



5002-4. NUEVO MECANISMO PROTECTOR DE LA DAPAGLIFLOZINA EN EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO Y SU FUNCIÓN PARACRINA SOBRE CÉLULAS ENDOTELIALES CORONARIAS

Esther Díaz Rodríguez¹, Rosa M. Agra Bermejo², Ángel Fernández González¹, Belén Adrio Nazar², José Ramón González Juanatey² y Sonia Eiras Penas¹ del ¹Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), A Coruña, y ²Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

Introducción y objetivos: La dapagliflozina es un inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2 que normaliza los niveles de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mediante su excreción urinaria. La DM2 es un factor de riesgo cardiovascular asociado con un incremento y disfunción del tejido adiposo epicárdico (TAE) que ejerce un efecto deletéreo sobre los tejidos colindantes. Nuestro grupo se centró en estudiar si el tratamiento del TAE con dapagliflozina podría regular su disfunción y mejorar su actividad paracrina sobre el endotelio coronario.

Métodos: Se obtuvieron muestras de TAE de 52 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Se analizó la expresión del cotransportador SGLT2 y GLUT4 de 20 pacientes. Explantes (100 mg) de 21 pacientes, fueron tratados con o sin dapagliflozina, insulina o combinación de ambas durante 6h. Se analizó el contenido de glucosa, ácidos grasos libres y citocinas proinflamatorias en los secretomas obtenidos tras los tratamientos respectivos. Así como el efecto paracrino de dichos secretomas sobre la capacidad reparadora de las células endoteliales de arteria coronaria humana (HCAEC). En células estromales aisladas de TAE de 11 pacientes se estudió la habilidad de dapagliflozina para mejorar su diferenciación.

Resultados: SGLT2 se expresa en TAE. El tratamiento con dapagliflozina incrementó la incorporación de glucosa en un 62% de las muestras analizadas, tanto resistentes como sensibles a la insulina. Este aumento en la incorporación de glucosa fue acompañado de un incremento en la expresión de GLUT-4, pero no de los niveles de expresión de SGLT-2. En las muestras con resistencia a la insulina, dapagliflozina redujo los niveles de secreción de CCL2, CCL5 y CXCL8. El secretoma de estos explantes potenciaba la reparación endotelial. Finalmente, observamos que el tratamiento crónico con dapagliflozina potenciaba la diferenciación de las células estromales del TAE.

Conclusiones: La dapagliflozina mejora la funcionalidad del TAE de pacientes con enfermedad cardiovascular ya que favorece la incorporación de glucosa, potencia la diferenciación de sus células estromales, reduce la secreción de quimioquinas inflamatorias y, en consecuencia, mejora su efecto paracrino sobre el endotelio coronario. Estos resultados podrían contribuir a entender el posible efecto protector de dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus 2 frente a la progresión de la enfermedad cardiovascular.