



## P-010 - LOS ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE GLP-1 MODULAN EL ESTRÉS OXIDATIVO, LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

C. Luna Marco<sup>a</sup>, A. Hermo Arguibay<sup>b</sup>, M. Fernández Reyes<sup>b</sup>, J. Diego Salazar<sup>c</sup>, E. Solá<sup>c</sup>, V.M. González<sup>a,b,d</sup> y S. Rovira Llopis<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España. <sup>b</sup>Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio), Valencia, España. <sup>c</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. <sup>d</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

### Resumen

**Introducción:** La diabetes tipo 2 (DM2) presenta un proceso sistémico de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación que incrementa el riesgo cardiovascular y la mortalidad. Estas alteraciones pueden ser detectadas y moduladas por los leucocitos, actuando como sensores. Se ha descrito que, además de sobre el control glucémico, los fármacos agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 AR) tienen efectos positivos a nivel cardiovascular, sin embargo, se desconocen los mecanismos.

**Objetivos:** Determinar los posibles beneficios del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 AR) sobre el estrés oxidativo, la respiración mitocondrial y la inflamación en pacientes con DM2.

**Material y métodos:** Se reclutaron 255 pacientes con DM2 y 175 sujetos control, ajustados por edad y sexo, desde la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario Peset (Valencia). Los individuos con DM2 se dividieron en dos grupos: sin tratamiento con GLP-1 AR (196) y con tratamiento (59). A partir de muestras de sangre periférica, se aislaron leucocitos polimorfonucleares (PMN) para la detección de especies reactivas del oxígeno (ROS) mediante citometría de flujo y para la medición del consumo de O<sub>2</sub> con el electrodo Clark. Los niveles séricos de moléculas inflamatorias (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-12, IL-10) y de mieloperoxidasa (MPO) se cuantificaron con Luminex.

**Resultados:** En leucocitos procedentes de pacientes con DM2 sin tratamiento con GLP-1 AR, hubo un aumento de ROS totales y mitocondriales, IL-6, TNF $\alpha$ ; y MPO; y un descenso en el potencial de membrana mitocondrial, el consumo de O<sub>2</sub> e IL-10, con respecto al grupo control. Los pacientes tratados con GLP-1 AR mostraron menor producción de ROS totales y mitocondriales, así como de anión superóxido frente al grupo de DM2 sin tratamiento con GLP-1 AR. Además, en estos pacientes, el potencial de membrana y el consumo de O<sub>2</sub> fueron similares a los del grupo control. Los niveles de MPO y de las moléculas inflamatorias IL-6, TNF $\alpha$ ; e IL-12 se vieron reducidas en el grupo con tratamiento GLP-1 AR mientras que los niveles de la molécula antiinflamatoria IL-10 se

incrementaron con respecto al grupo de DM2 sin GLP-1 AR.

**Conclusiones:** El tratamiento con GLP-1 AR mejora el estado redox y la respiración mitocondrial y reduce la inflamación en pacientes con DM2. Estos procesos podrían formar parte de los mecanismos subyacentes al efecto protector de los GLP-1 AR frente al riesgo cardiovascular.

Agradecimientos: PI22/1009, PI22/00424, FIS23/00070, ZA21-049 y the European Regional Development Fund (ERDF "A way to build Europe").