



4004-5. EFECTO DIRECTO DE LA INCRETINA GLP-1 SOBRE EL CORAZÓN DIABÉTICO

Belén Picatoste, Sara Ares-Carrasco, Elisa Ramírez Bustillo, Alicia Caro-Vadillo, José Tuñón Fernández y Óscar Lorenzo González del Instituto de Investigaciones Fundación Jiménez Díaz, Madrid y Universidad Complutense, Madrid.

Resumen

Introducción: La fibrosis cardiaca es una causa principal del remodelado cardiaco en los pacientes diabéticos. Sin embargo, no existe tratamiento efectivo para estos pacientes. Los fármacos estimulantes de la incretina GLP-1, como la sitagliptina, poseen efectos anti-hiperglicémicos y potenciales acciones directas sobre el corazón.

Métodos: Ratas macho diabéticas tipo-2 no hipertensas (modelo Goto Kakizaki; GK) fueron tratadas con sitagliptina (10 mg/kg/día) o vehículo durante 10 semanas (n = 10 por grupo). Ratas wistar de la misma edad y sexo se utilizaron como control. Antes del sacrificio se evaluó la tolerancia a glucosa y función cardiaca en los animales. Plasma y corazón fueron extraídos bajo anestesia para posteriores estudios. Las líneas celulares de cardiomiocitos H9c2 y HL-1 se utilizaron para experimentos in vitro.

Resultados: Las ratas GK desarrollaron hiperlipidemia, hiperglicemia e intolerancia a glucosa. Por Echo-Doppler, las ratas GK presentaron disfunción diastólica [aumento del índice de masa ($2,84 \pm 0,09$ vs $2,15 \pm 0,11$ mg/g) y grosor de la pared lateral ($2,43 \pm 0,41$ vs $1,96 \pm 0,58$ mm) del ventrículo izquierdo, disminución del diámetro del ventrículo izquierdo ($6,15 \pm 1,02$ vs $7,64 \pm 2,26$ mm) e incremento de la fracción de eyección ($0,93 \pm 0,053$ vs $0,74 \pm 0,07\%$) y fracción de acortamiento ($0,34 \pm 0,03$ vs $0,22 \pm 0,11\%$)]. Además, las ratas GK mostraron fibrosis miocárdica y sobre-regulación de factores profibróticos (TGF β , CTGF y fibronectina). Sin embargo, la sitagliptina incrementó los niveles de GLP-1 y atenuó todos estos eventos (p 0,05). Interesantemente, el tratamiento de cardiomiocitos con GLP-1 disminuyó la expresión y secreción de proteínas pro-fibróticas (TGF β , CTGF y fibronectina; p 0,05) inducidos por el exceso de palmitato y glucosa, a través de mediadores cAMP y PI3K.

Conclusiones: La diabetes tipo-II experimental induce hiperglicemia/hiperlipidemia, fibrosis y disfunción cardiaca en ausencia de hipertensión. El tratamiento con sitagliptina podría presentar un efecto beneficioso dual; reduciendo los niveles circulantes de glucosa y lípidos, y disminuyendo los niveles de factores profibróticos directamente en el cardiomiocito.