



CO-005 - EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 COMPROMETE EL CONSUMO DE OXÍGENO, LOS NIVELES DE LOS COMPLEJOS OXPHOS Y LA INTERACCIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO

J. Cacace^a, C. Luna-Marco^b, A. Hermo-Argibay^a, O.A. Hernández-López^a, M. Rocha^{a,c}, S. Rovira-Llopis^{a,b} y V.M. Víctor^{a,b,c}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Peset, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica en la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España. ^bDepartamento de Fisiología, Universitat de València, Institut de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. ^cCIBERehd, Departamento Farmacología, Universitat de València, España.

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) se ha asociado a un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y disfunción mitocondrial. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) desempeñan un papel clave en la inflamación asociada a esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar si el control glucémico en la DM2 tiene un impacto en el consumo de oxígeno (OCR) de las PBMC, los complejos OXPHOS y el fenotipo inflamatorio estimado a través de la interacción leucocito-endotelio.

Material y métodos: Reclutamos 79 controles sanos, 64 pacientes con DM2 y buen control glucémico (HbA_{1c} < 7%) y 38 sujetos con DM2 con mal control glucémico (HbA_{1c} > 7%). Aislamos PBMCs para realizar técnicas de SeaHorse, western blot y neutrófilos para la interacción leucocito-endotelio *ex vivo* mediante un sistema de adhesión dinámica.

Resultados: Observamos una disminución significativa en la OCR basal de las PBMC en pacientes HbA_{1c} > 7% en comparación con los controles ($p < 0,05$). Además, la OCR máxima y la capacidad respiratoria de reserva disminuyeron en pacientes HbA_{1c} > 7% en comparación con los controles y en comparación con pacientes HbA_{1c} < 7% ($p < 0,05$ para todos). Se observó una mayor producción de ROS mitocondriales en PBMC de pacientes DM2 (HbA_{1c} < 7% = $p < 0,05$; HbA_{1c} > 7% = $p < 0,001$) que en los sujetos control, aumentando aún más en pacientes HbA_{1c} > 7% ($p < 0,001$). El complejo III y V de la cadena de transporte de electrones disminuyó en pacientes HbA_{1c} > 7% frente a controles ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente). Las interacciones leucocito-endotelio aumentaron en la DM2 y se exacerbaron aún más en aquellos pacientes HbA_{1c} > 7% ($p < 0,001$ en todos). Se encontraron correlaciones negativas significativas entre los niveles de HbA_{1c} y la respiración basal ($r = -0,319$, $p < 0,05$), la respiración máxima ($r = -0,350$, $p < 0,01$) y la capacidad respiratoria de reserva ($r = 0,295$, $p < 0,05$) de las PBMC.

Conclusiones: Los pacientes con mal control metabólico presentan mayor producción de ROS mitocondriales, menor OCR y disfunción mitocondrial, evidenciada por baja expresión de proteínas de los complejos III y V. Además, la interacción leucocito-endotelio indica que el control glucémico influye en este marcador de aterosclerosis subclínica. La correlación negativa entre OCR y HbA_{1c} resalta la importancia del control glucémico en la función mitocondrial.

Agradecimientos: Ayuda SED a Proyectos de Investigación Básica en Diabetes dirigidos por Jóvenes Investigadores 2023, de FEDER (European Regional Development Fund, ERDF “A way to build Europe”), HORIZON EUROPE EU Programme HORUS - Ref. 101136516, del Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III (ISCIII): PI22/1009, PI22/00424, CP24/00098, FIS23/00070, de la Generalitat Valenciana, Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital (CIPROM/2022/32, CIGRIS/2022/172).