

## P-030 - EL TRATAMIENTO CON METFORMINA PROTEGE A LOS LEUCOCITOS DE PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DEL ESTRÉS OXIDATIVO Y REDUCE LAS INTERACCIONES LEUCOCITO-ENDOTELIO

N. Díaz Morales<sup>a</sup>, F. Iannatuoni<sup>a</sup>, S. López Doménech<sup>a</sup>, I. Escribano López<sup>a</sup>, A. Martínez de Marañón<sup>a</sup>, S. Rovira Llopis<sup>a</sup> y V.M. Víctor González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO, Valencia. <sup>b</sup>Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO-Universidad de Valencia, Valencia.

### Resumen

**Objetivos:** La diabetes tipo 2 (DM2) se asocia con un aumento del estrés oxidativo y de los procesos ateroscleróticos. Dado que el tratamiento con metformina ejerce efectos beneficiosos sobre la vasculatura, nuestro objetivo fue estudiar su efecto en leucocitos de pacientes con DM2 sobre algunos mecanismos moleculares implicados en el inicio del proceso aterosclerótico, como la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la expresión de enzimas antioxidantes, los niveles de moléculas de adhesión y las interacciones leucocito-endotelio.

**Material y métodos:** Se evaluaron 72 pacientes DM2 (31 no tratados con metformina y 41 tratados con metformina 1.700 mg/día al menos 12 meses) y 40 controles sanos ajustados por edad y sexo. Se midieron los parámetros antropométricos y bioquímicos. Se aislaron los leucocitos y se evaluó la producción de ROS totales y mitocondriales mediante microscopía de fluorescencia, y la expresión génica de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (*sod*), catalasa (*cat*), glutatión-peroxidasa 1 (*gpx-1*) y sirtuina 3 (*sirt3*) por PCR cuantitativa. Las interacciones leucocito-endotelio se evaluaron con un microscopio invertido acoplado a una cámara de flujo paralelo, y las moléculas de adhesión ICAM-1 y P-selectina se midieron utilizando Luminex.

**Resultados:** Ambos grupos de pacientes DM2 presentaron mayor IMC, presión arterial sistólica, niveles de glucosa, insulina, índice HOMA y proteína C reactiva con respecto al grupo control. Los pacientes DM2 mostraron niveles reducidos de HDL y, debido al tratamiento con estatinas, los niveles de colesterol total y LDL eran también menores que en los controles. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre los pacientes DM2 tratados y no tratados con metformina. Los leucocitos de ambos grupos de pacientes DM2 exhibieron una mayor producción de ROS tanto totales como mitocondriales respecto al grupo control. Sin embargo, los pacientes con metformina presentaban valores de ROS mitocondriales significativamente menores que aquellos que no tomaban metformina. La expresión de las enzimas antioxidantes *gpx1* y *sirt3* se vio disminuida específicamente en los pacientes DM2 sin metformina, y aumentó en el grupo de pacientes tratados con metformina. Además, los pacientes sin metformina presentaron más interacciones leucocito-endotelio (menor velocidad de rodamiento de los leucocitos, mayor flujo de rodamiento y mayor adhesión) y mayores niveles de ICAM-1 y P-selectina que los controles. Estas características fueron revertidas en los pacientes que estaban siendo tratados con metformina.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la metformina podría disminuir el desarrollo de aterosclerosis a través de la reducción del estrés oxidativo, de la expresión de moléculas de adhesión y de las interacciones leucocito-endotelio, pudiendo reducir los eventos vasculares en pacientes con DM2.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (PI15/1424, PI16/1083, PI16/0301, CB06/04/0071, FI14/00125, FI14/00350, FI17/00126, CES10/030), FISABIO (UGP-15-144), Generalitat Valenciana (GRISOLIAP/2016/015), MINECO (FJCI-2015-25040) y Fondos FEDER (“Una manera de hacer Europa”).