



P-183 - METFORMINA REDUCE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LAS ALTERACIONES EN LA DINÁMICA MITOCONDRIAL EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

A. Martínez de Marañón Peris^a, F. Canet^a, P. Díaz-Pozo^a, T. Vezza^a, R. Falcón^a, M. Rocha^a y V. Víctor^{a,2}

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO. ^bDepartamento de Fisiología, Universidad de Valencia.

Resumen

Objetivos: La metformina es un tratamiento de primera línea frente a la diabetes tipo 2. Esta enfermedad crónica de carácter inflamatorio crece constantemente, llegando a causar unos 4 millones de muertes en el mundo en el año 2019. Por ello, es importante estudiar los mecanismos patogénicos asociados a dicha enfermedad así como los efectos de los fármacos que se prescriben habitualmente. En los últimos años se ha visto que la disfunción mitocondrial está asociada a la diabetes tipo 2. Por tanto, el objetivo de nuestro estudio es determinar si existe disfunción mitocondrial y alteraciones en la dinámica mitocondrial en una cohorte de pacientes no hospitalarios con diabetes tipo 2 y si la metformina es capaz de modular dichos efectos.

Material y métodos: Para ello, estudiamos diferentes parámetros de función y dinámica mitocondrial en leucocitos de 139 controles sanos, 39 pacientes sin metformina y 81 pacientes tratados con 1.700 mg/día de metformina. Para determinar la función mitocondrial, medimos el potencial de membrana mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno total y mitocondrial mediante citometría estática con las sondas fluorescentes TMRM, DCFH y MitoSox respectivamente. Además, el consumo de oxígeno de los leucocitos se analiza con un electrodo de oxígeno de tipo Clark. Los cambios en la dinámica mitocondrial se analizan mediante el análisis de expresión génica y proteica de las moléculas involucradas en el proceso de fusión (MFN-1, MFN2 y OPA-1) y de fisión (DRP-1 y FIS1).

Resultados: Observamos que en pacientes diabéticos hay una marcada disfunción mitocondrial, caracterizada por una reducción del potencial de membrana y del consumo de oxígeno, así como un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial y total. El tratamiento con metformina moduló dichos parámetros y los resultados fueron similares a los obtenidos en los sujetos control. En relación a la dinámica mitocondrial, observamos una mayor expresión génica y proteica de la fisión mitocondrial (FIS-1 y DRP-1) y un descenso en la fusión mitocondrial (MFN-1, MFN-2 y OPA-1). El tratamiento con metformina revirtió dichos efectos, obteniéndose resultados similares a los controles.

Conclusiones: Los leucocitos de pacientes con diabetes tipo 2 mostraron una alteración en la función y la dinámica mitocondrial, y el tratamiento con metformina revirtió dichos efectos. Por lo tanto, metformina podría tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes tipo 2 a través

de sus efectos en la mitocondria. Agradecimientos: PI19/0838, PI19/0437, FI17/00126, ACIF/2020/370 GRISOLIAP/2016/015, GRISOLIAP/2019/091, UGP-15-220, PROMETEO/2019/027, CD18/00069, CES/10/030, CPII16/00037 y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF ``A way to build Europe’’).