



4020-3. LA SITAGLIPTINA REDUCE LA FIBROSIS E HIPERTROFIA CARDIACA ASOCIADA A DIABETES TIPO-2 EXPERIMENTAL

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

Resumen

Antecedentes: La DM2 se asocia a fibrosis e hipertrofia miocárdica. Sin embargo los mecanismos moleculares asociados a estos procesos no están esclarecidos. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, como la sitagliptina, mejoran la sensibilidad a insulina en pacientes DM2, pero sus efectos sobre el corazón son desconocidos.

Objetivos: Estudiar el efecto de la sitagliptina en el miocardio de rata con diabetes tipo-2 (DM2).

Métodos: Veinte ratas normotensas con DM2 (modelo Goto-Kakizaki) recibieron sitagliptina (10 mg/Kg/día) o vehículo (n = 10 por grupo). Se usaron como control ratas Wistar. Tras 10 semanas de tratamiento, se realizó un ecocardiograma-Doppler y se extrajeron los plasmas y ventrículos izquierdos (VI) para su posterior análisis. La línea celular de cardiomiocitos H9c2 fue utilizada para estudios in vitro.

Resultados: Las ratas DM2 presentaron hiperglicemia e hiperlipidemia, que fueron reducidas por sitagliptina. Por eco-Doppler, las ratas DM2 mostraron un aumento del grosor de la pared posterior ($p = 0,02$) y una disminución del diámetro diastólico ($p = 0,03$) del VI, además de un tiempo de deceleración prolongado, indicando disfunción diastólica. Mediante histología, el miocardio DM2 mostró un aumento de la fibrosis intersticial y de la hipertrofia celular. Estos se correlacionaron con un incremento de factores profibróticos [Transforming growth factor- β (TGF β), Connective Tissue Growth Factor (CTGF), fibronectina (FN) e inhibidor de la metaloproteasa (TIMP-1)] e hipertróficos [Atrial natriuretic peptide (ANP) y cardiotrofina-1 (CT-1)] ($p < 0,05$). Sin embargo, la activación de PPAR δ (peroxisome proliferator activating receptor-delta), que tiene efecto anti-hipertrófico, estaba disminuida ($p < 0,05$). El tratamiento con sitagliptina redujo el grosor de la pared posterior ($p = 0,02$), el tiempo de deceleración, la fibrosis e hipertrofia, y restauró los niveles de FN, TIMP-1, ANP, CT-1 y PPAR δ . En cultivos celulares, la coestimulación con alta concentración de glucosa y palmitato disminuyó la expresión de PPAR δ e indujo la síntesis de TGF β , CTGF y FN.

Conclusiones: La DM2 experimental induce fibrosis e hipertrofia cardiaca, además de incremento de factores profibróticos/hipertróficos y reducción de PPAR δ . El tratamiento con sitagliptina revierte estos cambios y podría tener efectos protectores sobre el miocardio en DM2.