



## O-039 - EL ANÁLOGO DE LA GLP-1 LIXISENATIDA DISMINUYE LA ATROSCLEROSIS Y LA INESTABILIDAD DE LA PLACA EN ESTADOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIANTE LA MODULACIÓN DEL FENOTIPO M1/M2 DE LOS MACRÓFAGOS

A. Herrero-Cervera<sup>a</sup>, A. Vinué<sup>a</sup>, J. Navarro<sup>b</sup>, S. Martínez-Hervás<sup>c</sup> y H. González-Navarro<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA, Valencia. <sup>b</sup>Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA y CIBERESP, Valencia. <sup>c</sup>Hospital Clínico Universitario y Universidad de Valencia, Valencia.

<sup>d</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Valencia.

### Resumen

**Introducción:** Estudios clínicos recientes indican que los análogos de la hormona incretina GLP-1 reducen los eventos agudos cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pero los mecanismos subyacentes se desconocen.

**Objetivos:** estudiar el efecto del análogo de GLP-1 Lixisenatida en un modelo de ratón con resistencia a insulina, síndrome metabólico y aterosclerosis, *apoE<sup>-/-</sup>Irs2<sup>+/-</sup>*.

**Material y métodos:** Ratones *apoE<sup>-/-</sup>Irs2<sup>+/-</sup>* de 2 meses de edad fueron alimentados con dieta aterogénica durante dos meses y recibieron tratamiento con suero salino como vehículo o con lixisenatida durante los últimos 28 días de vida. El metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a insulina se determinó mediante el test de tolerancia a la glucosa y el test de tolerancia a la insulina. El análisis del tamaño y la composición de la placa de ateroma se realizó mediante tinción de Oil-RedO de aorta entera e inmunohistoquímicas e inmunofluorescencias en cortes transversales del seno aórtico. Para la caracterización del estado inflamatorio *in vivo* se analizaron las poblaciones leucocitarias en sangre periférica mediante citometría de flujo y se determinaron las citoquinas en plasma mediante ELISA. Para el estudio del efecto de lixisenatida en el fenotipo M1/M2 de macrófagos, éstos fueron diferenciados a partir de la médula ósea en presencia o ausencia de lixisenatida y se analizó la secreción de citoquinas proinflamatorias y las vías de señalización intracelulares.

**Resultados:** Los ratones *apoE<sup>-/-</sup>Irs2<sup>+/-</sup>*, tratados con lixisenatida presentaron placas de ateroma más pequeñas y más estables con un menor infiltrado inflamatorio, núcleos necróticos más pequeños y capas fibrosas más gruesas. Los ratones tratados con lixisenatida exhibieron menores niveles de IL6, de monocitos proinflamatorios Ly6C<sup>high</sup> y de células T activadas. El tratamiento con lixisenatida en macrófagos *apoE<sup>-/-</sup>Irs2<sup>+/-</sup>* produjo una disminución en la secreción de citoquinas proinflamatorias TNF $\alpha$  e IL6 y se asoció con una menor activación del factor transcripcional STAT1, esencial para el fenotipo proinflamatorio M1, y con un incremento en la activación de STAT3, determinante para la diferenciación de macrófagos al fenotipo antiinflamatorio M2. Además, tanto

los macrófagos como los ratones tratados con lixisenatida presentaron un mayor contenido en arginasa I y un menor contenido en los niveles de iNOS, indicando una prevalencia del fenotipo M2 en macrófagos *in vitro* y en placa de ateroma. El análogo lixisenatida mejoró el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a insulina y la presión sanguínea sin alterar el peso corporal.

**Conclusiones:** El análogo lixisenatida disminuye la aterosclerosis y la inestabilidad de la placa mediante la reprogramación del fenotipo de los macrófagos hacia M2 lo que conlleva una reducción de la inflamación. El presente estudio aporta nuevas evidencias experimentales sobre el mecanismo de acción de los análogos de GLP-1 en la reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2.