



5017-3. EFECTO PROTECTOR METABÓLICO DE DAPAGLIFLOZINA EN LA GRASA EPICÁRDICA DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

Marinela Couselo Seijas¹, Rosa María Agra Bermejo², Ángel Luis Fernández González³, José Manuel Martínez Cereijo³, Juan Sierra Quiroga³, Maeve Soto Rodríguez³, Adriana Rozados Luis¹, José Ramón González Juanatey⁴ y Sonia Eiras Penas⁴, del ¹Instituto de Investigación Sanitaria IDIS, Santiago de Compostela (A Coruña), ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña), CIBERCV, ³Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña) y ⁴Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, CIBERC, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

Introducción y objetivos: El fármaco antidiabético dapagliflozina, además de su principal efecto como inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa, reduce el volumen y mejora la captación de glucosa en el tejido adiposo (TA) epicárdico. Nuestro objetivo consistió en clarificar los mecanismos metabólicos mediante los cuales este fármaco podría ejercer un efecto cardioprotector.

Métodos: Se incluyeron explantes pareados de TA epicárdico y subcutáneo de 49 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Se realizaron tratamientos de los tejidos con o sin dapagliflozina a 10 o 100 μ M. Se midieron los principales metabolitos (glucosa, lactato y oxígeno) en los sobrenadantes de ambos tejidos, mediante técnicas colorimétricas o fluorimétricas. Los niveles de expresión de genes o proteínas glucolíticas, lipogénicas o gliceroneogénicas fueron analizados en ambos tejidos adiposos mediante *western blot* o PCR en tiempo real.

Resultados: El tratamiento con dapagliflozina redujo la expresión de genes asociados con el metabolismo lipídico en el TA subcutáneo. Sin embargo, su mayor efecto se observó en TA epicárdico de pacientes con enfermedad coronaria. Estos pacientes producían niveles más altos de lactato ($3,22 \pm 2,40$ mM), que se redujeron tras los tratamientos con dapagliflozina a 10 μ M ($2,17 \pm 1,53$ mM, $p 0,01$) y 100 μ M ($2,45 \pm 2,11$ mM, $p 0,001$). La reducción de la expresión de enzimas lipídicas y lipogénicas, así como del consumo de oxígeno, sugieren un desplazamiento metabólico protector del TA epicárdico en presencia de dicho fármaco. De igual modo, la expresión diferencial de genes implicados en la biogénesis mitocondrial, como PGC1 α , tras el tratamiento con dapagliflozina, podría corroborar su efecto en el metabolismo glucídico aeróbico ($p 0,05$).

Características clínicas según la presencia o ausencia de enfermedad coronaria (n = 49)

Pacientes sin enfermedad coronaria (n = 26)	Pacientes con enfermedad coronaria (n = 23)	p
--	--	---

Sexo (varón) (n/%)	14/54	20/87	0,010 ^a
Edad (años)	73 ± 9	67 ± 12	0,026 ^a
IMC (kg/m ²)	29 ± 4	30 ± 4	0,377
HTA (n/%)	21/80,8	17/73,9	0,578
DM2 (n/%)	12/46	9/39	0,629
IC (n/%)	2/8	6/26	0,096
L-lactato (mM)	2 ± 1,1	3,2 ± 2,4	0,029 ^a
Glucosa (mg/dl)	65 ± 15	62 ± 22	0,539
Oxígeno (UFA)	47 ± 9	46 ± 14	0,899

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardiaca; UFA: unidades de fluorescencia arbitraria, n: número.



L-lactato en pacientes con/sin enfermedad coronaria.

Conclusiones: La dapagliflozina reduce el metabolismo anaeróbico de la glucosa, disminuyendo la secreción de lactato del TA epicárdico, sobretudo en pacientes con enfermedad coronaria. Dado que el lactato se utiliza como indicador de mal pronóstico en pacientes de insuficiencia cardiaca; nuestros resultados sugieren un papel protector de la dapagliflozina en el metabolismo cardiovascular.