



6043-379. LA EMPAGLIFOZINA INDUCE CAMBIOS EN EL METABOLOMA DE TEJIDO HEPÁTICO EN RATAS DIABÉTICAS

Alana Aragón Herrera¹, Sandra Feijóo Bandín¹, Manuel Otero Santiago², Lucía Álvarez², Luis Barral³, Manuel Campos Toimil⁴, José Luis Gil Longo⁵, Thiago M. Costa Pereira⁶, Tomás García Caballero⁷, Javier Rodríguez⁸, Esther Roselló Lletí⁹, Manuel Portolés⁹, Oreste Gualillo², José Ramón González Juanatey¹ y Francisca Lago Paz¹, del ¹Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña) y CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ²Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), ³Universidad de A Coruña, A Coruña, ⁴Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), ⁵Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), ⁶Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) y Federal Institute of Education, Science and Technology IFES (Brasil), ⁷Complexo Hospitalario Universitario de Santiago y Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), ⁸Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña) y ⁹Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia y CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: La empagliflozina es un inhibidor selectivo del co-transportador SGLT2 desarrollado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y asociado con una disminución de los eventos cardiovasculares y la mortalidad en humanos. Previamente, hemos observado que la empagliflozina puede producir alteraciones en el lipidoma de aurícula de rata. Así, nuestro objetivo ha sido evaluar el efecto de empagliflozina en el metaboloma hepático dado el papel del hígado sobre la regulación del metabolismo.

Métodos: Ratas macho ZDF fueron tratadas con dosis oral de 30 mg/kg/d de empagliflozina durante 6 semanas. Se determinaron los niveles de glucosa circulante en ayunas cada semana y al final del experimento se determinaron los niveles circulantes de colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y enzimas hepáticas. Se analizó el metaboloma del tejido hepático mediante 4 plataformas UHPLC-MS optimizadas para determinar: (1) ácidos grasos, ácidos biliares, esteroides y lisoglicerofosfolípidos, (2) glicerolípidos, glicerofosfolípidos, lípidos de esteroides y esfingolípidos, (3) aminoácidos y (4) metabolitos polares.

Resultados: El tratamiento con empagliflozina redujo significativamente los niveles de glucosa en sangre hasta niveles normales ($128,2 \pm 6,51$ mg/dl) con respecto al grupo control ($404,3 \pm 17,49$ mg/dl) y no produjo cambios en los niveles circulantes de colesterol, HDL, LDL, triglicéridos GTP y GGT en las ratas tratadas con empagliflozina con respecto a las ratas control. Se analizaron 384 metabolitos en las muestras de tejido hepático, observando niveles significativamente incrementados de 10 tipos de glicerolípidos, 24 fosfatidilcolinas, 8 aminoácidos, 1 ácido graso poliinsaturado, 4 lisofosfatidiletanolaminas, 7 lisofosfatidilinositoles, 1 ácido carboxílico y 1 nucleósido en el grupo tratado con empagliflozina con respecto al grupo control. Además, el tratamiento con empagliflozina produjo una disminución significativa de 1 glicerolípidos, 1 fosfatidilcolina, 1 ácido biliar, 1 nucleósido y del coenzima de oxidoreducción NAD.

Conclusiones: La empagliflozina puede alterar gran cantidad de metabolitos en hígado, principalmente especies lipídicas. Así, debido al efecto a nivel sistémico del metabolismo hepático, las variaciones en distintos metabolitos con papeles destacables en la patología y patofisiología cardiovascular podrían

ayudarnos a explicar los efectos beneficiosos de la empagliflozina a nivel cardiaco.