



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## P-024 - EFECTO DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA EXPRESIÓN DE HIF-1 ¿EXISTE RELACIÓN CON LOS GENES RELOJ?

C. López-Cano<sup>a</sup>, L. Gutiérrez-Carrasquilla<sup>a</sup>, S. Fernández-Veledo<sup>b</sup>, E. Sánchez<sup>a</sup>, R. Martí Cabus<sup>a</sup>, A. Campos<sup>a</sup> y A. Lecube<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>b</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

### Resumen

**Introducción:** Existe cada vez mayor evidencia del impacto negativo de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la respiración nocturna, produciendo descenso de la saturación arterial de oxígeno y disregulando los ritmos circadianos. Sin embargo, no disponemos de marcadores biológicos que sean de utilidad para identificar la hipoxia nocturna, y desconocemos el impacto de ésta sobre la cronodisrupción.

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la expresión de HIF-1 y de los principales genes reloj, y la relación que entre ellos se establece.

**Conclusiones:** Se estudiaron de manera transversal 129 sujetos (62 de ellos con diabetes mellitus 2). La expresión de HIF-1a se cuantificó mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Se midió también la expresión génica de los siguientes genes reloj: PER1, PER2, PER3, ROR?, ARNTL, CLOCK, EPAS1, CRY1, CRY2 y SUCNR1. La actividad de la glicolisis aeróbica se estimó mediante la medición de niveles de lactato, piruvato y succinato.

**Resultados:** El grupo de pacientes con diabetes presentó una mayor prevalencia del género femenino (51,6% frente a 25,3%;  $p = 0,003$ ) y mayor IMC ( $33,3 \pm 6,2$  frente a  $28,6 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ) en comparación con el grupo control, con una edad similar ( $57,3 \pm 10,0$  frente a  $58,8 \pm 9,4$  años;  $p = 0,381$ ). Los pacientes con diabetes mostraron una menor expresión génica de HIF1a en comparación con el grupo control ( $1,34 \pm 0,84$  frente a  $2,2 \pm 1,65$ ;  $p = 0,01$ ], así como una disminución estadísticamente significativa de la expresión de los genes reloj estudiada: PER1, PER2, PER3, ROR?, ARNTL, CLOCK, EPAS1, CRY1 y CRY2. Todos los genes reloj estudiados se correlacionaron positiva y significativamente con HIF-1a e inversamente con la hemoglobina glicosilada (HbA1c). En los sujetos con diabetes se observó también un incremento significativo en los niveles de productos derivados de la glicolisis: piruvato ( $61,9 \pm 25,6$  frente a  $50,3 \pm 23,1$  uM;  $p = 0,026$ ) y lactato ( $2102,1 \pm 688,2$  uM frente a  $1730,4 \pm 694,4$  uM,  $p = 0,013$ ).

**Conclusiones:** Este estudio demuestra que la diabetes mellitus tipo 2 altera la expresión génica de HIF-1a y de genes reloj, lo que se correlaciona con el grado de control metabólico. Nuestros resultados abren una nueva vía fisiopatológica que podría verse implicada en el desarrollo de algunas de las complicaciones tardías de la diabetes, convirtiéndose en un potencial nuevo objetivo terapéutico.