

MÁS ALLÁ DEL CONTROL GLUCÉMICO: MODULACIÓN DE LA VÍA GRIM19-STAT3(S727) Y DEL ESTADO REDOX POR METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Julia Cacace¹, Clara Luna-Marco², Alberto Hermo-Argibay¹, Omar A. Hernández-López¹, Carlos Morillas¹, Víctor M. Víctor^{1,2}, Susana Rovira-Llopis¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España
²Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, INCLIVA (Instituto de Investigación Biomédica de Valencia), Valencia, España

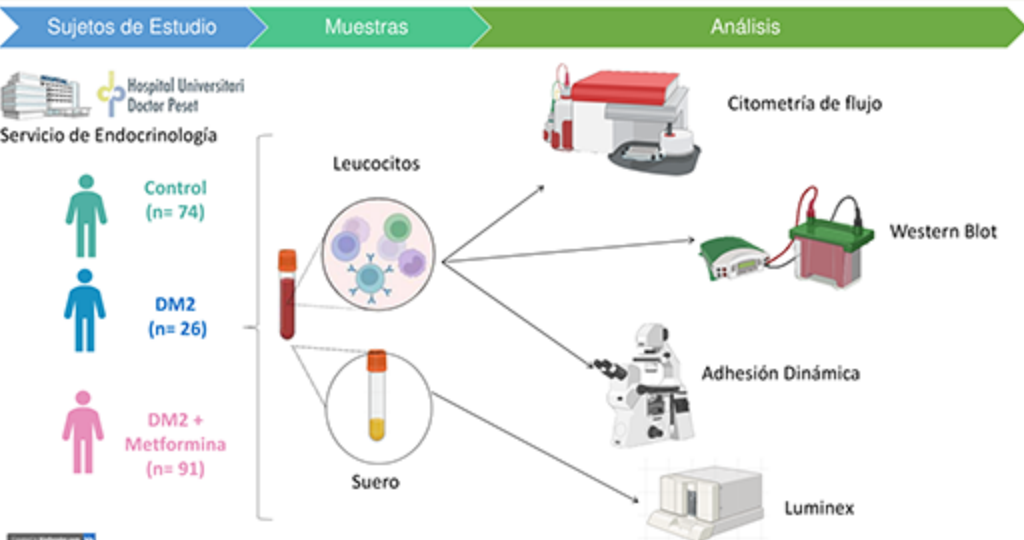
Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está caracterizada por disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado, factores clave en el desarrollo de complicaciones vasculares. GRIM19, componente del complejo I mitocondrial y regulador de la fosforilación mitocondrial de p-STAT3 en Ser727, se propone como un vínculo entre metabolismo energético e inflamación. La metformina, tratamiento de primera línea en DM2, posee efectos extraglicémicos que podrían mejorar la función mitocondrial y modular esta vía.

Objetivos

Analizar el efecto de la metformina sobre la masa mitocondrial, estado redox, GRIM19, p-STAT3(S727), interacción leucocito-endotelio y perfil inflamatorio en pacientes con DM2.

Materiales y Métodos



Resultados

- El grupo DM2 no tuvo diferencias en niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada con respecto a los pacientes DM2 tratados con metformina (Tabla 1).
- Los pacientes con DM2 presentaron una disminución significativa de la masa mitocondrial ($p < 0,01$ vs control) que se restauró en aquellos con metformina ($p < 0,01$ vs DM2). Se observó una tendencia a menor producción de superóxido ($p = 0,07$) vs controles, mientras que el tratamiento con metformina equiparó los niveles de superóxido a los del grupo control (Figura 1).
- La expresión de GRIM19 y p-STAT3(S727) se encontró aumentada en el grupo tratado con metformina ($p < 0,05$ para ambos) con respecto a los pacientes con DM2 (Figura 2).
- La interacción leucocito-endotelio mantuvo los patrones proinflamatorios característicos de la DM2 sin cambios en los pacientes con metformina, es decir, un aumento en el rodamiento y adhesión leucocitaria y una disminución en la velocidad de rodamiento (Figura 3).
- En el perfil inflamatorio, TNF α ($p < 0,001$), mieloperoxidasa ($p < 0,001$) y VCAM-1 ($p < 0,01$) estuvieron elevadas en la DM2 vs controles y disminuyeron en el grupo con metformina ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ respectivamente; Figura 4).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos y antropométricos

	Control	DM2	DM2+Metformina	p-valor	p-valor ajustado por edad y sexo
N	74	26	91		
Sexo (% mujeres)	63,5	50	34***	$p < 0,001$	
Edad (años)	39 (33,5-52,3)	54,1 (44,8-63,3)***	58,5 (53-65,5)***	$p < 0,001$	
IMC (kg/m ²)	23 (20,1-27,7)	30,1 (26,7-31,5)***	27,1 (25,3-30,8)***	$p < 0,01$	
Glucosa (mg/dL)	88 (82-92)	137 (102-147)***	136 (99,5-142)***	$p < 0,001$	$p < 0,01$
HOMA-IR	1,2 (1-1,8)	3 (1,9-7,2)***	2,6 (1,8-5,4)***	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Colesterol Total (mg/dL)	184 (165-209)	182 (133-227)	139 (121-170)****	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HDL-c (mg/dL)	57 (44,5-71)	54,8 (44,3-61,5)	44,5 (36,3-53)****	$p < 0,001$	$p < 0,01$
LDL-c (mg/dL)	104 (95-125)	95,5 (66-134)	64 (50-88,5)****	$p < 0,001$	$p < 0,001$
VLDL-c (mg/dL)	15 (10-23)	25 (17,8-38)*	22 (16-39,8)***	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Triglicéridos (mg/dL)	75 (51,3-113)	127 (89,8-191)*	112 (79,3-197)***	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HbA1c DCCT (%)	5,2 (4,9-5,4)	6,7 (5,6-7,8)***	6,6 (6-7,3)***	$p < 0,001$	$p < 0,001$
HbA1c (mmol/mol)	33 (30-36)	50 (37-61,8)***	49 (42,5-56)***	$p < 0,001$	$p < 0,001$
hsPCR (mg/L)	0,8 (0,38-2,29)	2,9 (1,41-6,8)**	1,6 (0,69-4,1)	$p < 0,001$	$p < 0,05$
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	6 (4,9-6,8)	6,6 (5,4-7,9)	7,2 (6,1-9)***	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	3,1 (2,6-4)	3,6 (3-5,7)	4,3 (3,3-5,5)***	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	1,9 (1,6-2,3)	2 (1,5-2,2)	2,2 (1,7-2,7)	ns	ns
Monocitos ($\times 10^9/L$)	0,4 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,7)	$p < 0,001$	ns

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs Control. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs DM2.

Figura 3

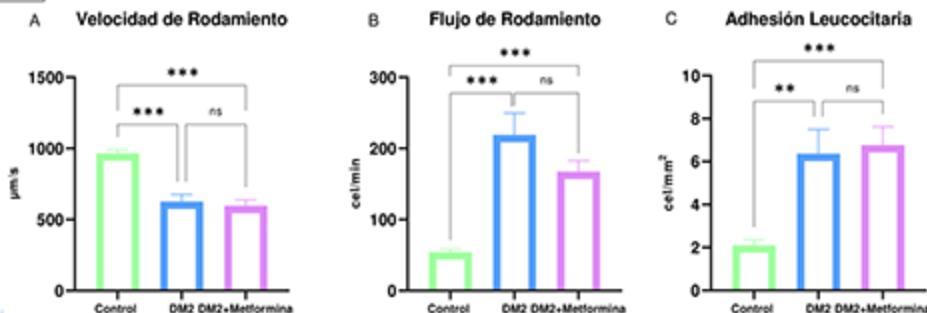


Figura 3. Interacción leucocito-endotelio. A) Velocidad de rodamiento de neutrófilos a través de la monocapa endotelial ($\mu m/s$). B) Flujo de rodamiento (cel/min). C) Adhesión de los neutrófilos al endotelio (cel/mm^2). Las barras representan la media $\pm$ error estándar. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ mediante ANOVA de una vía.

Figura 4

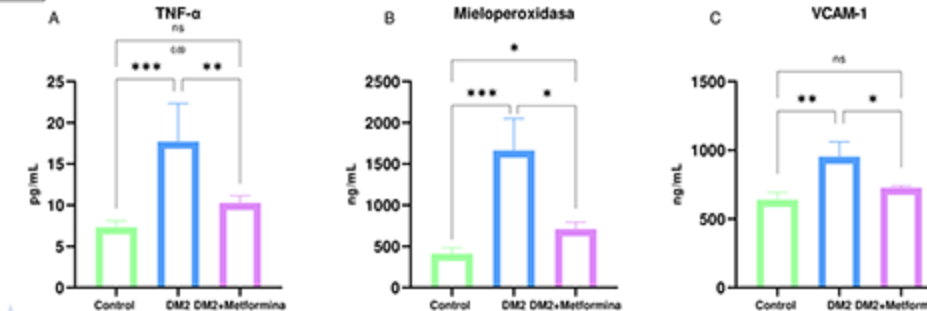


Figura 4. Niveles de expresión de moléculas de adhesión e inflamatorias en suero. A) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); B) Mieloperoxidasa; C) Molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ mediante ANOVA de una vía.

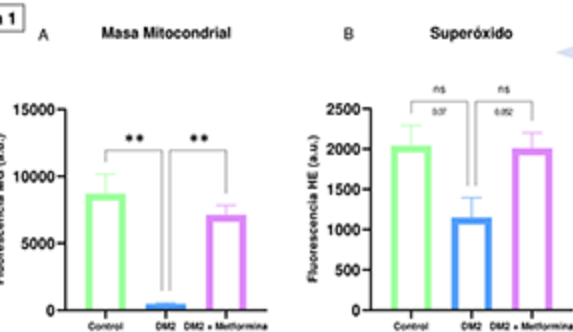


Figura 1. Análisis de la función mitocondrial de PBMCs por citometría de flujo. A) Masa mitocondrial; B) Producción de superóxido. Las barras representan la media $\pm$ error estándar. ** $p < 0,01$ mediante ANOVA de una vía.

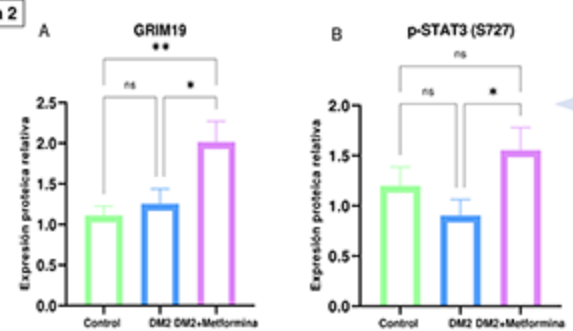


Figura 2. Niveles de expresión proteica: A) Comparación de los niveles de proteína GRIM19 (NDUFA13); B) Comparación de los niveles de la proteína p-STAT3 (Ser727). Las barras representan la media $\pm$ error estándar. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ mediante ANOVA de una vía.

Conclusiones

- La metformina restaura la masa mitocondrial y, de forma parcial, el estado redox celular.
- Pacientes con DM2 con o sin tratamiento con metformina, presentan riesgo cardiovascular, estimado mediante el aumento en la interacción leucocito-endotelio.
- El tratamiento con metformina en pacientes con DM2 aumenta la expresión de GRIM19 y de p-STAT3 (Ser727), pudiendo ser una vía de regulación energética y de inflamación.

Metformina restaura el perfil inflamatorio y de VCAM-1 en pacientes con DM2.

La metformina ejerce efectos beneficiosos sobre la función mitocondrial y la vía GRIM19-p-STAT3(S727), además de modular marcadores inflamatorios claves en DM2. Estos hallazgos refuerzan el papel de la metformina como modulador metabólico e inmunoinflamatorio, más allá de su efecto clásico en el control glucémico.