosa<sup>3</sup>, A. Pérez<sup>1</sup>

*Servicios de Endocrinología y <sup>1</sup>Nutrición, <sup>2</sup>Medicina Interna y <sup>3</sup>Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. UAB. Barcelona*

**Objetivo.** Comparar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con infección por VIH tratados con terapia antirretroviral combinada (TARC) utilizando las definiciones del NCEP Adult Treatment Panel III (ATP-III), el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y la International Diabetes Federation (IDF).

**Material y método.** Estudio transversal con 159 adultos (120 hombres y 39 mujeres) con infección por VIH-1 en TARC incluyendo al menos un inhibidor de la proteasas. Se determinaron parámetros analíticos y antropométricos, definiendo hiperinsulinemia como concentración basal superior al percentil 75 de los valores obtenidos en controles sanos con (107,5 pmol/L).

**Resultados.** La prevalencia del SM según el ATP-III fue del 10,1% (10,8% en hombres y 7,7% en mujeres), del 28,3% según el EGIR (30% en hombres y 23,1% en mujeres) y del 15,09% según la IDF (10,0% en hombres y 30,7% en mujeres), siendo la concordancia con ATP-III y EGIR moderada (coeficiente kappa 0,631). La hiperinsulinemia estaba presente en el 100% de los sujetos con SM por EGIR, pero sólo en el 50% con el ATP-III y el 62,5% con la IDF.

**Conclusiones.** En sujetos infectados por VIH en TARC, la definición del EGIR es más sensible en la identificación del SM que la

del ATP-III, en hombres y mujeres, y que la del IDF en hombres. Si la insulinoresistencia es un factor primario del SM en esta población, los criterios del EGIR pueden ser una definición más apropiada para identificar sujetos con riesgo de enfermedad cardiovascular.

## DIABETES Y OBESIDAD

### 0007

#### Relación entre los niveles de GLP-1 e insulina circulante tras una dieta hipocalórica en pacientes obesos

D. de Luis Román, M. González Sagrado, R. Conde Vicente,  
R. Aller de la Fuente, O. Izaola Jauregui

*Centro de trabajo: Instituto de Endocrinología y Nutrición*

**Introducción.** Existen pocos estudios que hayan evaluado la respuesta de GLP-1 tras la pérdida de peso y su relación con las variaciones de insulina. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar las variaciones de los niveles de GLP-1 y su relación con la insulina tras instaurar una dieta hipocalórica.

**Material y métodos.** Se incluyeron en el estudio una muestra de 99 pacientes obesos. Antes y tras 3 meses con una dieta (1.520 kcal, 52% hidratos de carbono, 25% lípidos y 23% de proteínas) se determinó el peso, tensión arterial, masa magra, masa grasa, así como niveles de glucosa, proteína C reactiva (PCR), insulina, resistencia a la insulina por HOMA, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y GLP-1.

**Resultados.** Un total de 14 pacientes no perdieron peso (2 varones/12 mujeres) (grupo I: incremento 2 + 1,1 kg:ns) y un total de 75 pacientes (18 varones/67 mujeres) perdieron peso (grupo II, pérdida 4 + 1,6 kg: p < 0,05). El peso, IMC, masa grasa, insulina, HOMA, LDL colesterol, triglicéridos y presión sistólica mejoraron en el grupo II, sin diferencias en el grupo I. En el grupo I, los niveles de GLP-1 permanecieron iguales (7,4 + 3,1 ng/mL vs 7,15 + 3,6 ng/mL:ns). En el grupo II, los niveles de GLP-1 disminuyeron (8,4% (6,88 + 2,5 ng/mL vs 6,3 + 2,4 ng/mL:p < 0,05). En el modelo multivariante ajustado por edad y sexo, utilizando como variable dependiente los niveles de GLP-1 tras la dieta, solo permaneció como variable independiente de los niveles de insulina (F=5,9; p < 0,05), con una variación de 0,6 ng/mL (IC95%:0,1-1,1) de GLP-1 con cada variación de 1 mUI/mL de insulina.

**Conclusión.** Tras una dieta hipocalórica los niveles de GLP-1 disminuyen con la pérdida de peso. Las variaciones en los niveles de GLP-1 están relacionadas con las variaciones en los niveles de insulina.

### 0008

#### Transporte de glucosa y actividad de quinasas en el tejido adiposo del obeso mórbido, en respuesta a GLP-1 y exendinas

V. Sancho, P. Tornero-Esteban, N. González, B. Nuche,  
A. Martín-Duce<sup>1</sup>, M. Díaz-Miguel, M.L. Villanueva-Peñacarrillo  
*Fundación Jiménez Díaz y Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid*

**Introducción.** Algunas quinasas han sido implicadas en el transporte de glucosa (TG) inducido por GLP-1 y exendinas en el adi-

pocito, cuya respuesta alterada a insulina en la obesidad y diabetes tipo 2 parece responsable de defectos en la acción de la hormona. Hemos estudiado el GLUT-4, y el efecto de GLP-1, exendina-4 (Ex-4), exendina-9 (Ex-9) e insulina sobre el TG y actividades quinasas en adipocitos de obeso mórbido respecto a sujeto normal.

**Material y métodos.** TG -incorporación de 2-deoxi-D-[1,2-<sup>3</sup>H]glucosa- y actividad PI3K -PIP<sub>3</sub>-, PKB, p70s6k y p42/44 MAPKs -Western blot-, en células de 16 obesos (10H/6M; 40 ± 3 años; IMC: 50,1 ± 1,6 kg/m<sup>2</sup>; glucosa plasmática: 98,7 ± 4,5 mg/dL; HDL: 43,2 ± 4,3 mg/dL; colesterol: 195,8 ± 14,0 mg/dL; triglicéridos: 132,6 ± 9,6 mg/dL) y 11 normales (7H/4M; 40 ± 3 años; glucosa plasmática: 87,9 ± 3,1 mg/dL), aisladas de tejido adiposo subcutáneo, residual de cirugía bariátrica o inguinal, respectivamente.

**Resultados.** En los obesos, el GLUT-4, ARNm (0,395 ± 0,052, n=4) y proteína (81,9 ± 14,1%normal, n=11), fue indistinto del normal (0,460 ± 0,086, n=4; 100,0 ± 15,9%, n=6, respectivamente); el TG basal (17,1 ± 1,4fmol/10<sup>5</sup> células) fue estimulado por insulina (184 ± 14%basal, p < 0,005), no significativamente por GLP-1, e inhibido (p < 0,05) por Ex-4 y Ex-9. Los cuatro estimularon la PI3K (184 ± 13%, p < 0,04) y MAPKs (p < 0,05), pero sólo la insulina la PKB (235 ± 38%, p < 0,001), y ninguno la p70s6k. La actividad basal global de estas quinasas fue menor (p < 0,001) en los obesos (50 ± 5%normal: 100 ± 8%).

**Conclusión.** En el obeso mórbido, el GLP-1 y exendinas no estimulan significativamente el TG en el adipocito, y su efecto sobre algunas quinasas podría estar relacionado con su documentada acción sobre el metabolismo lipídico.

### 0009

#### Efecto del GLP-1 y exendinas sobre el transporte de glucosa y actividad de quinasas en miocitos de obeso mórbido

P. Tornero Esteban, V. Sancho Bórmez, N. González, A. Martín-Duce,  
I. Valverde Alonso

*Fundación Jiménez Díaz y Hospital Príncipe de Asturias*

**Introducción.** El GLP-1 estimula el metabolismo de la glucosa en tejidos extrapancreáticos. Las exendinas 1-39 (Ex-4) y 9-39 (Ex-9) son agonista y antagonista, respectivamente, del receptor del GLP-1 en distintos sistemas celulares, pero agonistas de su acción en el músculo humano. Estudiar el efecto del GLP-1, exendinas e insulina sobre el transporte de glucosa (TG) y actividades quinasas en cultivo primario de miocitos de obesos mórbidos, diabéticos o no, respecto al hombre normal.

**Métodos.** TG -incorporación 2-deoxy-D-[1,2-<sup>3</sup>H]- y actividad p44/42 MAPKs, p70s6k y PKB -Western blot-, durante 35 ó 3 min, sin (basal) y con 10<sup>-8</sup>M y 10<sup>-9</sup>M hormona/péptido, respectivamente.

**Resultados.** En el obeso, respecto al normal, el TG basal fue menor (p = 0,001), pero el incremento con GLP-1 (p < 0,0001) y Ex-9 (p < 0,0001), mayor; la actividad p44/42 MAPKs, p70s6k y PKB basal está reducida (p < 0,0001), y ninguno de los péptidos modifica MAPKs y PKB. GLP-1 y Ex-4, pero no insulina, incrementan la p70s6k. En el obeso diabético, la insulina no modifica las MAPKs pero sí el GLP-1 (p < 0,0001), Ex-4 (p < 0,0001) y Ex-9 (p < 0,0001); sólo la insulina estimula (p < 0,05) la PKB.

**Conclusiones.** El miocito del obeso mórbido no diabético, tiene una respuesta normal a la insulina, GLP-1 y Ex-9, y menor

a la Ex-4. La basal de todas las quinasas es menor, y el efecto de estas hormonas/péptido está alterado; la célula del obeso diabético tiende hacia una recuperación de la respuesta MAPKs al GLP-1 y exendinas, y de la PKB a la insulina.

### 0010

#### Papel de la cirugía bariátrica a corto y largo plazo en el metabolismo hidrocarbonato y lipídico

F. Arrieta Blanco, J. Balsa Barro, E. Morejón Botello,  
R. Peromingo Fresneda, C. Vázquez Martínez  
*H.U. Ramón y Cajal. Área 4 Madrid*

La obesidad mórbida (IMC > 40) se asocia con alteraciones metabólicas: hiperglucemia, intolerancia hidrocarbonada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. El objetivo de nuestro estudio es valorar el efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo hidrocarbonato y lipídico a los 3 y 12 meses de la cirugía.

Estudiamos 18 pacientes con obesidad mórbida pre y post-intervención de cirugía bariátrica. Se le determinó antes de la intervención a los 3 y 12 meses la glucemia basal, colesterol y triglicéridos. El diagnóstico de anomalías del metabolismo hidrocarbonado se basó en los criterios ADA-97 y ADA-2005. Los resultados fueron analizados utilizando el programa spss. Aplicamos el test de Wilcoxon para el análisis de los parámetros.

Resultados. Al inicio del estudio 3 pacientes eran diabéticos según criterios ADA-97, 6 tenían Intolerancia basal a la glucosa según criterios ADA-2005. A los 3 meses de la cirugía sólo 3 tenían intolerancia basal a la glucosa y a los 12 meses de la cirugía sólo un paciente tenían glucemia basal de 102 mg/dL. La glucemia basal (precirugía) fue de  $106,44 \pm 20$  mg/dL (media  $\pm$  DS), disminuyendo a los 3 meses postcirugía a  $89,13 \pm 9,2$  mg/dL;  $p < 0,003$  y al año a  $86,6 \pm 7,6$  mg/dL;  $p < 0,001$ . Los niveles de colesterol basales (precirugía) eran de  $208,88 \pm 54,6$  mg/dL disminuyendo a los 3 meses a  $143,4 \pm 44$  mg/dL;  $p < 0,001$  y a los 6 meses  $136,13 \pm 38$  mg/dL;  $p < 0,001$ . Cuando analizamos los triglicéridos basalmente (precirugía) los niveles eran de  $127,2 \pm 64$  mg/dL, disminuían los niveles a los 3 meses a  $123 \pm 55$  mg/dL;  $p$  ns y al año seguía disminuyendo más que el peso pues continuando siendo todos mórbidos a los 3 meses incluso al año, de manera no significativa  $105,3 \pm 53$  mg/dL. Existe correlación positiva entre las variaciones de colesterol y triglicéridos. Por todo ello podemos concluir: 1. La cirugía bariátrica modifica precozmente y continua modificando a lo largo del tiempo el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. 2. Es muy efectiva en la corrección de las anomalías del metabolismo hidrocarbonado. 3. La acción de cirugía a corto plazo pone de manifiesta la importancia de la absorción de nutrientes en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

### 0011

#### Los obesos mórbidos con IFG muestran un patrón específico de secreción y sensibilidad a la insulina. Efecto de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica

E. García-Fuentes, J.M. García-Almeida<sup>1</sup>, J. Rivas-Marín<sup>2</sup>,  
J.L. Gallego-Perales<sup>3</sup>, B. González-Jiménez<sup>4</sup>, J. García-Arnés<sup>5</sup>,  
I. Cardona, L. Garrido-Sánchez, S. García-Serrano,  
Z. Jiménez-Ramírez<sup>1</sup>, V. Muñoz-Alguacil<sup>1</sup>, F. Soriguer<sup>6</sup>

*Fundación IMABIS, Málaga. <sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General, <sup>4</sup>Servicio de Psicología Clínica, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga*

**Introducción.** La obesidad se asocia frecuentemente a una hipersecreción de insulina. Recientemente se ha redefinido el *impaired fasting glucose* (IFG) dentro del intervalo de glucosa en ayunas entre 100-125 mg/dL. El objetivo de este estudio ha sido evaluar si en obesos mórbidos los cambios en la secreción de insulina comienzan ya con glucemias consideradas normales.

**Material y métodos.** Se estudian antes y tras la cirugía bariátrica 32 obesos mórbidos. Se calcula la tolerancia a la glucosa ( $K_G$ ), sensibilidad a la insulina (SI), primer fase de secreción de insulina (AIRg) y el índice de disposición (DI) mediante una sobrecarga i.v. de glucosa.

**Resultados.** En obesos mórbidos, la SI ( $p < 0,001$ ), el DI ( $p < 0,001$ ) y la AIRg ( $p = 0,008$ ) comienza ya a alterarse con niveles de glucemia considerados como normales (90-95 mg/dL). El  $K_G$  muestra una correlación significativa con el DI tanto precirugía ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) como postcirugía ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,002$ ). Tras la cirugía se produce una significativa recuperación en todas las variables relacionadas con la insulínsecreción y la insulínresistencia, especialmente en los obesos mórbidos con IFG.

**Conclusiones.** En obesos mórbidos se observa un gradiente de insulínresistencia e insulínsecreción en función de los valores de glucemia basal. La caída del primer pico de secreción de insulina comienza ya con valores de glucemia considerados como normales. Los obesos mórbidos con el fenotipo IFG muestran un patrón específico de insulínresistencia y secreción de insulina. El  $K_G$  discrimina claramente los fenotipos clínicos en función de la glucemia basal.

### 0012

#### Niveles de leptina en mujeres con obesidad mórbida: influencia de la secreción pancreática de insulina

M.J. Morales, V. del Campo, C. Delgado, M.A.M. Olmos,  
E. Pena  
*Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo*

**Introducción.** La obesidad se asocia a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperleptinemia. A pesar de la correlación positiva entre insulina y leptina, sus interacciones no están bien definidas.

**Objetivos.** Analizar la asociación de los niveles séricos de leptina e insulina con medidas de insulínresistencia y secreción pancreática de insulina y con marcadores del síndrome metabólico en una población de mujeres con obesidad mórbida (OM).

**Pacientes y métodos.** 70 pacientes consecutivas candidatas a cirugía bariátrica, edad media 41,7 (38,6-43,6) años, peso inicial 127,0 (122,5-131,6) kg, IMC 50,3 (48,6-51,9) kg/m<sup>2</sup>. En las pacientes sin antecedentes previos de diabetes mellitus (DM) se realizó una sobrecarga oral de glucosa estándar (SOG) para estu-

diar la situación de tolerancia a la glucosa. Se determinaron niveles séricos basales de leptina (IRMA), glucosa e insulina basales y tras SOG, HbA1c, HDL-colesterol, triglicéridos, TA e índice cintura/cadera. La resistencia a la insulina y la función de la célula B se estimaron por HOMA (HOMA-IR y HOMA-% B respectivamente).

**Resultados.** La concentración de leptina fue un 30% menor en las pacientes con DM (59,4 vs 84,3 ng/mL;  $p = 0,026$ ) independientemente del IMC. Encontramos una correlación positiva de leptina con IMC ( $p = 0,035$ ) y HOMA-%B ( $p = 0,01$ ) y una correlación negativa con glucemia basal ( $p = 0,014$ ) y HbA1c ( $p = 0,044$ ). No hubo relación con glucemia post-SOG, insulina, HOMA-IR ni otros componentes del síndrome metabólico.

**Conclusión.** En nuestra población de mujeres OM, la concentración sérica de leptina está influenciada por el IMC, el ambiente glucémico y la secreción endógena de insulina pero no por la resistencia a la insulina. No hemos encontrado asociación entre leptina y síndrome metabólico.

## GENÉTICA

### 0013

#### Factores emergentes de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. Estudio en asistencia primaria

M. Pastoret Descamps, J.A. Caula Ros, J. Jurado Campos,  
I. Gich Salarich, A. de Prado Montcusí, J.M. Pou Torelló  
*EAP Instituto Catalán de la Salud, Olot*

**Objetivo.** Valorar indicadores de lesión endotelial y polimorfismos genéticos como factores de riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2 (DM2).

**Sujetos y métodos.** Estudio longitudinal casos-controles, con tres muestras procedentes del estudio de la diabetes del norte de Cataluña, realizado en Atención Primaria. Se estudiaron tres muestras de sujetos: 40 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV); 31 pacientes con DM2 sin ECV y 34 sin diabetes. No existían diferencias significativas para edad y sexo.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de TFG- $\beta$  total (ELISA) y óxido nítrico (NO) (reacción de Griess) y se estudió la distribución de los polimorfismos del gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) por PCR y digestión por RFLP.

**Resultados.** Los dos grupos de pacientes con DM2, con/sin ECV, presentaron menores concentraciones de TGF- $\beta$  (ANOVA:  $p = 0,014$ ) que el grupo sin diabetes. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de NO entre los tres grupos.

Estudiando la distribución del polimorfismo del gen eNOS, las tres muestras presentaron diferencias significativas ( $0,049 = \chi^2$ ), razón de verosimilitud = 0,037), con una mayor frecuencia del alelo "TT" en los pacientes DM2 con ECV ( $p = 0,011$ ).

**Conclusiones.** Los resultados parecen indicar que la disminución del nivel de TGF- $\beta$  en la diabetes puede ser un factor de riesgo cardiovascular, ligado más a la diabetes que a la ECV. La mayor frecuencia del genotipo "TT" en el polimorfismo del gen eNOS en pacientes con DM2 y ECV, podría sugerir su utilidad como marcador de riesgo cardiovascular en la DM2.

### 0014

#### Diagnóstico molecular de diabetes monogénica: identificación y caracterización funcional de nuevas mutaciones MODY2 y MODY3

M.A. Navas, M. Galán, E. Blázquez, C.M. García-Herrero,  
O. Vincent<sup>1</sup>, B. Flández<sup>2</sup>, M. Durán<sup>2</sup>, J.J. Gorgojo<sup>3</sup>, S. Azriel<sup>4</sup>  
*Dpto Bioquímica y Biología Molecular III. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Getafe. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Fundación Alcorcón. <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital 12 de Octubre. manavas@med.ucm.es*

MODY2 y MODY3 están causados por mutaciones en los genes que codifican la enzima glucoquinasa y el factor de transcripción HNF1alfa, respectivamente.

Realizando un diagnóstico molecular de diabetes monogénica hemos encontrado, entre otras, una nueva mutación MODY2 y dos nuevas MODY3. La nueva mutación MODY2 produce la inserción de un aminoácido adicional entre las posiciones 160 y 161 de la glucoquinasa. Esta es la primera mutación descrita de estas características y segrega con el fenotipo en una familia que presenta diabetes y/o diabetes gestacional en tres generaciones consecutivas. Las dos nuevas mutaciones MODY3 son de distinta naturaleza. El polimorfismo T196A podría ser una mutación de novo aparecida en una paciente con características clínicas típicas de MODY3 pero sin antecedentes familiares de diabetes. La segunda es una delección de 8 bases en la región 5'UTR del gen. Ninguna de las 3 mutaciones han sido detectadas en 54 individuos sanos estudiados como controles.

Mediante ensayos enzimáticos de la glucoquinasa mutada hemos determinado que la nueva mutación MODY2 altera los parámetros cinéticos del enzima, disminuyendo las afinidades por los sustratos, y la actividad específica en mas de un 95%. Además, mediante abordajes bioquímicos y genéticos hemos estudiado el efecto de la mutación sobre la interacción de la glucoquinasa con otras proteínas asociadas.

Por otra parte, hemos caracterizado el polimorfismo T196A localizado en la región inter-dominios de unión al DNA de HNF1alfa junto con la mutación V133M localizada en el dominio POU de unión al DNA, mediante experimentos de transactivación en líneas celulares y EMSA, para determinar los cambios producidos en el potencial de transactivación de HNF1alfa y en la afinidad del factor de transcripción al DNA.

Este trabajo está financiado por el Instituto de Salud Carlos III: Proyecto PI030203 y Redes RGDM(G03/212) y RCMN (C03/08).

### 0015

#### Polimorfismos del gen del angiotensinógeno (M235T) y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

N. Potau<sup>2</sup>, A. de Prado, T. Doñate, J. Ybarra, M.A. Ortiz, J.M. Pou<sup>1</sup>  
*Servicio de Endocrinología y Nutrición, y <sup>2</sup>Nefrología, Hospital de Sant Pau, <sup>2</sup>Lab. Hormonas. Hosp. Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona*

**Objetivo.** Evaluar la relación entre los polimorfismos de los genes reguladores del eje renina-angiotensina y el riesgo (FRCV)

de enfermedad cardiovascular (ECV). En estudios previos se observó una relación entre el polimorfismo del gen del angiotensinógeno y ECV en población no diabética.

**Metodología.** Los polimorfismos de los genes: I/D, enzima de conversión (ACE), M235T del angiotensinógeno (AGT) y A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina (AT1) fueron determinados por métodos standard de PCR.

Se estudiaron 645 y 493 hombres no diabéticos y con diabetes tipo 2 (DM2), 125 y 186 con ECV respectivamente. En todos los pacientes se realizó: valoración clínica, estudio de ECV, parámetros morfológicos, perfil lipídico y componentes del síndrome metabólico.

**Resultados.** Se encontró una asociación significativa entre ECV y FRCV clásicos en población de sujetos diabéticos o no diabéticos.

El polimorfismo del AGT TT (M235T) estaba relacionado con una mayor prevalencia de ECV en DM2 ( $p < 0,018$ ). En el grupo de sujetos no diabéticos la ECV se encuentra relacionada también con los polimorfismos AT1 CC (A1166C) ( $p < 0,023$ ) y DD (ACE) ( $< 0,050$ ) a la vez que con el AGT TT. En un análisis de regresión logística pudo observarse que solamente el polimorfismo AGT TT se mantenía como riesgo independiente (OR 1,21, CI: 1,01-1,98) en las dos poblaciones analizadas.

**Conclusiones.** Los FRCV clásicos se relacionan con ECV en la población de hombres diabéticos y no diabéticos. La interrelación posible entre el polimorfismo TT del angiotensinógeno y la ECV pueden sugerir su utilización como un marcador futuro de riesgo de ECV.

## 0016

### Análisis de las características cinéticas de mutaciones en el gen de la glucokinasa responsables de diabetes de tipo MODY2

I. Estalella<sup>1</sup>, M.A. García-Gimeno<sup>2</sup>, I. Rica<sup>1</sup>, C. Luzuriaga<sup>3</sup>, A. Cortazar<sup>1</sup>, F. Vázquez<sup>1</sup>, M.J. López<sup>4</sup>, R. Ruiz Cano<sup>5</sup>, A. Marina<sup>2</sup>, P. Sanz<sup>2</sup>, L. Castaño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Bizkaia. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Valencia CSIC, Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia. <sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Albacete, Albacete

**Introducción.** La diabetes tipo MODY2 se ha asociado a mutaciones en el gen que codifica la enzima pancreática glucokinasa. En un estudio previo se encontró que el 80,9% de 94 familias españolas diagnosticadas de diabetes MODY presentaban mutaciones en este gen. Entre las mutaciones encontradas se identificaron 37 nuevas. El objetivo de este trabajo fue caracterizar funcionalmente estas mutaciones.

**Material y métodos.** Las mutaciones fueron agrupadas en seis grupos dependiendo de su localización en la estructura tridimensional de la enzima, eligiéndose una mutación representativa de cada grupo. Las enzimas mutadas se obtuvieron por mutagénesis dirigida, expresión y purificación en *E. coli*. Los parámetros cinéticos se obtuvieron midiendo la actividad de cada enzima en diferentes concentraciones de sustratos, glucosa y ATP.

## Resultados.

	$V_{max}$	$S_{0,5} \text{ Glu (mM)}$	$\text{Coef. Hill}$	$K_m \text{ ATP (mM)}$
<b>WT</b>	44,1	7,61	1,42	0,45
<b>K420E</b>	41,3 ± 5,7	11,6 ± 0,3	1,47 ± 0,04	0,41 ± 0,05
<b>E265K</b>	37,9 ± 3,2	11,5 ± 0,5	1,37 ± 0,07	0,40 ± 0,07
<b>A379V</b>	28,7 ± 7,5	13,7 ± 0,1	1,45 ± 0,02	0,69 ± 0,13
<b>V182L</b>	16,7 ± 0,1	28,8 ± 2,7	1,61 ± 0,05	0,16 ± 0,03
<b>Y61S</b>	7,2 ± 0,6	39,2 ± 0,3	1,50 ± 0,17	0,21 ± 0,01
<b>C233R</b>	ND	ND	ND	ND

ND: no se detectó actividad enzimática.

## Discusión y conclusiones.

1. Todas las mutaciones provocan una disminución de la actividad enzimática, lo que justifica la aparición de diabetes tipo MODY en estos pacientes.

2. Esta disminución varía desde una afectación parcial (K420E) hasta una total (C233R).

## 0017

### Efecto del polimorfismo pro12ala del PPAR $\gamma$ 2 sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y sobre la sensibilidad periférica a la acción de la insulina en una población con alta ingesta de ácido oleico

C.F.R. Soriguer Escofet, S. Morcillo Espina, M.C. Almaraz, G. Rojo-Martínez, I. Esteva, M.S. Ruiz de Adana, G. Oliveira, F. Tinahones, J.M. García-Almeida, F. Cardona

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil Universitario Carlos Haya. Málaga

**Objetivo.** El objetivo de este trabajo es estudiar la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del PPAR $\gamma$ 2, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la sensibilidad periférica a la acción de la insulina en una población con una alta ingesta de ácido oleico.

**Material y método.** El estudio se ha realizado en 1226 personas de la población de Pizarra, Málaga. En todos los sujetos se ha realizado una evaluación clínica, antropométrica y bioquímica, incluido un test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) (75 g) y genotipado el polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR $\gamma$ 2 se ha genotipado por el método de reacción en cadena de la polimerasa y digestión con enzimas de restricción (RFLP). La resistencia a la insulina se midió por el HOMA.

**Resultados.** Los sujetos portadores del alelo Ala12 presentaban un OR de tener GBA de 0,55 (IC = 0,28-1,11), IG de 0,59 (IC = 0,31-1,17), y de DM2 de 0,30 (IC = 0,13-0,74). La ingesta de MUFA expresada como proporción de la energía total consumida contribuyó de manera significativa a la varianza del HOMA-IR ( $p = 0,04$ ) encontrándose una interacción entre el alelo Ala12 del PPAR $\gamma$ 2 y la ingesta de MUFA ( $p=0,005$ ).

**Conclusión.** Los resultados sugieren la existencia de una interacción entre el polimorfismo Pro12Ala del PPAR $\gamma$ 2 y los MUFA de la dieta, de manera que los sujetos obesos portadores del alelo Ala12 tendrían mayores valores de HOMA-IR especialmente si su consumo de MUFA es bajo.

## 0018

**Asociación genotipo-fenotipo en diabetes neonatal**

I. Rica<sup>1</sup>, G. Pérez de Nanclares<sup>1</sup>, C. Luzuriaga<sup>2</sup>, I. Estalella<sup>1</sup>, J.R. Bilbao<sup>1</sup>, A. Aragónés<sup>2</sup>, R. Barrio<sup>3</sup>, C. Carlés<sup>4</sup>, C. Fernández<sup>5</sup>, E. Gastaldo<sup>6</sup>, P. Giral<sup>7</sup>, J.M. Gómez Vida<sup>8</sup>, J.P. López Sigüero<sup>9</sup>, M.T. Muñoz Calvo<sup>10</sup>, J. Prieto<sup>11</sup>, F. Vargas<sup>12</sup>, L. Castaño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces, Bizkaia. <sup>2</sup>Endocrinología Infantil, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo. <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>5</sup>Hospital La Fe, Valencia. <sup>6</sup>Hospital de Basurto, Bilbao. <sup>7</sup>Hospital de Alzira, Valencia. <sup>8</sup>Hospital de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>9</sup>Hospital de Motril, Granada. <sup>10</sup>Hospital Materno-Infantil, Málaga. <sup>11</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid. <sup>12</sup>Hospital General Universitario, Elche. Grupo GEDINE: Grupo Español de Diabetes Neonatal

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad muy poco prevalente caracterizada por hiperglucemia que precisa tratamiento insulínico durante los 3 primeros meses de vida, cuya evolución puede ser transitoria o permanente. Los estudios genéticos realizados en los últimos años han asociado la enfermedad con alteraciones en de la banda 6q24, o con mutaciones en los genes *IPF1*, *GCK*, *FOXP3* y, recientemente, en el *KCNJ11*.

El **objetivo** de este trabajo fue caracterizar clínica y genéticamente a 19 pacientes, buscando una correlación fenotipo/genotipo en la DN.

**Pacientes y métodos.** Se analizaron en total 16 familias independientes con al menos un miembro diagnosticado de DN. La isodisomía y duplicación de la banda 6q24 paterna se estudió mediante microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. La detección de mutaciones en los genes *IPF1*, *GCK*, *FOXP3* y *KCNJ11* se hizo por secuenciación. Los datos clínicos se recogieron en un cuestionario incluyendo: antecedentes familiares de diabetes, antropometría neonatal, características clínico/analíticas al debut, tratamiento insulínico, resultados inmunológicos y situación hidrocarbonada actual.

**Resultados.** Tres familias presentaban alteración de la banda 6q24 (100% DN transitoria) y ocho mutación en el gen *KCNJ11* (50% DN transitoria). El resto de los genes analizados fueron normales.

Comparando ambos subgrupos: el peso al nacimiento (1.916 ± 180 vs 2.689 ± 119 g) y el índice ponderal, fueron menores en los pacientes con alteración en 6q24, subgrupo que se diagnosticó antes (3,2 ± 1,4 vs 39 ± 9,8 días).

En los pacientes con mutación en *KCNJ11* los datos iniciales no variaron en función de la evolución transitoria o permanente de la DN.

**Conclusiones.**

1. Los pacientes con DN que tienen alteración en 6q24 debutan precozmente y son muy distróficos.
2. La evolución de la diabetes en los pacientes con mutación en *KCNJ11* es imprevisible en base a los datos clínico-analíticos.

## COMPLICACIONES VASCULARES

## 0019

**Efectos del control estricto de la glucemia mediante insulina e.v. en pacientes con síndrome coronario agudo sin diabetes previa. El estudio INSUCOR**

I. Conget, B. Benito<sup>1</sup>, X. Bosch<sup>1</sup>, M. Heras<sup>1</sup>, A. Martín, E. Esmatjes *Endocrinología y Diabetes, ICMDM. <sup>1</sup>Cardiología, ICMCV. Hospital Clínic i Universitari de Barcelona*

El control de la hiperglucemia mediante insulina endovenosa en el infarto de miocardio ha demostrado ser ventajoso especialmente en pacientes con diabetes (DM). Nuestro **objetivo** fue evaluar el efecto del control estricto y precoz de la glucemia mediante insulino terapia e.v. sobre diferentes parámetros biológicos y clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin DM conocida.

**Pacientes y método.** Se incluyeron 28 pacientes con SCA, sin DM conocida y con una glucemia (GP) al ingreso  $\geq 140$  mg/dL y  $\geq 126$  a las 6 h. Aleatoriamente los pacientes se distribuyeron en dos grupos de tratamiento (48 h). Intensificado (INT, n = 13): insulina e.v. según algoritmo, GP objetivo 80-110 mg/dL; convencional (CON, n = 15): insulina s.c según algoritmo si GP  $\geq 160$  mg/dL. Se evaluó el perfil clínico-metabólico durante las primeras 48 h de ingreso, al finalizar la hospitalización, a las 4 y 48 semanas del alta.

**Resultados.** No hubo diferencias entre los dos grupos en las características clínicas y analíticas basales (edad 62 ± 12 vs 67 ± 10 años; 3/10 vs 5/10 mujeres/hombres; GP 180 ± 69 vs 192 ± 62 mg/dL; INT vs CON, respectivamente. Durante las 48 h iniciales, el perfil glucémico en el grupo INT fue significativamente mejor (104 ± 8 mg/dL) que en el grupo CON (153 ± 54 mg/dL, p = 0,002), sin hipoglucemias clínicamente significativas. Al finalizar las primeras 48 h, las cifras de PCR fueron significativamente más bajas en el grupo INT (20,4 ± 20,0) que en el grupo CON (44,3 ± 28,0 mg/L; p = 0,04). Dicha diferencia desapareció al alta hospitalaria. A las 4 semanas, la proporción de sujetos con alteraciones en la tolerancia a la glucosa fue similar en ambos grupos, y en únicamente un 28,6% del total ésta fue normal. Durante las 48 semanas de seguimiento, en el grupo convencional se observaron 2 episodios de insuficiencia cardíaca y 1 episodio de angina inestable.

**Conclusiones.** La insulina e.v. es segura y eficaz para normalizar precozmente el perfil glucémico de pacientes con SCA sin DM previa. Además, ejerce un efecto beneficioso sobre parámetros inflamatorios asociados al SCA. Confirmamos en nuestro entorno la elevada prevalencia de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en este tipo de pacientes.

## 0020

**Implicación pronóstica de la glucemia en la fase aguda del ictus**

J.C. Ferrer García, J.M. Pons Amate, C. Sánchez Juan, J. López, A. Herrera Ballester  
*Hospital General Universitario de Valencia*

**Objetivo.** Analizar si los niveles elevados de glucemia en la fase aguda del ictus se relacionan con un peor pronóstico.

**Material y métodos.** Se incluyen 216 pacientes consecutivos ingresados en la Unidad de ictus de nuestro Centro. Se recogen dos muestras de glucemia: una en el momento de asistencia en Urgencias y la glucemia basal a las 48 horas del ingreso. Para tipificar el pronóstico del ictus se utiliza la mortalidad durante el ingreso y el pronóstico funcional del ictus al alta mediante una escala homologada internacionalmente (RANKIN).

**Resultados.** El 59,7% de los sujetos presentaron niveles elevados de glucemia: 73 eran diabéticos conocidos, 16 tenían hiperglucemia tanto al ingreso como a las 48 horas, 6 presentaron niveles elevados de glucosa en Urgencias y 34 hiperglucemia basal a las 48 horas del ingreso. Hubo 26 fallecimientos, 25 de los cuales estaban incluidos en alguno de los grupos previos, constatándose una relación estrecha entre hiperglucemia (tanto en Urgencias como a las 48 horas) y mortalidad ( $p < 0,0001$ ). La glucemia basal elevada a las 48 horas se relacionó con un peor pronóstico funcional al alta utilizando la escala RANKIN ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones.** El 60% de los pacientes presentaron niveles alterados de glucemia en la fase aguda del ictus. La hiperglucemia al ingreso y a las 48 horas se relaciona con la mortalidad. La alteración de la glucosa a las 48 horas se relaciona con un peor pronóstico funcional. Todo ello sugiere la importancia del control de glucemia en la fase aguda del ictus.

## 0021

### Microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos. Estudio MAGAL

M.A. Brito, R. Marín, J. Redón, S. Tranche, F. Morales-Olivas, A. Galgo, P. Rodríguez, J. Mediavilla, J.V. Lozano, C. Filozof, M.A. Sánchez Zamorano, grupo MAGAL

**Objetivo.** Conocer la prevalencia de albuminuria (MAU) y morbilidad cardiovascular, en población diabética e hipertensa atendida en el ámbito de Atención Primaria (AP), según tiempo de evolución de la diabetes.

**Pacientes y métodos.** 1.596 diabéticos tipo 2 (DM2) (47,6% hombres) de (media  $\pm$  DE) 64,6  $\pm$  9,4 años, IMC: 30,4  $\pm$  4,6 kg/m<sup>2</sup>, PAS: 143  $\pm$  14,6 mmHg, PAD 81,6  $\pm$  8,8 mmHg, seguidos por 1.703 médicos de AP. Estudio transversal, nacional, multicéntrico. Se midió la MAU en primera orina de la mañana mediante tiras microalbuminúricas. Se definió MAU+ a la relación albumina/creatinina  $> 3$  mg/mmol. El filtrado glomerular (FG) se calculó por la fórmula MDRD.

**Resultados.** El 66,9% de los pacientes presenta MAU+: 60,8 vs 70,6% en los de  $< y \geq 5$  años, respectivamente. El riesgo (OR) de presentar MAU fue 1,07 veces superior por cada año adicional de diabetes (IC95%: 1,04-1,11). Los pacientes con  $\geq 10$  años de DM presentaron un riesgo 2,28 (IC95%: 1,61-3,24) veces superior a aquéllos con  $< 5$  años de evolución. Asimismo, los pacientes con más de 5 años de evolución de DM presentaron un riesgo 1,20 veces superior de presentar un FG  $< 60$  mL/min (IC95%: 1,13-1,27). Los pacientes de  $\geq 5$  años de evolución presentaron más enfermedad cardiovascular (ECV) (46 vs 32%, con OR 1,16 veces superior (IC95%: 1,10-1,22) aquéllos con  $\geq 5$  años de evolución con respecto a los pacientes con  $< 5$  años.

**Conclusiones.** La MAU en los DM2 hipertensos es una alteración precoz y aumenta con los años de evolución. El factor tiem-

po es un dato importante a tener en cuenta ya que se asocia además con deterioro de FG y más ECV.

## 0022

### La prevalencia de cardiopatía isquémica en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 es similar en varones y mujeres

J.M. Mata Cases, E. Fernández Bertolín, X. Cos Claramunt, M. García Durán, C. Pareja Rossell, E. Pujol Ribera  
CAP La Mina

**Objetivo.** Conocer la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y su relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

**Material y método.** Estudio longitudinal retrospectivo (1991-2000). Centro de salud urbano. Revisión de las características clínicas el año del diagnóstico de DM2.

**Resultados.** 598 casos de DM2 [51,3% mujeres; media edad (DE): 59,8 (11,4) años]. El 95,9% tenía algún FRCV y el 51% tres o más. 88 pacientes presentaron ECV antes o durante el primer año de diagnóstico (14,7%; IC95%:11,9-17,9; varones 19,2% y mujeres 10,4%,  $p = 0,002$ ). Prevalencia de FRCV en pacientes con ECV (varones/mujeres): obesidad 42,9/68,8% ( $p = 0,019$ ), HTA 69,6/78,1%, hipercolesterolemia 50/65,6%, hipertrigliceridemia 26,8/53,1% ( $p = 0,013$ ), tabaquismo actual o previo 83,9/12,5% ( $p < 0,001$ ). Prevalencia de ECV (varones/mujeres): cardiopatía isquémica (CI) 8,9/7,5%; AVC 7,6/2,3% ( $p = 0,003$ ) y arteriopatía periférica 5,8/1,3% ( $p = 0,003$ ). La regresión logística mostró asociación de ECV con edad  $> 59$  años (OR 2,2; IC95%:1,3-3,7) y tabaquismo (OR 1,93; IC95%:1,05-3,5). Los varones con CI isquémica presentaron mayor tabaquismo que las mujeres (80,8 vs 8,7%,  $p < 0,001$ ) y un mejor control glucémico (HbA1c  $< 7\%$  68% vs 34,8%,  $p = 0,021$ ). En el resto de variables no hubo diferencias significativas.

**Conclusiones.** La edad y el tabaquismo fueron las únicas variables relacionadas con ECV. Aunque el tabaquismo era más frecuente en varones, la cardiopatía isquémica tuvo una prevalencia similar en ambos sexos, probablemente por una mayor prevalencia de obesidad e hipertrigliceridemia y un peor control glucémico en las mujeres. El AVC y la arteriopatía periférica fueron más frecuentes en varones.

## 0023

### Análisis proteómico del humor vítreo mediante DIGE: una nueva estrategia para identificar dianas terapéuticas en la retinopatía diabética proliferativa

R. Simó Canonge, M. García Ramírez, F. Canals Surís, E. Carrasco de Miguel, C. Hernández Pascual  
Institut de Recerca Hospital Vall'D Hebron

**Objetivo.** Identificar nuevos candidatos implicados en la etiopatogenia de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) mediante análisis proteómico del humor vítreo.

**Pacientes y métodos.** Se han comparado los proteomas obtenidos en humor vítreo de 8 pacientes diabéticos tipo 1 con RDP y de 10 sujetos no diabéticos vitrectomizados por agujero macular (grupo control). El análisis proteómico se ha realizado mediante



electroforesis bidimensional utilizando la tecnología DIGE (*Fluorescence 2-D Difference Gel Electrophoresis*), basada en el marcaje de las muestras con diferentes fluorocromos, lo que permite la separación simultánea de muestras en el mismo gel y posibilita una comparación cuantitativa de abundancias de gran fiabilidad. Para la identificación de las proteínas seleccionadas se ha empleado la espectrometría de masas MALDI-TOF.

**Resultados.** Hemos identificado 8 proteínas a mayor concentración (punto de corte > 1,5) en los pacientes con RDP que en el grupo control (ZAG, Apo A1, Apo H, fibrinógeno A, y los factores del complemento: C3, C4b, C9 y factor B). Por el contrario, se han detectado 3 proteínas a menor concentración en los pacientes con RDP (PEDF, *Interstitial retinol-binding protein* –IRBP– e *inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain* –ITIH2–). No se ha observado solapamiento en la concentración de estas 11 proteínas entre el grupo con RDP y los sujetos control. La diferente expresión de 5 de las proteínas identificadas (ZAG, C3, factor B, PEDF e IRBP) se ha confirmado mediante *western blot*.

**Conclusión.** El abordaje proteómico mediante DIGE es útil para identificar nuevos candidatos implicados en la etiopatogenia de la RDP y, por tanto, nuevas dianas terapéuticas.

## 0024

### Niveles de sCD40L en pacientes con microalbuminuria persistente. Efectos de la intervención multifactorial y nutricional

N. Pérez Ferre, D. Gómez Garre, J. Bagazgoitia Barreda,  
E. Bordiu Obanza, R. Boente  
*Hospital Clínico San Carlos*

**Contenido.** El sCD40L es un péptido segregado por la plaqueta predictor de la mortalidad cardiovascular, como lo representa la microalbuminuria (AER). Determinamos sCD40L en 25 sujetos sanos y 90 pacientes con DM tipo 2 (edad/evolución: 66/17 años), HbA<sub>1c</sub> 7,5% y AER > 30 mg/g creatinina persistente en 3 determinaciones el año previo, y tratados con 300 mg de irbesartan durante un año tras realizar un tratamiento multifactorial intensificado (Steno). 63 pacientes recibieron además una intervención nutricional sustituyendo el 2% de la grasa saturada por poli y monoinsaturada procedente de frutos secos (cambio del 5% distribución grasa).

El valor mediano del sCD40L fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles (1.694 vs 601 pg/mL;  $p < 0,02$ ). Tras un año de tratamiento multifactorial la AER se normalizó (< 30 mg/g) en 15 pacientes (16,7%). La regresión se asoció a valores iniciales menores de AER (51 vs 117 mg/g), a mayor reducción de la mediana de HbA<sub>1c</sub> (6,7 vs 7,4%;  $p < 0,05$ ), triglicéridos (85 vs 106 mg/dL;  $p < 0,05$ ), y del sCD40L (872 vs 1.244 pg/mL;  $p < 0,05$ ) en comparación con los pacientes que no presentaron regresión. La regresión se relacionó con el éxito en el tratamiento multifactorial, sobre todo el valor de HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,002$ ), triglicéridos ( $p < 0,05$ ), pero no con la intervención nutricional.

**Conclusión.** La regresión de la microalbuminuria es frecuente en los pacientes con DM tipo 2. Los niveles de sCD40L disminuyen con el tratamiento multifactorial, en particular con el control glucémico, pero no con la intervención nutricional durante el tiempo de seguimiento.

## B.I.C.I. Y SENSORES

### 0025

### Estudio retrospectivo de la eficacia y complicaciones del tratamiento con infusor de insulina (ISCI) en 33 pacientes diabéticos

A. Chico, M. Subirà Alberó, A. Novials Sardà  
*Instituto de Diabetes. Fundació Sardà Farriol*

**Objetivo.** Analizar los resultados del tratamiento con ISCI en nuestro centro durante 5 años.

**Pacientes y métodos.** Todos los sujetos que iniciaron ISCI entre 1999 y 2004. Se han recogido: indicaciones, peso, HbA<sub>1c</sub>, dosis de insulina, complicaciones y número de ISCI retiradas.

**Resultados.** Iniciaron ISCI 33 pacientes (28 DM-1/4 DM-2/1 MODY-2). Las indicaciones fueron: mal control (18 pacientes), control preconcepcional (12 pacientes), gestación en curso (1 paciente) e hipoglucemias inadvertidas (2 pacientes). El seguimiento medio ha sido de  $3,5 \pm 2$  años. 29 de los 33 sujetos mejoraron su control. La HbA<sub>1c</sub> pasó de  $8,2 \pm 1,3\%$  al inicio a  $7,2 \pm 0,9\%$  a los 6 meses y a  $7,3 \pm 0,9\%$  a los 12 meses. A los 5 años era de  $7,6 \pm 1,2\%$ . El 44% de pacientes que iniciaron ISCI por mal control alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> < 7%, mientras que el 77% de pacientes en que se usó por control pregestacional alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6\%$ . Dosis de insulina y peso no se modificaron. Se produjeron 3 cetoacidosis y 2 hipoglucemias graves. Diez pacientes interrumpieron el tratamiento por: infecciones en zona de punción ( $n = 3$ ), tratamiento con insulina glargina ( $n = 2$ ), finalización de la gestación ( $n = 2$ ), mala adaptación ( $n = 2$ ) y persistencia del mal control ( $n = 1$ ).

**Conclusiones.** El 82,6% de pacientes mejoran su control con ISCI. La máxima reducción de HbA<sub>1c</sub> se observa a los 6 meses manteniéndose estable durante 3 años con tendencia a empeorar posteriormente. Las pacientes en que la indicación fue gestación son las que consiguen un mejor control. Hay pocas complicaciones graves pero un 30% de pacientes interrumpen el tratamiento.

### 0026

### Infusión de insulina en niños: resultados de la monitorización continua de glucosa

R. Sánchez Pérez, M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera Sánchez,  
P. Cortés Mora, E. García García  
*Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario "Torrecárdenas".  
Almería*

**Introducción.** El tratamiento con bomba infusora de insulina trata de mejorar el control glucémico y disminuir el riesgo de hipoglucemia en diabetes tipo 1.

**Objetivo.** Valorar los niveles de glucemia y la presencia, duración y sintomatología de las hipoglucemias con el uso de un monitor continuo de glucosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tratados con infusión de insulina, así como la tolerancia de esta prueba en estos pacientes.

**Pacientes y métodos.** Se estudian 13 pacientes (4 varones) con diabetes tipo 1 tratados con infusor de insulina, edad  $10,6 \pm 3,5$  años (rango 3,2-13,6), tiempo de evolución de la diabetes  $5,0 \pm 3,2$  años, dosis de insulina  $0,99 \pm 0,19$  U/kg/día y último nivel

de hemoglobina A1c  $7,1 \pm 0,8$ . Se utilizó el sistema CGMS de Mini-med durante 72 horas.

**Resultados.** El sensor no fue tolerado por el niño preescolar de 3 años. El nivel de glucosa intersticial captado por el sensor fue  $187 \pm 40$  mg/dL. El tiempo en hipoglucemia (menor de 70 mg/dL) fue el  $3,6 \pm 5,6\%$  del total y el tiempo en hiperglucemia (mayor de 180 mg/dL) fue el  $47,3 \pm 17,4\%$  del total. En ningún caso se detectaron hipoglucemias subclínicas.

**Conclusión.** Los niños y adolescentes con infusor de insulina muestran un perfil glucémico muy irregular y solo la mitad del tiempo consiguen estar en normoglucemia. Nuestros pacientes conservan la sintomatología de alarma frente a la hipoglucemia y en general toleran bien el CGMS.

## 0027

### Valoración del uso del sistema de monitorización continua de glucosa Guardian<sup>RT</sup> en pacientes tratados con bomba de insulina

A. Prados, L. Erdozain, M. Bartralat, E. Brugués, R. Cabezas, M. Rigla  
*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau. Barcelona*

**Introducción.** El sistema Guardian<sup>RT</sup> permite acceder a los valores de glucosa s.c. en tiempo real. El sistema Diabtel se basa en una aplicación web que incluye una PDA para comunicación remota con el centro de diabetes.

**Objetivo.** Valoración del monitor Guardian<sup>RT</sup> por parte de los pacientes.

**Métodos.** Se incluyeron 10 pacientes DM 1 (5 mujeres, edad 40,6 (21-62), duración de la diabetes 14,7 (3-52) años) tratados con bomba de insulina en un estudio randomizado cruzado (2 períodos de 4 semanas). A lo largo del estudio los pacientes usaron el sistema Diabtel para la transmisión de los datos de glucosa, insulina, dieta, etc., a partir de los cuales se les proponía cambios en la pauta de tratamiento. Durante el período de intervención los pacientes usaron además el Guardian<sup>RT</sup> 3 días/semana y al final contestaron un cuestionario sobre su uso.

**Resultados.** Todos los pacientes contestaron que el Guardian<sup>RT</sup> es útil y de manejo sencillo, aunque sólo el 50% lo valoró como "no engorroso". El 80% estuvo de acuerdo en que aumentaba su seguridad y el 70% en que evitaba hipoglucemias graves y permitía afrontar mejor situaciones especiales, como el ejercicio. El 90% estuvo de acuerdo en que es útil en la decisión de administrarse bolus extra y evitar el olvido de bolus. El 80% observó discordancias con el glucómetro, pero a sólo el 20% le pareció que podían ser potencialmente peligrosas. Finalmente, el 90% lo volvería a usar y recomendaría su uso.

**Conclusión.** El uso del monitor Guardian<sup>RT</sup> tiene una valoración claramente positiva en un grupo de pacientes tratados con bomba de insulina e incluidos en un programa de autonomía supervisada telemédico.

## 0028

### Uno de cada 5 pacientes deja el tratamiento con bomba antes de los tres años: causas y evolución

R. Cabezas, D. Mauricio, R. Corcoy, I. Capel, S. Torrejón,  
A. de Leiva, M. Rigla

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

El tratamiento con bomba de insulina ha demostrado ser eficaz en la mejora del control glucémico. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes decide volver al tratamiento con múltiples dosis de insulina.

**Objetivo.** Caracterización de los pacientes que abandonaron el tratamiento con ISCI.

**Métodos.** Revisión de historias clínicas y base de datos de seguimiento prospectivo de los pacientes tratados con ISCI; cuestionarios de calidad de vida (DQOL) y salud general (SF-12) realizados en 2004, mientras aún seguían tratamiento con ISCI.

**Resultado.** De 201 pacientes estudiados, 40 (19,9%) dejaron el tratamiento con ISCI tras una mediana de 18,3 meses (P90 = 34,8). Los motivos fueron: fin gestación (33,6%), desmotivación-tratamiento insatisfactorio (46,2%), problemas zona punción (12,9%), no mejora control (2,6%), alcoholismo (2,6%), muerte (2,6%). La pauta post-ISCI incluyó insulina glargina en el 75% de los casos. La evolución de la HbA1c fue: al suspender ISCI:  $6,9 \pm 1,1\%$ ; 3-6 meses post-ISCI  $7,3 \pm 1\%$ ; 12 meses post-ISCI  $7,2 \pm 0,8\%$  ( $p = 0,01$ ). Las características (edad, sexo, duración DM, HbA1c inicial, mejora de la HbA1c, cetosis,...), de los que dejaron el tratamiento con ISCI por motivos diferentes al fin de gestación fueron similares a las del grupo que siguió con el tratamiento. En el cuestionario SF-12, los pacientes que abandonarían posteriormente el tratamiento tenían mayor puntuación en "limitación a esfuerzos moderados" ( $p < 0,05$ ) y "trabajo habitual dificultado por dolor..." ( $p < 0,001$ ) que los que mantuvieron el tratamiento, sin diferencias significativas en el DQOL.

**Conclusiones.** Los pacientes que dejan el tratamiento con iscii no difieren en características clínicas pero si en la percepción del estado de salud. La HbA1c incrementa de forma significativa tras dejar el tratamiento con ISCI.

## 0029

### Evaluación de un programa integral de tratamiento con infusores subcutáneos de insulina (ICSI)

M.E. Domínguez López, M.S. Ruiz de Adana Navas, A. Dayaldasani,  
A. Machado, F. Soriguer Escorfet  
*HRU Carlos Haya*

**Introducción y objetivos.** En 2003 el SSPA incluyó como prestación los ISCI para pacientes seleccionados con DM 1. Se presenta la experiencia clínica de 2 años en pacientes seguidos en la U.D. de nuestro Servicio.

**Material y métodos.** Se evalúan 42 pacientes (13H/29M) portadores de ISCI (3 meses-2 años), respecto a indicación, control metabólico, perfil lipídico, DDI, antropometría, y complicaciones relacionadas con la terapia. Se ha valorado calidad de vida mediante DQOL. Se presentan datos descriptivos; el contraste de hipótesis se efectuó mediante ANOVA para variables continuas y Chi-cuadrado para las cualitativas.

**Resultados.** Edad  $33 \pm 11,7$  años; años de diabetes  $15,1 \pm 7,7$ . Instalación: ambulatoria. Visitas: 1º y 2º año: 5 y 3,5. Infusores: 29 H-Tron Plus, 7 Animas 1.200, 5 Minimed 508 y 1 Paradigm.

Indicación: mal control metabólico (26,2%), inestabilidad glucémica (35,7%), d. inestable (9%), hipog. limitantes (14,4%), fen. del alba (4,7%). Abandonos: 4 (10%).

La HbA<sub>1c</sub> y la DDI se redujeron a los 3 y 6 meses. No se modificaron variables antropométricas ni perfil lipídico.

Complicaciones metabólicas: tendencia a disminución de hipoglucemias graves, sin diferencias en cuanto a hipoglucemias leves. 1 episodio de CAD. Complicaciones técnicas o del punto-inserción: no relevantes. Llamadas móvil médico: 0,5/paciente-año. En calidad de vida, se aprecia mejoría a los 12 meses postratamiento.

**Conclusiones.** El tratamiento con ISCI es una terapéutica segura y eficaz en pacientes diabéticos seleccionados en el marco de equipos cualificados, mejorando el control metabólico y la calidad de vida.

Agradecimientos: I. Sánchez, A. Castelló, E. Cañada, D. Cabello.

### 0030

#### Resultados del tratamiento con infusión continua de insulina en pacientes con diabetes tipo 1

I. Torres, C. Coserria, M.M. Roca, Isabel Valencia, J. Ortego, M. Aguilar

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerta del Mar, Cádiz*

**Objetivo.** Evaluar el grado de control metabólico y la satisfacción con el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en dos regímenes diferentes de insulino terapia: tratamiento con múltiples dosis de insulina (una dosis de glargina y varias dosis preprandiales de análogos de insulina rápida, MDI) y tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI).

**Pacientes y métodos.** Se incluyeron 15 pacientes con diabetes tipo 1 (9 mujeres y 6 varones, edad  $31,4 \pm 10,7$  años). El tiempo de evolución de la diabetes era de  $15,13 \pm 7,04$  años. Como complicaciones crónicas, el 13,3% presentaba microalbuminuria, el 33,3% retinopatía no proliferativa leve y el 6,7% retinopatía no proliferativa moderada. Todos fueron tratados en una primera fase con MDI: una dosis diaria de glargina antes del desayuno o antes de acostarse y 3 ó 4 dosis preprandiales de insulina lispro, durante  $152,5 \pm 35,2$  días. Posteriormente se cambiaron a tratamiento con ISCI, durante  $133,5 \pm 34,1$  días. Al final de cada período de tratamiento se calculó el IMC, se determinó el nivel de HbA<sub>1c</sub>, y se evaluaron la frecuencia de hipoglucemias, los requerimientos de insulina y el grado de satisfacción con el tratamiento, mediante cuestionario de la OMS.

**Resultados.** En cuanto al control metabólico, se alcanzaron niveles de HbA<sub>1c</sub> más bajos con el tratamiento con ISCI (HbA<sub>1c</sub>-MDI:  $8,06 \pm 0,82$ , HbA<sub>1c</sub>-ISCI:  $7,03 \pm 0,46$ ;  $p < 0,05$ ) pero no se encontraron diferencias en la frecuencia de hipoglucemias nocturnas o graves. Tampoco se encontraron cambios en el IMC alcanzado al final de cada período de tratamiento (IMC-MDI:  $24,67 \pm 4,30$ , IMC-ISCI:  $24,46 \pm 3,40$ ;  $p = 0,68$ ). En cambio, los requerimientos de insulina resultaron menores durante el tratamiento con ISCI (insulina utilizada en MDI:  $0,78 \pm 0,23$  UI/kg, insulina utilizada con ISCI:  $0,65 \pm 0,25$  UI/kg;  $p < 0,05$ ). En cuanto al grado de satisfacción con el tratamiento, se observó una mejoría global con ISCI en la respuesta a todos los ítems del cuestionario utilizado.

#### Conclusiones.

1. En pacientes con diabetes tipo 1 el tratamiento con ISCI mejora el control metabólico y desciende los niveles de HbA<sub>1c</sub>, pero no disminuye la frecuencia de hipoglucemias.

2. El tratamiento con ISCI permite mejorar el control metabólico con menores requerimientos de insulina.

3. El tratamiento con ISCI no modifica el IMC de los pacientes.

4. La terapia con ISCI es una alternativa de tratamiento intensivo de la diabetes a considerar en pacientes con difícil control metabólico.

5. Los pacientes con diabetes tipo 1 muestran un mayor grado de satisfacción con ISCI que con MDI.

## ISLOTES Y SECRECIÓN INSULINA

### 0031

#### Viabilidad y eficacia del trasplante de islotes pancreáticos humanos en el territorio portal mediante la vía transyugular

I. Conget, J.C. García-Pagán<sup>1</sup>, S. Piquer, M. Julià, R. Gilabert<sup>2</sup>, M.J. Ricart<sup>3</sup>, L. Fernández-Cruz<sup>4</sup>, M. Manyalich<sup>5</sup>, J. Bosch<sup>1</sup>, R. Gomis, E. Esmatjes *Endocrinología y Diabetes, <sup>1</sup>Hepatología, <sup>2</sup>Radiología, <sup>3</sup>Trasplante renal, <sup>4</sup>Cirugía y <sup>5</sup>Coordinación de Trasplantes. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Hospital Clínic i Universitari de Barcelona*

La forma más común de trasplante de islotes pancreáticos humanos se realiza en el parénquima hepático mediante la inyección intraportal por vía transparietal. Dicha técnica no está exenta de efectos secundarios y entre ellos destacan los de carácter hemorrágico. Nuestro **objetivo** fue evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia del trasplante de islotes en el territorio portal utilizando la vía transyugular.

**Pacientes y método.** Se realizaron tres trasplantes de islotes (Tx) en 2 pacientes con DTI de larga evolución (C-péptido indetectable), mal control metabólico, que habían recibido previamente un trasplante de riñón y páncreas con fracaso posterior del injerto pancreático. El aislamiento de islotes se efectuó mediante técnica semiautomatizada y purificación en COBE 2991. Los islotes se inyectaron en la vena porta tras su cateterización por vía transyugular bajo control fluoroscópico y ecográfico. Se utilizó el protocolo de Edmonton de inmunosupresión.

**Resultados.** Se inyectaron 175352, 220593 y 318770 NEI, respectivamente en cada uno de los Tx. En ninguno se observaron complicaciones de carácter hemorrágico. A las 4 semanas del primer Tx, en ambas pacientes se detectó C-péptido circulante (basal, 0,7 y 1,8 ng/L) con respuesta al estímulo (comida mixta: 1,9 y 2,7 ng/L, respectivamente), con una reducción de más del 50% en la dosis diaria de insulina. En el paciente que recibió el primer Tx, hubo que interrumpir el programa por complicaciones graves asociadas a la inmunosupresión. En el paciente que recibió 2 Tx, a las 16 semanas de seguimiento su función  $\beta$  pancreática persistía (C-péptido basal/estimulado  $2,4/3,6$  ng/mL), la dosis de insulina diaria era  $< 30\%$  de la pre-tx y la HbA<sub>1c</sub> era de  $6,3\%$  (pre-Tx  $> 9\%$ ).

**Conclusiones.** El trasplante de islotes pancreáticos en el tejido hepático a través de la cateterización del territorio portal utilizando la vía transyugular es factible y seguro. Su posible utiliza-

ción como alternativa a la vía tradicional transparietal requiere la evaluación en un mayor número de casos.

### 0032

#### Efecto de la presencia de citoquinas proinflamatorias en la capacidad de proliferación de las células beta de islote pancreático

C. Segundo Iglesias, M. Blandino Rosano, G. Pérez Arana,  
M. Aguilar Diosdado

*S. Endocrinología y U. investigación. Hospital Puerta del Mar*

**Introducción.** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se debe a la pérdida irreversible de la masa de células beta del islote pancreático, principalmente por apoptosis, mediante un proceso autoinmune. La replicación celular podría evitar la aparición de la enfermedad, pero sus mecanismos de respuesta aún no son bien conocidos.

**Objetivos.** Evaluar si las citoquinas proinflamatorias IL-1-beta, TNF-alfa e IFN-gamma, inductoras de apoptosis, influyen sobre la proliferación de las células beta y estudiar el mecanismo de este efecto.

**Material y métodos.** En cultivos de islotes pancreáticos de rata Wistar, se analizó el efecto de dichas citoquinas sobre la proliferación celular, cuantificando la incorporación de BrdU y la activación de ERK 1/2, mediante *Western Blotting*.

**Resultados.** La proliferación de células beta (1,9 vs 1,2% y 4 vs 0,8%, a las 48 h y 72 h de cultivo respectivamente) y la activación de ERK desde los quince minutos de exposición a las citoquinas se inhibieron y no se modificaron por la concentración de glucosa en el medio. TNF-alfa e IFN-gamma ejercieron su efecto actuando sinérgicamente. La inhibición de la ruta de ERK1/2 mostró un efecto antiproliferativo similar al efectuado por las citoquinas.

**Conclusión.** Las citoquinas proinflamatorias ejercen un papel inhibitorio sobre la proliferación celular de células beta del islote debido, probablemente, a una disminución en la activación de Erk1/2. Este efecto podría ser decisivo en la pérdida irreversible de la masa de células beta que, finalmente, conduce a la aparición de la DM1 clínica.

### 0033

#### Los receptores de cannabinoides regulan las señales de calcio y la secreción de insulina en las células $\beta$ -pancreáticas de ratón

A. Nadal, P.J. Picó, C. Ripoll, F.J. Bermúdez-Silva<sup>1</sup>,

F.J. Díaz-Molina<sup>1</sup>, F. Rodríguez de Fonseca<sup>1</sup>, E. Fuentes

*Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante. <sup>1</sup>Unidad de Investigación, Fundación IMABIS, Hospital Carlos Haya, Málaga*

La insulina es la principal hormona involucrada en la regulación de la glucemia, su alteración en la secreción es una característica en individuos diabéticos de tipo I y II. Además, la insulina está envuelta en la lipogénesis y en la ganancia de peso, provocando una acción anorexigénica. El sistema endocannabinoide contribuye a la regulación fisiológica del balance energético, la inges-

ta de comida y el metabolismo lipídico y glucídico. A pesar de esto, no existen datos sobre la existencia y el posible papel del sistema endocannabinoide en el páncreas endocrino. Mediante el empleo de las técnicas de PCR en tiempo real e inmunocitoquímica hemos demostrado la existencia de los dos tipos de receptores (CB1 y CB2) en el páncreas endocrino. Mientras que el receptor CB1 se expresa principalmente en células no  $\beta$ , el receptor CB2 existe en células tanto  $\beta$  como no  $\beta$  dentro del islote. El endocannabinoide 2-araquidonilglicerol (2-AG) mediante receptores tipo CB2 regula señales de  $[Ca^{2+}]_i$  en células  $\beta$  y como consecuencia, disminuye la secreción de insulina. Este efecto puede ser un nuevo componente involucrado en el efecto orexigénico de los endocannabinoides y constituye una diana potencial para la manipulación farmacológica del balance energético.

Este trabajo ha sido financiado por: Instituto de Salud Carlos III 03/0178, 02/001, RCMN (C03/08), Red de Obesidad (G03/028) y MCYT BFI2002-01469, SAF2004/07762 y Conserjería de salud de la Junta de Andalucía SAS144/04.

### 0034

#### Obtención de células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias de ratón comprometidas a endodermo

E.J. Roche Collado, N. Vicente Salar, B. Paredes Hernández,  
M.I. Arribas García de León, J.A. Reig Maciá

*Instituto de Bioingeniería*

**Introducción.** Las células madre embrionarias se han presentado como una alternativa de futuro para reemplazar células y tejidos dañados en enfermedades degenerativas, como es el caso de la diabetes. Sin embargo, aunque las expectativas parecen optimistas, todavía queda un enorme trabajo por realizar. Con células de origen embrionario, todavía no se ha conseguido un protocolo seguro, reproducible y que obtenga unos rendimientos en producción de insulina lo suficientemente positivos como para utilizar estas células en trasplantes.

**Materiales y métodos.** Los marcadores de los distintos linajes fueron detectados por RT-PCR a tiempo real. Los genes de insulina I y II se identificaron por RFLP. Las células fueron cultivadas y diferenciadas de acuerdo a protocolos publicados.

**Resultados.** Tanto endodermo primitivo como definitivo comparten numerosos marcadores. Hemos establecido que la expresión de glucagón e insulina I podría marcar el linaje de endodermo definitivo, mientras que *ammionless* e insulina II marcarían endodermo primitivo. En base a la expresión de estos marcadores, hemos identificado que el cultivo con análogos comerciales del suero y la alta confluencia rinden mayor porcentaje de endodermo definitivo.

**Discusión.** Durante el desarrollo embrionario, la célula beta deriva de endodermo definitivo. En este sentido esta estrategia es novedosa ya que favorece la aparición de este linaje frente a otros que también son positivos a insulina, como el endodermo primitivo y el neuroectodermo.

**Conclusiones.** Esta estrategia permitiría obtener tipos celulares más cercanos fenotípicamente a la célula beta y por tanto aptos para poder ser trasplantados en modelos animales.

**0035****¿Tiene la población ABCG2(+) obtenida de páncreas de rata la plasticidad de diferenciarse hacia un fenotipo endocrino?**

E. Mato Matute, M. Lucas Gil<sup>1</sup>, I. Conget Donlo<sup>1,2</sup>,

R. Gomis Barbará<sup>1,2</sup>, A. Novials Sardá

*Fundació Sardá Farriol. <sup>1</sup>IDIBAPS(Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer). <sup>2</sup>Unitat d'Endocrinologia i Diabetis i Hospital Clínic de Barcelona*

**Contenido.** La presencia de transportadores de membrana ABCG2 (ATP-binding-cassette-subfamilyG2) caracteriza algunos subtipos de células troncales, que pueden ser una buena alternativa para la identificación, aislamiento y posterior diferenciación, cuando no existen marcadores específicos. El objetivo del proyecto es la caracterización y diferenciación de células pancreáticas que expresan ABCG2.

**Material y métodos.** Cultivos primarios de células ABCG2(+) obtenidos tras selección de páncreas de ratas lactantes, fueron expandidos y mantenidos en monocapa o tridimensionalmente sobre matriz extracelular (Matrigel). Se investigó la presencia de diferentes genes claves en la diferenciación endocrina mediante estudios de expresión génica, inmunohistoquímicos, citométricos e inmunoensayos (ELISA).

**Resultados.** Células en monocapa expresan solo PDX1 en cambio el uso de Matrigel además de PDX1, induce sobre los cultivos la transcripción de otros genes endocrinos: insulina, glucagón y I APP, detectándose la presencia del transportador GLUT2, y péptidoC. Nunca se observa la expresión de genes exocrinos p48 y amilasa, en cambio se detecta la presencia de CK19. Se observa además la presencia de factores estromales miembros de la familia de *Fibroblast Growth Factors* (FGF1, 7 y 10), implicados en las interacciones entre el epitelio y el mesénquima tisular durante la diferenciación. Cultivos sobre Matrigel son capaces de secretar insulina al medio, detectándose también intracelularmente.

**Conclusión.** Células ABCG2(+), de fenotipo/genotipo heterogéneo, presentan suficiente plasticidad para poder ser diferenciadas hacia estirpe endocrina. Queda por demostrar si la población de células con fenotipo beta poseen los mecanismos sufi-

cientes para secretar insulina de manera regulada. Además de investigar el papel que juega la matriz extracelular en la diferenciación.

**0036****Insulin-like growth factor II (IGF-II) mantiene la replicación y aumenta la supervivencia de las células beta expuestas a interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )**

E. Estil-les, N. Téllez, M. Montolio, J. Soler, E. Montanya

*IDIBELL. Laboratori de Diabetis i Endocrinologia Experimental. Departament de Ciències Clíniques. Universitat de Barcelona. Servei d'Endocrinologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona*

**Introducción.** IL-1 $\beta$  es una citoquina proinflamatoria implicada en el desarrollo de diabetes tipo I y en el proceso inflamatorio tras el trasplante de islotes. IL-1 $\beta$  altera la función, induce la apoptosis y suprime la replicación beta pancreática. IGF-II es un factor de crecimiento que incrementa la supervivencia y la regeneración de las células beta.

**Objetivo.** Determinar si la sobreexpresión de IGF-II protege los islotes de los efectos deletéreos de IL-1 $\beta$ .

**Métodos.** Para sobreexpresar IGF-II se infectaron islotes de rata con Ad-IGF-II y se cultivaron 48 h con 5,5 ó 22,2 mM de glucosa en presencia o ausencia de 1, 10, 30 y 50U/mL de IL-1 $\beta$ .

**Resultados.** La apoptosis de las células beta aumentó tras la exposición a IL-1 $\beta$  de forma dosis-dependiente. Los islotes que sobreexpresaban IGF-II requerían concentraciones superiores de IL-1 $\beta$  para inducir apoptosis. La apoptosis beta inducida por IL-1 $\beta$  fue mayor a bajas concentraciones de glucosa, tanto en los islotes control como en los que sobreexpresaban IGF-II. La replicación de las células beta estaba reducida en los islotes expuestos a 10U/mL IL-1 $\beta$  y suprimida a 30U/mL. La glucosa no modificó la supresión de la replicación beta por IL-1 $\beta$ . La sobreexpresión de IGF-II aumentó la replicación y contrarrestó el efecto de la citoquina en los islotes expuestos a 10U/mL de IL-1 $\beta$ .

**Conclusiones.** La sobreexpresión de IGF-II protege de la apoptosis y preserva la replicación en las células beta de los islotes expuestos a IL-1 $\beta$ . IGF-II podría ser útil en el diseño de estrategias para preservar la masa beta.