



## P-003 - ALTERACIÓN DEL ESTADO REDOX Y BIOENERGÉTICO DE LEUCOCITOS DE PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y SU IMPLICACIÓN EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

C. Luna-Marco<sup>a</sup>, F. Canet<sup>a</sup>, L. Perea-Galera<sup>a</sup>, A. Hermo-Argibay<sup>a</sup>, M. Rocha<sup>a</sup>, S. Rovira-Llopis<sup>a,b</sup> y V.M. Víctor<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Doctor Peset-FISABIO, Valencia, España. <sup>b</sup>Departamento de Fisiología-Universidad de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España.

### Resumen

**Introducción:** La diabetes tipo 1 (DM1) implica alteraciones metabólicas críticas que contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular. Los leucocitos participan en la aparición de la aterosclerosis debida en parte a su activación e interacción con el endotelio. Sin embargo, se desconoce si las alteraciones en el estado redox y la bioenergética mitocondrial de los leucocitos participan en la fisiopatología de la DM1.

**Objetivos:** Evaluar el estado redox, el consumo de oxígeno y las interacciones leucocito-endotelio a partir de leucocitos de pacientes con DM1 en comparación con leucocitos de sujetos sanos.

**Material y métodos:** Se reclutaron 44 pacientes con DM1 y 52 sujetos control, ajustados por edad y sexo. Se registraron las medidas antropométricas y se extrajeron muestras de sangre para determinar parámetros bioquímicos y antioxidantes, y para aislar leucocitos polimorfonucleares (PMNs) y mononucleares (PBMCs). El estrés oxidativo se evaluó mediante citometría de flujo, empleando las sondas fluorescentes para la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) totales (DCFH-DA) y de radical superóxido (HE). Con la tecnología Seahorse, se midieron los parámetros bioenergéticos de respiración basal, respiración ligada a la producción de ATP, capacidad respiratoria de reserva, respiración máxima y respiración no mitocondrial en PBMCs. Por último, la interacción leucocito-endotelio se observó *in vitro* mediante un sistema de adhesión dinámico con cámara paralela de flujo empleando PMNs de los pacientes y una línea de cultivo de células endoteliales.

**Resultados:** No hubo diferencias entre los grupos en peso, circunferencia de cintura, índice de masa corporal o presión sanguínea, y como era esperado, sí difirieron los niveles de glucosa en ayunas y hemoglobina glicosilada, más elevados en los pacientes con DM1. Respecto al grupo control, los pacientes con DM1 presentaron niveles reducidos de antioxidantes de acción rápida y antioxidantes totales. Los leucocitos de los pacientes con DM1 presentaron mayores niveles de ROS totales y de superóxido que los de controles. La respiración basal y ligada a la producción de ATP fue similar, pero los leucocitos de pacientes con DM1 exhibieron una capacidad respiratoria de reserva significativamente menor a los controles. Se observó también una ligera reducción en la respiración máxima y no mitocondrial en los pacientes con DM1. En cuanto a la interacción

leucocito-endotelio, los leucocitos de pacientes con DM1 presentaron menor velocidad de rodamiento, flujo de rodamiento aumentado y mayor adhesión al endotelio, en comparación con los controles.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos muestran que en pacientes con DM1 hay un incremento del estrés oxidativo y alteraciones en el consumo de oxígeno de los leucocitos. Estos mecanismos, junto con el aumento de las interacciones leucocito-endotelio, podrían contribuir a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM1.

Agradecimientos: PI22/0424, PI22/1009, PROMETEO/2019/027, ZA21-049, GRISOLIAP/2019/091, European Regional Development Fund (ERDF “A way to build Europe”).