



## 36 - EPAC-1: UN POTENCIAL MEDIADOR DE LAS ACCIONES PROTECTORAS A NIVEL CARDIOVASCULAR DEL LIRAGLUTIDE

C. Hernández<sup>a,b</sup>, F. Gómez-Peralta<sup>c</sup>, M. García-Ramírez<sup>a,b</sup>, O. Simó-Servat<sup>a,b</sup>, C. Abreu<sup>c</sup>, S. Gómez-Rodríguez<sup>c</sup> y R. Simó<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron-Instituto de Investigación. Barcelona. <sup>b</sup>Ciber de diabetes y enfermedades metabólicas (CIBERDEM). <sup>c</sup>Hospital General de Segovia.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Una de las ventajas del tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es su efecto beneficioso a nivel cardiovascular, independiente del control glucémico. Uno de los principales mediadores de la acción de los GLP-1RAs es el AMPc, pero existe muy poca información de cómo GLP-1 y los GLP-1RAs modulan la producción de EPAC-1 (*exchange protein directly activated by cAMP*), una proteína directamente activada por AMPc. Los objetivos del estudio son: 1) Determinar si la administración de GLP-1 aumenta la expresión de EPAC-1 en células endoteliales humanas (HUVEC). 2) Investigar si la administración de liraglutide (un GLP-1RA) en sujetos con DM2 incrementa los niveles circulantes de EPAC-1.

**Métodos:** 1) Estudio in vitro: Se evaluó el efecto de GLP-1 (10, 100, 500 y 1.000 ng/ml) sobre la expresión de EPAC-1 en HUVEC a distintas concentraciones de glucosa. 2) Estudio clínico: Se incluyeron 49 pacientes con DM2 que iniciaron tratamiento con liraglutide. Se determinó la concentración de EPAC-1 mediante ELISA (MyBiosource) antes y al mes (30-45 días) de iniciarse el tratamiento.

**Resultados:** El tratamiento de las HUVEC con GLP-1 aumentó la expresión EPAC-1 de forma dosis dependiente (a 10 y 100 ng/ml) independientemente de la concentración de glucosa en el medio (normal o elevada). El tratamiento con liraglutide aumentó la concentración sérica de EPAC-1 ( $648 \pm 475$  frente a  $540 \pm 390$  pg/ml;  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** 1) El GLP-1 es capaz de aumentar la expresión de EPAC-1 en células endoteliales humanas. Este efecto es independiente de la concentración de glucosa en el medio. 2) El tratamiento con liraglutide aumenta los niveles circulantes de EPAC-1 en sujetos con DM2. Se precisan más estudios para determinar si estos hallazgos tienen repercusión clínica en términos de reducción de eventos cardiovasculares o progresión de arteriosclerosis en los sujetos diabéticos tratados con GLP-1RAs.