

Trabajos Seleccionados

P37 Asociación entre inflamación, velocidad psicomotora y riesgo de diabetes

Fabio Lombardo¹, Marcela S Pandolfo², Marta Lardo², Bibiana Fabre², Claudio Carbia², Diego González², Félix Puchulu¹, Manuel L Martí¹, Mariano Taverna³

¹DIVISIÓN DIABETOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN", UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA; ² DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN", UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA; ³INSTITUTO PROF. ALBERTO C. TAQUINI DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA TRASLACIONAL, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contacto: fmlombardo@gmail.com

Introducción: la vía inflamatoria JNK (c-Jun N-terminal Kinase) desempeña un rol central en el desarrollo de neuroinflamación y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La inflamación subclínica es una característica emblemática de DM2 y entidades asociadas. Se acompaña de activación de macrófagos que, de manera ubicua, infiltran y dañan una miríada de órganos, incluido SNC y páncreas. Dichos macrófagos descienden de monocitos inflamatorios que sobreexpresan, precozmente, la vía JNK, incluso en personas no diabéticas, con riesgo de DM2. Aunque se conoce que obesidad y DM2 afectan el SNC, dicha asociación es compleja. Estudios longitudinales demostraron que un elevado coeficiente intelectual, en niños, se asocia a menor obesidad en la adultez a partir de un estilo de vida saludable, sugiriendo que el eje diabetes-SNC sería bidireccional.

Objetivos: explorar interrelaciones entre la expresión monocitaria de JNK, la velocidad de reacción psicomotora (medida correlacionada con la inteligencia) y el riesgo de DM2.

Materiales y métodos: diseño: se reclutaron 102 mujeres adultas (39,7±13 años), sanas previas, en un estudio epidemiológico transversal. Mediciones: la forma activa (fosforilada) de JNK (JNK-p) fue medida por ELISA intracelular en monocitos frescos obtenidos por adherencia plástica a partir de células mononucleares de sangre periférica purificadas con Ficoll/Hypaque. La velocidad psicomotora en respuesta a múltiples estímulos lumínicos (*Four Choice Reaction Time*, FCRT) fue medida con el test de Deary-Liewald que mide en milisegundos la media (FCRT-M) y la desviación estándar (FCRT-DE) de la velocidad psicomotora. El riesgo de DM2 se evaluó con el cuestionario FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) y la resistencia a la insulina con el HOMA-IR.

Resultados: en regresiones ajustadas por edad, la expresión monocitaria de JNK-p y las medidas de respuesta psicomotora FCRT-M y FCRT-DE fueron asociadas positivamente a factores de riesgo para DM2 como FINDRISC (P=0,032, 0,008 y 0,001, respectivamente), HOMA-IR (P<0,0001, 0,025 y 0,0003), IMC (P<0,0001 para las tres variables), diámetro de cintura, DC (P=0,04, 0,0007 y <0,0001) y grasa corporal (P=0,02, y <0,0001 para FCRT-M y FCRT-DE). JNK-p fue positivamente asociada en análisis ajustados por edad, a FCRT-M (P=0,0045) y FCRT-DE (P=0,0044), a mayor inflamación, mayor lentitud psicomotora. En test de mediación de Sobel, FCRT-DE (la principal medida del test FCRT asociada a riesgo de DM2) medió parcialmente las asociaciones de JNK-p con FINDRISC (36,6%, P=0,041), HOMA-IR (16,9%, P=0,044), IMC (43%, P=0,019), DC (51,4%, P=0,018) y grasa corporal (43,3%, P<0,0001). FCRT-M medió asociaciones de JNK-p con IMC (37,3%, P=0,028), DC (42,9%, P=0,012) y grasa corporal (37,9%, P=0,030).

Conclusiones: la expresión monocitaria de JNK-p se asoció a riesgo para DM2 (FINDRISC, IMC, HOMA-IR, DC y grasa corporal), y ello fue mediado parcialmente por FCRT (menor velocidad psicomotora), especialmente FCRT-DE, resultados sostenidos por múltiples evidencias. A mayor velocidad psicomotora, mayor inteligencia, correlación

mayor con FCRT-DE que con FCRT-M. Inteligencia elevada, en la infancia, se asoció a menor prevalencia de obesidad en la vida adulta debido a un estilo de vida más saludable. La activación de JNK se asoció a menor velocidad psicomotora por su acción neuroinflamatoria.

P37 Association between inflammation, speed of psychomotor reaction and risk of diabetes

Fabio Lombardo¹, Marcela S Pandolfo², Marta Lardo², Bibiana Fabre², Claudio Carbia², Diego González², Félix Puchulu¹, Manuel L Martí¹, Mariano Taverna³

¹DIABETOLOGY DIVISION, "JOSÉ DE SAN MARTÍN" CLINICAL HOSPITAL, UNIVERSITY OF BUENOS AIRES, AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; ²DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY, "JOSÉ DE SAN MARTÍN" CLINICAL HOSPITAL, UNIVERSITY OF BUENOS AIRES, AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; ³INSTITUTE PROF. ALBERTO C. TAQUINI OF INVESTIGATIONS IN TRANSLATIONAL MEDICINE, AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contacto: fmlombardo@gmail.com

Introduction: The inflammatory JNK (c-Jun N-terminal Kinase) pathway plays a central role in the development of neuroinflammation and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The systemic subclinical inflammation is an emblematic feature of T2DM and associated diseases. It is accompanied of activation of inflammatory macrophages which, in a generalized manner, infiltrate and damage a myriad of organs including, among others, CNS and pancreas. Those macrophages, derived from inflammatory monocytes, early overexpress the JNK pathway, even among nondiabetic individuals, especially with obesity. Even though is known that obesity and T2DM impair the CNS, these associations are complex. Prospective studies of high quality have shown that children with high intellectual quotient have a lower prevalence of obesity during adulthood, due to a healthier lifestyle, suggesting that the diabetes-CNS avenue could be bidirectional.

Objectives: To explore relationships between the monocyte expression of JNK, the speed of psychomotor reaction (measure correlated with intelligence) and the risk of T2DM.

Materials and methods: Design: 102 healthy adults Argentinian women (39.7 ± 13.0 years old), free of any medication, were recruited in a cross-sectional epidemiological study. Measures: the active (phosphorylated) form of JNK (JNK-p) was measured by intracellular ELISA in fresh monocytes obtained by plastic adherence from peripheral blood mononuclear cells purified with the Ficoll/Hypaque method. The speed of psychomotor response to multiple visual stimulus (Four Choice Reaction Time, FCRT) was measured with the test of Deary-Liewald, a software which quantifies in milliseconds their mean (FCRT-M) and standard deviation (FCRT-SD). The risk of T2DM was evaluated with the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) questionnaire, and the insulin resistance with the HOMA-IR.

Results: In age-adjusted regression analyses, the monocyte expression of JNK-p and measures of psychomotor speed (FCRT-M y FCRT-SD) were positively associated with multiple risk factors for T2DM including FINDRISC (P = 0.032, 0.008 and 0.001, respectively), HOMA-IR (P <0.0001, 0.025 and 0.0003), BMI (P <0.0001 for all variables), waist circumference, WC (P = 0.04, 0.0007 and <0.0001), and total body fat (P = 0.02, and <0.0001 for both FCRT-M y FCRT-SD). The expression of JNK-p was positively associated, in age-adjusted analyses, with FCRT-M (P = 0.0045) and FCRT-SD (P = 0.0044), the higher inflammation, the higher retarded psychomotor response.

In Bayesian mediation tests (tests of Sobel), FCRT-SD, the principal FCRT measure associated with T2DM risk, partially mediated all associations of JNK-p with variables of risk for T2DM such as the FINDRISC questionnaire (36.6%, P = 0.041), HOMA-IR (16.9%, P = 0.044), BMI (43%, P = 0.019), WC (51.4%, P = 0.018) and total body fat (43.3%, P <0.0001). FCRT-M partially mediated the associations of JNK-p with BMI (37.3%, P = 0.028), WC (42.9%, P = 0.012) and total body fat (37.9%, P = 0.030).

Conclusions: The monocyte expression of JNK-p (central inflammatory pathway) was associated with several risk factors for T2DM (FINDRISC questionnaire, BMI, HOMA-IR, WC and total body fat), and that was partially mediated by FCRT (lesser psychomotor speed), especially FCRT-SD, results supported by multiple evidences. The higher

psychomotor speed, the higher intelligence, a greater correlation with FCRT-SD than FCRT-M. An elevated intelligence during childhood has been associated with a lower prevalence of obesity in adulthood, due to a healthier lifestyle. The JNK activation has been associated with a retarded psychomotor speed due to its neuroinflammatory action.