

El rol de las incretinas en la insuficiencia cardíaca diastólica asociada con la diabetes mellitus

Hamdani N, Hervent AS, Vandekerckhove L, Matheeußen V, Demolder M, Baerts L, De Meester I, Linke WA, Paulus WJ, De Keulenaer GW. Left ventricular diastolic dysfunction and myocardial stiffness in diabetic mice is attenuated by inhibition of dipeptidyl peptidase 4. **Cardiovasc Res Oct 23. doi:10.1093/cvr/cvu223**

La diabetes mellitus de tipo 2 (DM-2) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Los mecanismos por los cuales la DM induce una falla ventricular izquierda son múltiples y complejos, siendo las alteraciones diastólicas las manifestaciones más precoces. Esta disfunción diastólica se caracteriza por un aumento de la rigidez ventricular, hecho que fue asociado con la fibrosis intersticial que acompaña a esta patología.

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) son una nueva generación de drogas utilizadas para el tratamiento de la DM-2. Estos fármacos ejercen sus acciones por inhibir la degradación de incretinas, tales como el péptido similar glucagón de tipo 1 (GLP-1), el cual estimula la secreción de insulina por las células β del páncreas. El GLP-1 también tiene efectos directos sobre otros órganos actuando sobre el receptor para GLP-1 (GLP-1R).

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la administración de un inhibidor de la DPP-4 sobre la función ventricular izquierda y la estructura en ratones con DM-2 (Lepr^{db/db}). Los ratones Lepr^{db/db} son deficientes en el receptor de leptina y por lo tanto desarrollan obesidad y secundariamente DM-2.

El tratamiento durante 8 semanas con sitagliptina (SITA, inhibidor de la DPP-4) redujo un 85% la actividad de la DPP-4 en el plasma sin mostrar efectos hipoglucemiantes. El análisis de la función ventricular, a partir de las curvas de presión obtenidas por cateterismo cardíaco, demostró que el tratamiento con SITA no afecta la contractilidad; sin embargo, reduce la rigidez ventricular, incrementa la elastancia arterial y en consecuencia aumenta el volumen sistólico. Además, la SITA atenúa levemente el incremento de la fibrosis intersticial.

Dado que el efecto de la SITA sobre la fibrosis o el tipo de colágeno no es significativo, la mejoría en la distensibilidad debe ser explicada por un mecanismo independiente de la matriz extracelular. Por este motivo, los autores evaluaron la relación fuerza pasiva/longitud del sarcómero en miocitos aislados de ratones Lepr^{db/db} tratados con SITA, comparándolos con un grupo que no recibió la droga. Los miocitos tratados con SITA redujeron significativamente la rigidez. Asociado con esto, los autores observaron un incremento significativo en la fosforilación de la titina, una proteína sarcomérica que interviene directamente en la regulación de la rigidez de los miocitos.

De esta manera, 8 semanas de tratamiento con SITA disminuyeron la rigidez miocárdica en un modelo de ratón con DM-2 e incrementaron la descarga sistólica. Todos estos efectos sin modificaciones en la glucemia.

El mecanismo por el cual la inhibición de la DPP-4 mejora la función diastólica no es del todo conocido; sin embargo, parece estar mediado por la activación de la vía cGMP-PKG. Este novel efecto de la SITA podría abrir nuevos caminos para el tratamiento de la disfunción diastólica que se asocia con la diabetes.