



## P-006 - LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA COMO FACTOR CONDICIONANTE DE LA ACCIÓN DE LA METFORMINA

E. Villa Fernández<sup>a</sup>, A.V. García<sup>a</sup>, A. Fernández-Fernández<sup>b</sup>, M. García-Villarino<sup>a,c</sup>, E. Menéndez Torre<sup>a,b,c,d</sup>, E. Delgado<sup>a,b,c,d</sup> y C. Lambert<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad (Grupo ENDO), Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España. <sup>b</sup>Hospital Central de Asturias, Oviedo, España. <sup>c</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España. <sup>d</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras CIBERER, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La metformina es el fármaco de referencia para el tratamiento de la diabetes tipo 2, siendo cada vez más utilizado para el tratamiento de otras patologías, aun así, sigue habiendo muchas incógnitas en su mecanismo de actuación. Esta situación es resultado de muchos años de investigación utilizando concentraciones variadas de metformina, no todas ellas fisiológicas, además de tampoco considerar la influencia que puede tener en su acción el estado glucémico, sobre todo en patologías diferentes a la diabetes. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue estudiar la influencia de la concentración de glucosa sobre la acción de diferentes concentraciones de metformina.

**Material y métodos:** Considerando la retinopatía diabética como comorbilidad asociada a la diabetes tipo 2, en cuya prevención es clave el control glucémico, se usó una línea celular humana retinal (hTERT RPE-1) y fue cultivada bajo dos concentraciones de glucosa (alta-4,5 g/l o fisiológica-1 g/l) y varias concentraciones de metformina.

**Resultados:** La concentración de glucosa afecta directamente a la proliferación celular, siendo mayor en las células expuestas a alta glucosa. En cuanto al efecto de la concentración de metformina, se pudo observar que concentraciones altamente suprafarmacológicas (1M) suponen una muerte celular completa a las 12 h; sin embargo, cuando estas concentraciones, aunque también suprafarmacológicas, eran menores (10 mM), la muerte celular se veía más retardada en el tiempo (48 h) y solo en las células cultivadas en condiciones fisiológicas de glucosa. Para condiciones farmacológicas de metformina (50  $\mu$ M), se pudo observar una reducción en la viabilidad celular con respecto a las células sin tratamiento, pero no se observaron indicios de muerte celular relevante incluso tras 15 días de cultivo, independientemente de las concentraciones de glucosa. Esta tendencia es acorde con los valores de glucosa obtenidos al analizar los sobrenadantes celulares, los cuales para el tratamiento de 10 mM eran cercanos a cero tras 48h de cultivo con concentración fisiológica de glucosa, mientras que estos valores para el tratamiento 50  $\mu$ M eran próximos a los valores de cultivo sin tratamiento. Para las concentraciones de alta glucosa, los valores de glucosa tanto para el tratamiento con metformina 10 mM como para el 50  $\mu$ M mostraban la misma tendencia que cuando se analizaron los sobrenadantes de la concentración fisiológica de glucosa. Sin embargo, debido a que la concentración de partida de glucosa es mayor, tras 48 h las células no presentaban muerte celular en el tratamiento 10 mM al haber aún glucosa disponible en el medio.

**Conclusiones:** No solo la concentración de metformina, sino también la de glucosa, son claves para estudiar el uso de metformina, no solo en la patología diabética, sino que también en otras enfermedades.