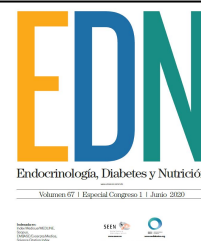




Endocrinología, Diabetes y Nutrición



O-17 - RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DEL ADN MITOCONDRIAL Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

S. Gallego Rodríguez^a, M. Monsalve Pérez^b, E. Jodar Gimeno^a, D. Guerrero^b, D. González^c, M. Granado^c y R. García^b

^aEndocrinología y Nutrición, Hospital Quirón Madrid, Pozuelo de Alarcón. ^bInstituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Madrid. ^cFisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

Resumen

Objetivos: La disfunción mitocondrial es un conocido factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares que concurre en pacientes diabéticos. En el presente estudio utilizamos aproximaciones clínicas y básicas para evaluar la contribución de la disfunción mitocondrial al desarrollo de la enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos.

Material y métodos: Se utilizó como modelo de disfunción mitocondrial ratones deficientes en PGC-1α totales, que fueron sometidos a dos tipos de regímenes dietéticos para el desarrollo de fibrosis hepática y se determinó el grado de alteración vascular en el hígado y el engrosamiento vascular a nivel de la aorta. Seguidamente, se valoró la contribución de la disfunción mitocondrial al engrosamiento de la capa media en pacientes humanos. Para ello, se seleccionó un grupo de 37 pacientes con diabetes tipo 2 establecida que se subdividieron en dos grupos en función de si presentaban GIM normal o anormal. Se tomaron muestras de sangre y se evaluó el grado de disfunción mitocondrial mediante el análisis en PBMC de genes y proteínas implicadas en el control metabólico, así como mediante el estudio de la presencia de fragmentos de mtDNA en plasma,

Resultados: En el modelo animal, se observó que la ausencia de PGC-1α estaba asociada a un aumento en el diámetro y grosor de los vasos en ambos modelos (dieta MCD durante 5 semanas y dieta grasa combinada con administración de DEN en el agua de bebida durante 16 semanas). Existe también una hiperreactividad en ratones deficientes en PGC-1α a los tres agentes vasoconstrictores analizados (ET-1, AngII, y NE), así como una pérdida de capacidad de respuesta vasodilatadora inducida por óxido nítrico. Para determinar el origen de estas alteraciones se repitió el estudio en ratones deficientes en PGC-1α solamente en el endotelio vascular. Se observó entonces que, en condiciones basales, la respuesta hiperconstrictora no estaba presente y debía por tanto tener su origen en el engrosamiento de la capa media vascular. En el estudio en humanos, se observó un mayor grado de disfunción en pacientes con GIM anormal, evidenciada por una sobreinducción de marcadores de estrés mitocondrial como Prx3. Así mismo se identificó un fragmento de mtDNA, cuya presencia correlacionaba tanto con el grado de disfunción mitocondrial como con la presencia de GIM anormal y que por tanto podría servir como biomarcador del impacto de la disfunción mitocondrial sobre el engrosamiento de la capa media vascular en pacientes diabéticos.

Conclusiones: En conclusión, los resultados obtenidos avalan que las alteraciones del mtDNA se relacionan con el desarrollo de complicaciones crónicas que podrían ser relativamente independientes del grado de control glucémico y que podrían, al menos en parte, explicar mecanismos de memoria metabólica.