

REVISIÓN

Péptido similar al glucagón tipo 1 y supervivencia de la célula cardíaca

Susana Ravassa^{a,*}, Amaia Zudaire^a y Javier Díez^{a,b}

^a Área de Ciencias Cardiovasculares, Centro para la Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, España

^b Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 7 de mayo de 2012; aceptado el 10 de julio de 2012

Disponible en Internet el 30 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Péptido similar al glucagón tipo 1;
Apoptosis;
Necrosis;
Infarto de miocardio;
Insuficiencia cardíaca

KEYWORDS

Glucagon-like peptide-1;
Apoptosis;
Necrosis;
Myocardial infarction;
Heart failure

Resumen La activación de diferentes procesos de muerte celular en los cardiomiocitos tras un infarto de miocardio (IM) contribuye al tamaño final del infarto, a la mortalidad subsecuente y al remodelado postinfarto en los supervivientes. Los diversos mecanismos deletéreos activados durante las fases de isquemia y reperfusión en el IM incluyen la privación de oxígeno, la disponibilidad reducida de nutrientes y factores de supervivencia, la acumulación de residuos, la generación de especies reactivas del oxígeno, la sobrecarga de calcio, la infiltración por neutrófilos en el área isquémica, la depleción energética, y la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, todos ellos mecanismos de activación de apoptosis y necrosis en los cardiomiocitos. En los últimos años, las terapias basadas en el péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1 (7-36) amida] han adquirido mayor relevancia como tratamiento metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Entre las acciones atribuidas a GLP-1 destaca la preservación de la viabilidad en diferentes tipos celulares, entre ellos los cardiomiocitos. Este artículo revisa los principales estudios experimentales que han contribuido a una mayor comprensión de la citoprotección inducida por GLP-1 en el miocardio y de sus efectos en la función cardíaca, ahondando en el estudio de su papel como diana terapéutica, no solo en el contexto de la diabetes mellitus sino también en otras patologías que cursan con remodelado cardíaco.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Glucagon-like peptide 1 and cardiac cell survival

Abstract During myocardial infarction (MI), a variety of mechanisms contribute to activation of cell death processes in cardiomyocytes, which determines the final MI size, subsequent mortality, and post-MI remodeling. The deleterious mechanisms activated during the ischemia and reperfusion phases in MI include oxygen deprivation, decreased availability of nutrients and survival factors, accumulation of waste products, generation of oxygen free radicals, calcium overload, neutrophil infiltration in the ischemic area, depletion of energy stores, and opening of the mitochondrial permeability transition pore, all of them contributing to activation of apoptosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sravassa@unav.es (S. Ravassa).

and necrosis in cardiomyocytes. Glucagon-like peptide-1 [GLP-1 (7-36) amide] has gained relevance in recent years for metabolic treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Cytoprotection of different cell types, including cardiomyocytes, is among the pleiotropic actions reported for GLP-1. This paper reviews the most relevant experimental studies that have contributed to a better understanding of the molecular mechanisms and intracellular pathways involved in cardioprotection induced by GLP-1 and analyzes in depth its potential role as a therapeutic target both in the ischemic and reperfused myocardium and in other conditions that are associated with myocardial remodeling and heart failure.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Entre las alteraciones que se producen en el metabolismo cardiaco durante la fase isquémica del infarto de miocardio (IM) están la privación de oxígeno, de nutrientes y de factores de supervivencia, y la acumulación de residuos en los cardiomiocitos, provocando la activación de procesos de muerte celular y dando lugar al aturdimiento e hibernación del miocardio y, finalmente, a la afectación de la función contráctil^{1,2}. Paradójicamente, el repentino restablecimiento del flujo de oxígeno en el área isquémica puede incrementar la lesión en el miocardio (denominada «lesión por isquemia-reperfusión»)³, generando especies reactivas del oxígeno, sobrecarga de calcio, infiltración por neutrófilos, depleción de la reserva energética y cambios en los mecanismos intracelulares que pueden conducir a la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM)². De esta manera, el aporte de oxígeno incrementa el daño en el cardiomiocito previamente isquémico y reduce los efectos beneficiosos de la reperfusión⁴. Como consecuencia de los procesos mencionados, los mecanismos de muerte celular por necrosis se activan durante la fase de isquemia y los cambios característicos de la apoptosis ocurren principalmente tras reperfusión⁵, contribuyendo ambos tipos de muerte celular al tamaño final del IM².

La activación de un grupo de quinasas denominadas RISK, por sus siglas en inglés (*Reperfusion Injury Survival Kinases*), confiere protección frente a la injuria por isquemia-reperfusión a través de sus acciones antiapoptóticas y antinecróticas⁶. Específicamente, la cardioprotección inducida tras la activación de la vía RISK está mediada por la inhibición de la apertura del PTPM, el bloqueo de la sobrecarga de calcio y la activación de varios mecanismos antiapoptóticos⁷. En este sentido, es interesante señalar que las estrategias terapéuticas diseñadas para aumentar la actividad de la vía RISK provocan una disminución significativa del tamaño del IM^{6,8}.

El péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1 (7-36) amida] es una hormona derivada del gen proglucagón, liberada desde las células L del intestino en respuesta a la ingesta de nutrientes. Una vez en circulación, GLP-1 (7-36) ejerce acciones como incretina, estimulando la secreción de insulina de manera dependiente de glucosa al interactuar con su receptor (GLP-1R) en las células beta de los islotes pancreáticos⁹⁻¹¹. Sin embargo, la vida media de GLP-1 (7-36) en sangre es muy reducida (< 2 min), principalmente debido a su rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) dando lugar al péptido GLP-1 (9-36),

débil antagonista del GLP-1R y sin actividad incretina^{12,13}. Por lo tanto, en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), las terapias basadas en GLP-1 (7-36) se han desarrollado basándose en estrategias consistentes en incrementar la presencia de GLP-1 (7-36) en sangre, bien mediante compuestos inhibidores de la actividad del enzima DPP-4 (p. ej. sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina, alogliptina) o bien utilizando agonistas del GLP-1R resistentes a la acción de dicho enzima (p. ej. exenatida, liraglutida, albiglutida, lixisenatida, taspoglutida)¹⁴.

Más allá de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, durante los últimos años numerosos estudios han descrito acciones citoprotectoras de GLP-1 (7-36) en diversos tipos celulares. Por ejemplo, se ha demostrado que GLP-1 (7-36) inhibe procesos de muerte celular en colangiocitos¹⁵, neuronas¹⁶ y en células beta pancreáticas^{17,18}, presentando en estas últimas una combinación de efectos antiapoptóticos y antinecróticos¹⁹. Dicha citoprotección parece ser debida a la preservación directa de la mitocondria ya que estudios en hepatocitos demuestran que GLP-1 (7-36) ejerce efectos similares a la insulina mediante la modulación de la fosforilación oxidativa y la inhibición del estrés oxidativo²⁰.

Hasta la fecha se han descrito una gran variedad de acciones de GLP-1 en el entorno cardiovascular, incluyendo modificaciones en el sistema hemodinámico^{21,22}. Específicamente, las acciones citoprotectoras de GLP-1 (7-36) se han descrito en el corazón²¹⁻²⁴. En este sentido, el hecho de que diferentes estudios demuestren la presencia de GLP-1R en el miocardio de diferentes modelos animales^{25,26} y en el tejido cardiaco humano²⁷, sugiere que GLP-1 (7-36) puede ejercer efectos directos sobre este órgano. De hecho, varios estudios experimentales demuestran que la acción directa de GLP-1 (7-36) en el miocardio preserva la función cardiaca. Por ejemplo, la delección genética del GLP-1R resulta en un empeoramiento de la respuesta contráctil del ventrículo izquierdo y de la función diastólica en ratones²⁸. También se ha demostrado que la estimulación del GLP-1R en cardiomiocitos incrementa su viabilidad mediante la activación de la vía RISK (fig. 1)²⁹⁻³¹. Además, la deficiencia genética de DPP-4 preserva la función cardiaca durante la endotoxemia³² y la isquemia-reperfusión^{33,34}. Finalmente, es interesante mencionar que los niveles circulantes del GLP-1 se han asociado con la función cardiaca en estudios clínicos^{35,36}.

En esta revisión hemos incluido los estudios más relevantes que han contribuido a una mejor comprensión de las vías intracelulares y mecanismos moleculares desencadenados tras la estimulación del GLP-1R en cardiomiocitos,

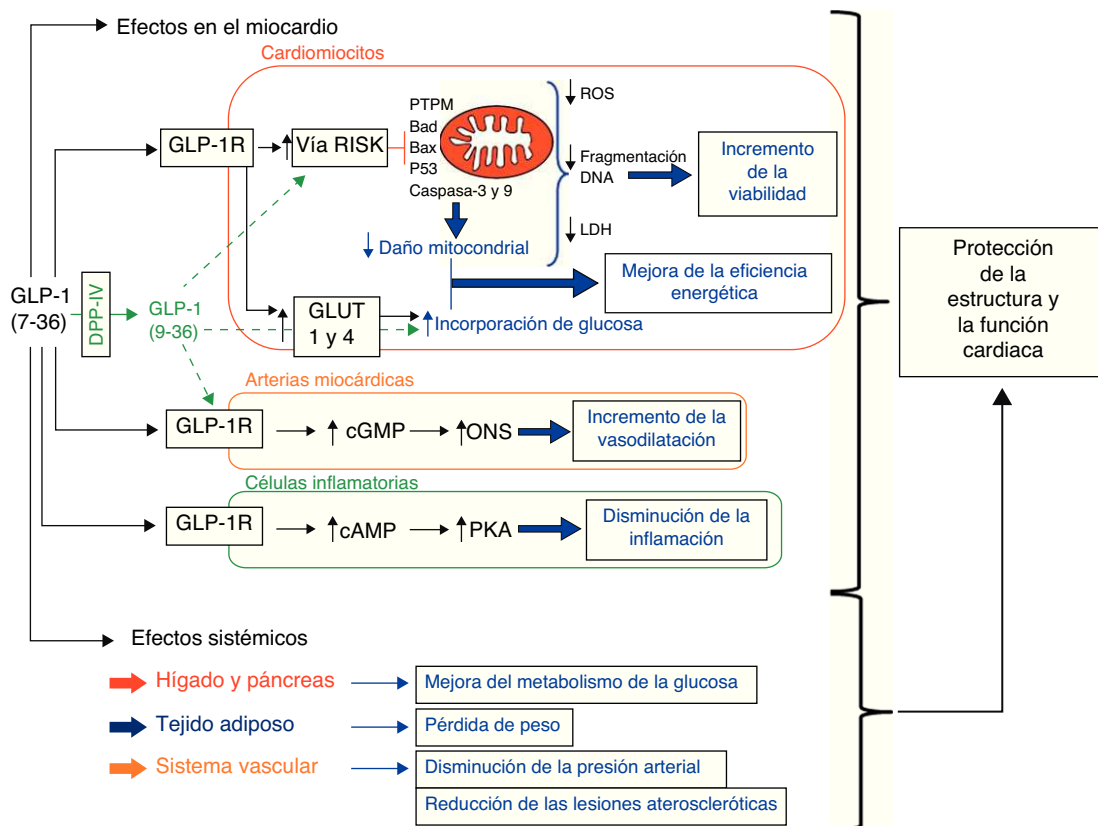


Figura 1 Representación esquemática de las vías intracelulares propuestas como mediadores de las acciones cardioprotectoras del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). La combinación de los efectos de GLP-1 en el miocardio (p. ej. la inhibición de apoptosis y necrosis en los cardiomiocitos mediante la activación de la vía RISK, incremento del metabolismo de la glucosa, vasodilatación y acciones anti-inflamatorias) con los efectos sistémicos de GLP-1 a nivel metabólico y vascular, contribuye a la supervivencia cardíaca y a la mejora de la función.

(cAMP: adenosin monofosfato cíclico; cGMP: guanosin monofosfato cíclico; Cit c: citocromo c; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ERK: quinasas reguladas por señales extracelulares; GLUT: transportador de glucosa; GSK: quinasa sintasa de glicógeno tipo 3; LDH: lactato deshidrogenasa; MEK 1/2: MAP quinasa quinasa; PTPM: poro de transición de permeabilidad mitocondrial; ONS: óxido nítrico sintasa; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; PKA: proteína quinasa A; PKB: proteína quinasa B; ROS: especies reactivas del oxígeno).

centrándonos en la modulación de la vía RISK y en la inhibición de mecanismos de muerte celular. Además, aportamos una comparación en paralelo de la influencia de GLP-1 sobre diferentes mecanismos intracelulares relacionados con la supervivencia miocárdica y las consecuencias funcionales que estas acciones pueden tener durante la isquemia-reperfusión experimental tanto en modelos diabéticos como no diabéticos. Finalmente, ya que la supervivencia del cardiomiocito también está comprometida en la insuficiencia cardíaca (IC)³⁷⁻³⁹, se ha incluido una discusión adicional sobre el papel cardioprotector de las estrategias basadas en GLP-1 y sus consecuencias en la estructura y función del miocardio en modelos experimentales de IC.

El péptido similar al glucagón tipo 1 y los cardiomiocitos en modelos experimentales in vitro

Diversos estudios han demostrado que la incubación con GLP-1 (7-36), o con agonistas de su receptor, preserva la viabilidad de los cardiomiocitos cultivados en presencia de

diferentes estímulos de muerte celular (tabla 1). Por ejemplo, la incubación con GLP-1 (7-36), o con un análogo, inhibe la activación de procesos de apoptosis y necrosis, y aumenta la viabilidad de cardiomiocitos neonatales, en condiciones de isquemia-reperfusión^{40,41} y en presencia de estímulos característicos de la IC como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa⁴². Además, la incubación de cardiomiocitos murinos adultos (línea HL-1) en presencia de GLP-1 (7-36) previene la activación de mecanismos implicados en procesos de muerte celular desencadenados por estímulos apoptóticos clásicos como la estaurosporina y por estímulos propios del contexto diabético como el palmitato y la ceramida⁴³. Además, en todos estos experimentos se demuestra que los efectos citoprotectores de GLP-1 (7-36) están principalmente mediados por mecanismos dependientes de la activación de la vía RISK, principalmente de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2) (fig. 1). Por otro lado, es interesante señalar que determinados estudios asignan un papel citoprotector al péptido GLP-1 (9-36) considerado inactivo desde el punto de vista incretina, ya que inhibe procesos de muerte celular en cardiomiocitos sometidos a

Tabla 1 Estudio de los efectos citoprotectores de GLP-1 y de las terapias basadas en GLP-1 en cardiomiocitos *in vitro*

Compuesto	Modelo	Estímulo	Efectos	Vías intracelulares	Cita
GLP-1 (7-36)	Cardiomiocitos neonatales de rata	Hipoxia/reoxigenación	↓ Activación de caspasa-3 ↓ Activación de LDH	PI3K ERK1/2	41
GLP-1 (7-36) & inhibidor de la DPP-4	Cardiomiocitos HL-1	Estaurosporina	↓ Captación de PI ↓ Exposición de FS ↓ Bax/Bcl-2 ratio ↑ Fosforilación de Bad ↑ Polarización de $\Delta\psi_m$ ↓ Citocromo c citosólico ↓ Activación de caspasa-3	PI3K ERK1/2 P70S6K mTOR	43
Exendina-4	Cardiomiocitos neonatales de ratón	Palmitato	↓ Fragmentación de DNA		43
GLP-1 (9-36)		Ceramida	↓ Exposición de FS ↓ Fragmentación de DNA		40
		Hipoxia/reoxigenación	↓ Activación de caspasa-3 ↓ Liberación de LDH ↑ Viabilidad	PI3K ERK1/2	40
Liraglutida	Cardiomiocitos neonatales de ratón	TNF- α	↓ Activación de caspasa-3	cAMP	42

GLP-1 significa péptido similar al glucagón tipo 1; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; TNF: factor de necrosis tumoral; LDH: lactato deshidrogenasa; PI: propidio de yoduro; FS: fosfatidilserina; $\Delta\psi_m$: potencial de membrana mitocondrial; PI3K: fosfatidilinositol-3 quinasa; ERK: quinasas reguladas por señales extracelulares; cAMP: adenosina monofosfato cíclica.

condiciones de isquemia-reperfusión, también mediante la activación de vías intracelulares dependientes de PI3K y ERK1/2 (fig. 1)⁴⁰.

El péptido similar al glucagón tipo 1 y los cardiomiocitos en modelos experimentales de isquemia-reperfusión

Numerosos trabajos han demostrado que la administración de GLP-1 (7-36), y de estrategias terapéuticas basadas en este péptido (agonistas del GLP-1R o inhibidores de la DPP-4), inhiben procesos de muerte celular activados en el miocardio en diferentes modelos experimentales de isquemia-reperfusión (tabla 2). Por ejemplo, el tratamiento con GLP-1 (7-36) en combinación con un inhibidor de la DPP-4 inhibe la actividad de la proteína proapoptótica Bad y disminuye el tamaño del área infartada en modelos animales de isquemia-reperfusión²⁹. Además, el efecto antiapoptótico asociado a la reducción del área infartada se observa tanto si GLP-1 (7-36) se administra antes de la isquemia miocárdica, como al comienzo de la reperfusión⁴⁴. También los agonistas del GLP-1R, como la exenatida, la albiglutida y la liraglutida, muestran actividad antiapoptótica y antinecrótica en modelos de isquemia-reperfusión. Concretamente, Timmers et al.⁴⁵ demostraron en un modelo porcino de isquemia-reperfusión que la exenatida disminuye el tamaño del área infartada, inhibe la expresión de la proteasa caspasa-3 y la fragmentación de DNA, y reduce el estrés oxidativo. Además, la administración de albiglutida preserva la viabilidad del miocardio y disminuye la producción cardiaca de lactato tras injuria por isquemia-reperfusión en ratas⁴⁶.

Así mismo, la administración intraperitoneal de liraglutida antes del procedimiento de oclusión de la arteria coronaria en ratones disminuye el tamaño del área infartada, probablemente mediante la inhibición de la activación de la caspasa-3 en cardiomiocitos⁴². Es interesante resaltar el hecho de que el aumento de la supervivencia de las células cardíacas en respuesta a terapias basadas en GLP-1 tiene un impacto significativo en la función cardíaca como se demuestra en la mayoría de los estudios mencionados, tanto en el contexto de la isquemia-reperfusión como en el de la IC (tabla 2)^{25,34,40,42,44-51}.

En coherencia con las observaciones realizadas en los modelos *in vitro*, diversos hallazgos apoyan la hipótesis de que los efectos cardioprotectores de GLP-1 (7-36) en modelos de isquemia-reperfusión están mediados por la activación de quinasas de la vía RISK, entre ellas PI3K, ERK1/2, cAMP, PKA, Akt y P70S6K (tabla 2)^{29,34,42,49,50,52-55}. Por otro lado, se ha propuesto que la mejoría observada tras la administración de GLP-1 (7-36) en el IM, en cuanto al incremento de la supervivencia y a la mejora de la función cardíaca, también podría ser debida a una menor activación de células inflamatorias⁵⁶, a la mejora de la microcirculación miocárdica⁵⁷ y a un aumento en la incorporación de glucosa en el miocardio (fig. 1)^{46,58}.

Sin embargo, los efectos beneficiosos de las terapias basadas en GLP-1 (7-36) en la estructura y función cardíacas no han sido confirmados en determinados estudios realizados en modelos porcinos de isquemia-reperfusión. Por ejemplo, ni la infusión de GLP-1 (7-36) ni el tratamiento con liraglutida, modifican el tamaño del infarto en dichos modelos experimentales^{59,60}. Sin embargo, es bien sabido que los resultados pueden variar considerablemente dependiendo

Tabla 2 Estudios de los efectos cardioprotectores de GLP-1 y de las terapias basadas en GLP-1 en modelos experimentales *ex vivo* e *in vivo*

Compuesto	Patología (Modelo animal)	Efectos en el miocardio	Vías intracelulares	Mejora de la función cardiaca	Ref
GLP-1 (7-36)	I/R (ratón)	↓ Tamaño del infarto ↑ Viabilidad ↑ Incorporación de glucosa		Sí	25
	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto ↓ Activación de neutrófilos			56
	I/R (cerdo)	↓ Acumulación intersticial de lactato y piruvato = tamaño del infarto		No	60
	IC hipertensiva (rata)	↓ Fragmentación de DNA ↓ Activación de caspasa-3 ↑ Incorporación de glucosa	Akt, GLUT4	Sí	64
	IC (rata)	↓ Dilatación del ventrículo y de la aurícula izquierdos	GLUT1 y 4		65
	IC (perro)	↑ Incorporación de glucosa		Sí	66
GLP-1 (7-36) o GLP-1 (9-36)	IC (perro)	↑ Incorporación de glucosa		Sí	67
GLP-1 (7-36) & inhibidor de DPP-4	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto ↑ Fosforilación de Bad ↓ Tamaño del infarto ↓ Tamaño del infarto	cAMP, PI3K ERK1/2 P70S6K PKB/Akt, AMPK		29 52 54
GLP-1-Tf	I/R (conejo)	↓ Tamaño del infarto ↓ Fragmentación de DNA		Sí	44
Exendina-4	I/R (rata)	↓ Fosforilación oxidativa ↓ Daño mitocondrial		Sí	47
Exendina-4 o GLP-1 (9-36)	I/R (ratón)	↓ Tamaño del infarto		Sí	40
	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto		Sí	48
Exenatida	I/R (cerdo)	↓ Tamaño del infarto ↓ Activación de caspasa-3 ↓ Fragmentación de DNA ↓ Estrés oxidativo	Akt	Sí	45
	IC (ratón)	↑ Incorporación de glucosa	AMPK, Akt, GLUT4	Sí	68
Albiglutida	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto ↓ Liberación de lactato ↑ Incorporación de glucosa		Sí	46
Liraglutide	I/R (ratón)	↓ Tamaño del infarto ↓ Activación de caspasa-3	Akt, GSK-3β	Sí	42
	SO (ratón)	↓ Hipertrofia cardiaca			69
	I/R (cerdo)	= Tamaño del infarto		No	59
PFK 275-055	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto	PKB/Akt, ERK1/2 PKA	No	55
Sitagliptina	I/R (ratón)	↓ Tamaño del infarto			53
Linagliptina	FRC	↓ Marcadores de fibrosis ↓ BNP			71
Deficiencia genética de DPP-4	I/R (rata)	↓ Tamaño del infarto ↓ LDH, ANP y BNP	Akt, GSK-3β, GLUT4	Sí	33,34
Inhibición de DPP-4 + G-CSF	I/R (ratón)	↓ Tamaño del infarto ↑ Número de cardiomiocitos		Sí	63
Voglibosa	I/R (conejo)	↓ Tamaño del infarto	PI3K/Akt	Sí	49
Miglitol	I/R (conejo)	↓ Tamaño del infarto	PI3K/Akt	Sí	50

ANP: péptido natriurético atrial; BNP: péptido natriurético cerebral; cAMP: adenosina monofosfato cíclica; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; ERK: quinasa regulada por señales extracelulares; FRC: fallo renal crónico; GLP-1 significa péptido similar al glucagón tipo 1; GLP-1-Tf, GLP-1 fusionado con transferrina humana; GLUT: transportador de glucosa; GSK: quinasa sintasa de glicógeno; IC: insuficiencia cardiaca; I/R: isquemia-reperfusión; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; PKA: proteína quinasa A; PKB: proteína quinasa B; PKF 275-055: inhibidor del enzima DPP-4; LDH: lactato deshidrogenasa; SO: síndrome de obesidad.

de la duración del tratamiento, las dosis administradas, así como el modelo animal utilizado. Por otro lado, es necesario mencionar que en el miocardio porcino la presencia de flujo de sangre colateral suele ser despreciable⁶¹, lo que puede contribuir a la disminución de la eficacia cardioprotectora de GLP-1 debido a la acumulación de productos tóxicos tras IM. Sin embargo, el hecho de que otros autores hayan demostrado que en el miocardio porcino el tratamiento con exenatida inhibe la apoptosis y el estrés oxidativo y activa quinasas de supervivencia tras un procedimiento de isquemia-reperfusión⁴⁵, plantea la necesidad de diseñar nuevos estudios para clarificar el impacto beneficioso de las estrategias basadas en GLP-1 en este tipo de modelo experimental. También existen datos que demuestran que el bloqueo crónico de la actividad de DPP-4 con vidagliptina no previene el remodelado miocárdico estructural y funcional que sigue al IM en un modelo experimental de rata no diabética⁶². En este sentido, hallazgos obtenidos por el grupo de Sauvé et al.³³ apoyan la hipótesis de que, en comparación con ratones no diabéticos, la inhibición de DPP-4 es una estrategia que presenta más eficacia cardioprotectora en cuanto a la activación de vías de supervivencia tras IM en ratones diabéticos. Por otra parte, observaciones recientes demuestran que la inhibición de DPP-4, en combinación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en condiciones de activación del ciclo celular en cardiomiocitos, incrementa la regeneración miocárdica y mejora la función en ratones tras IM⁶³. Finalmente, y en concordancia con hallazgos *in vitro*, varios estudios indican que la administración del péptido GLP-1 (9-36) reduce el daño producido en el miocardio tras isquemia-reperfusión, apoyando así la hipótesis de que las terapias que inhiben la formación de este péptido pueden tener una menor eficacia cardioprotectora en estos modelos experimentales^{25,40,48}.

El péptido similar al glucagón tipo 1 y los cardiomiocitos en modelos experimentales de insuficiencia cardiaca

Los efectos de GLP-1 (7-36) sobre la viabilidad y función cardiacas también se han estudiado en modelos experimentales de IC (tabla 2). Por ejemplo, en ratas espontáneamente hipertensas con IC, la administración continuada de GLP-1 (7-36) durante 3 meses disminuye el índice apoptótico así como la activación de la caspasa-3, además de preservar la función del ventrículo izquierdo y de prolongar la supervivencia de los animales⁶⁴. De la misma manera, el tratamiento con GLP-1 (7-36) o con exenatida en ratas con IC post-IM durante 11 semanas mejora significativamente el remodelado cardiaco, la función cardiaca y la supervivencia del modelo⁶⁵. En coherencia con estos resultados, la infusión de GLP-1 (7-36) en perros con cardiomiopatía dilatada durante 48 h incrementa la incorporación de glucosa en el miocardio mejorando la función del ventrículo izquierdo y disminuyendo la resistencia vascular sist  mica⁶⁶. Estos hallazgos fueron confirmados un año después en el mismo modelo experimental, en el que además se demostró que GLP-1 (9-36) también ejerce acciones similares a GLP-1 (7-36) en cuanto a la estimulación de la incorporación de glucosa y a la mejora de la función del ventrículo izquierdo⁶⁷, reforzando el papel cardioprotector de GLP-1

(9-36) en la IC experimental. Estudios posteriores en modelos experimentales de cardiomiopatía dilatada demostraron que el tratamiento con exenatida aumenta la contractilidad cardiaca y la incorporación de glucosa en el miocardio, disminuye la producción del péptido natriurético cerebral (BNP) y prolonga la supervivencia, asociándose todos estos efectos a un incremento en la activación de la vía RISK, especialmente de la quinasa AMP y de vías intracelulares dependientes de Akt⁶⁸.

Evidencias recientes amplían las acciones cardioprotectoras de GLP-1 a condiciones patológicas diferentes del IM o de la IC. En concreto, la administración de liraglutida disminuye la hipertrofia cardiaca y la presión arterial en ratones obesos con resistencia a la insulina⁶⁹. En este sentido, el efecto antihipertensivo de GLP-1 ya había sido previamente descrito en el modelo de ratas Dahl sensibles a la sal⁷⁰. Además, se ha demostrado que el inhibidor de la DPP-4, linagliptina, disminuye la expresión de proteínas relacionadas con la presencia de fibrosis miocárdica y los niveles de marcadores de estrés cardiomiocitario en un modelo de rata con cardiomiopatía ur  mica⁷¹.

Conclusión y perspectivas

Los hallazgos obtenidos hasta la fecha sugieren que las terapias basadas en GLP-1 (7-36) pueden ejercer acciones beneficiosas en el corazón más allá de sus efectos metabólicos, concretamente disminuyendo la susceptibilidad de los cardiomiocitos a la activación de procesos de muerte celular y aumentando la eficiencia energética de los mismos. Específicamente, los estudios *in vitro* demuestran un efecto directo de GLP-1 sobre la supervivencia de los cardiomiocitos mediante la activación de la vía RISK en presencia de estímulos característicos de la injuria por isquemia-reperfusión y del contexto de la IC (tabla 1). Coherentemente, los datos obtenidos en estudios realizados en modelos *in vivo* de isquemia-reperfusión y de IC demuestran que la activación de la vía RISK mediada por GLP-1 incrementa la supervivencia del miocardio (tabla 2). También es interesante señalar el hecho de que en la mayoría de los modelos experimentales *in vivo* la citoprotección inducida por GLP-1 se asocia con una mejora de la función cardiaca (tabla 2). En resumen, los efectos directos de GLP-1 (7-36) en el miocardio, en combinación con otras acciones del péptido sobre el sistema cardiovascular (revisado en 21-24), pueden explicar los efectos beneficiosos de las terapias basadas en incretinas en la estructura y función cardiacas, independientemente de la presencia o ausencia de DMT2 (fig. 1).

Sin embargo, es necesario analizar en mayor profundidad el impacto que las terapias basadas en GLP-1 (7-36) tienen en los diferentes procesos implicados en el remodelado miocárdico, incluyendo la evaluación de la vías implicadas en la hipertrofia y muerte de los cardiomiocitos, así como en los mecanismos que conducen a un excesivo depósito de colágeno y a la presencia de fibrosis miocárdica. Además, es necesario proponer nuevos estudios experimentales y clínicos que evalúen la eficacia cardioprotectora de las terapias basadas en incretinas, en comparación con otras estrategias farmacológicas, en pacientes con o sin DMT2, en ausencia o en presencia de IM o de IC. Además, es necesario diseñar

nuevos estudios experimentales para analizar las dosis y prolongación de los tratamientos basados en GLP-1 en cada condición patológica, para alcanzar un equilibrio razonable entre los efectos secundarios y el impacto beneficioso observado en el remodelado miocárdico.

También existe la necesidad de diseñar experimentos adicionales en el contexto de la diabetes, dirigidos a comparar los efectos cardiovasculares de las terapias basadas en incretinas con otras terapias hipoglucemiantes, y analizando en profundidad el impacto que dichas terapias pueden tener sobre diferentes comorbilidades asociadas a esta enfermedad, como son la obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, fallo renal, etc.⁷². En este mismo marco conceptual, deberían plantearse experimentos que comparen la eficacia cardioprotectora de diferentes terapias basadas en GLP-1, sobre todo teniendo en cuenta que los agonistas del GLP-1R y los inhibidores de la DPP-4 presentan diferentes acciones dependiendo de si se evalúan en el contexto metabólico o en el cardiovascular^{14,72,73}. En este sentido, es importante mencionar las numerosas observaciones experimentales que asignan actividad cardioprotectora al péptido GLP-1 (9-36), cuyos niveles en sangre pueden estar influenciados por el tipo de terapia basada en incretinas que se administre, y que permiten plantear la hipótesis de que los agonistas del GLP-1R pueden mostrar una mayor eficacia cardioprotectora en términos de supervivencia de los cardiomiocitos. En este sentido, hallazgos realizados por Sauvé et al.³³ muestran una clara tendencia hacia una mayor activación de las vías de supervivencia en el miocardio de animales diabéticos tratados con liraglutida en comparación con los tratados con sitagliptina.

En conclusión, se deben plantear nuevos estudios experimentales para investigar la aplicabilidad y efectividad de las terapias basadas en incretinas en el contexto cardiovascular. Dicha aproximación debería incluir un análisis combinado de la eficacia de las terapias basadas en GLP-1 para preservar la viabilidad y la función de los cardiomiocitos, así como de su influencia en otras lesiones celulares y tisulares características del remodelado cardiaco, en diferentes modelos experimentales tanto en ausencia como en presencia de diabetes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:19–44.
- Rosano GM, Fini M, Caminiti G, Barbaro G. Cardiac metabolism in myocardial ischemia. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2551–62.
- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest.* 1985;76:1713–9.
- Ibanez B, Fuster V, Jiménez-Borreguero J, Badimon JJ. Lethal myocardial reperfusion injury: a necessary evil? *Int J Cardiol.* 2011;151:3–11.
- Gottlieb RA, Bureson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1994;94:1621–8.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004;61:448–60.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357:1121–35.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev.* 2007;12:217–34.
- Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ JR, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:1076–82.
- McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965;25:1317–24.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131–57.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:952–7.
- Knudsen LB, Pridal L. Glucagon-like peptide-1-(9-36) amide is a major metabolite of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide after in vivo administration to dogs, and it acts as an antagonist on the pancreatic receptor. *Eur J Pharmacol.* 1996;318:429–35.
- Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011;124:S3–18.
- Marziani M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut.* 2009;58:990–7.
- Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. *Br J Pharmacol.* 2010;159:495–501.
- Lavine JA, Attie AD. Gastrointestinal hormones and the regulation of β -cell mass. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:41–58.
- Wajchenberg BL. Clinical approaches to preserve beta-cell function in diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2010;654:515–35.
- Li L, El-Kholy W, Rhodes CJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. *Diabetologia.* 2005;48:1339–49.
- Tomas E, Stanojevic V, Habener JF. GLP-1-derived nonapeptide GLP-1(28-36) amide targets to mitochondria and suppresses glucose production and oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Regul Pept.* 2011;167:177–84.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.* 2012;33:187–215.
- Yoon JS, Lee HW. Understanding the cardiovascular effects of incretin. *Diabetes Metab J.* 2011;35:437–43.
- Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:302–12.
- Plutzky J. The incretin axis in cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;124:2285–9.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008;117:2340–50.
- Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology.* 1996;137:2968–78.
- Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic

- forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett.* 1995;358:219–24.
28. Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungrue IN, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology.* 2003;144:2242–52.
 29. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes.* 2005;54:146–51.
 30. Matsui T, Tao J, del Monte F, Lee KH, Li L, Picard M, et al. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo. *Circulation.* 2001;104:330–5.
 31. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide-1 agonists. *Am J Cardiol.* 2011;108:33B–41B.
 32. Ku HC, Chen WP, Su MJ. GLP-1 signaling preserves cardiac function in endotoxemic Fischer 344 and DPP4-deficient rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010;382:463–74.
 33. Sauvé M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2010;59:1063–73.
 34. Ku HC, Chen WP, Su MJ. DPP4 deficiency preserves cardiac function via GLP-1 signaling in rats subjected to myocardial ischemia/reperfusion. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011;384:197–207.
 35. Hlebowicz J, Lindstedt S, Bjorgell O, Dencker M. The effect of endogenously released glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, ghrelin on cardiac output, heart rate, stroke volume, and blood pressure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:43.
 36. Nathanson D, Zethelius B, Berne C, Lind L, Andrén B, Ingelsson E, et al. Plasma levels of glucagon like peptide-1 associate with diastolic function in elderly men. *Diabet Med.* 2011;28:301–5.
 37. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1182–9.
 38. Nakayama H, Chen X, Baines CP, Klevitsky R, Zhang X, Zhang H, et al. Ca²⁺- and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure. *J Clin Invest.* 2007;117:2431–44.
 39. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, di Loreto C, Beltrami CA, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res.* 1999;85:856–66.
 40. Ban K, Kim KH, Cho CK, Sauvé M, Diamandis EP, Backx PH, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36) amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology.* 2010;151:1520–31.
 41. Xie Y, Wang SX, Sha WW, Zhou X, Wang WL, Han LP, et al. Effects and mechanism of glucagon-like peptide-1 on injury of rats cardiomyocytes induced by hypoxia-reoxygenation. *Chin Med J (Engl).* 2008;121:2134–8.
 42. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58:975–83.
 43. Ravassa S, Zudaire A, Carr RD, Díez J. Antiapoptotic effects of GLP-1 in murine HL-1 cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H1361–72.
 44. Matsubara M, Kanemoto S, Leshnower BG, Albione EF, Hinmon R, Plappert T, et al. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 2011;165:38–45.
 45. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:501–10.
 46. Bao W, Aravindhan K, Alsaid H, Chendrimada T, Szapacs M, Citerone DR, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One.* 2011;6:e23570.
 47. Brown SB, Libonati JR, Selak MA, Shannon RP, Simmons RA. Neonatal exendin-4 leads to protection from reperfusion injury and reduced rates of oxidative phosphorylation in the adult rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24:197–205.
 48. Sonne DP, Engström T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept.* 2008;146:243–9.
 49. Iwasa M, Kobayashi H, Yasuda S, Kawamura I, Sumi S, Yamada Y, et al. Antidiabetic drug voglibose is protective against ischemia-reperfusion injury through glucagon-like peptide 1 receptors and the phosphoinositide 3-kinase-Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55:625–34.
 50. Iwasa M, Yamada Y, Kobayashi H, Yasuda S, Kawamura I, Sumi S, et al. Both stimulation of GLP-1 receptors and inhibition of glycogenolysis additively contribute to a protective effect of oral miglitol against ischaemia-reperfusion injury in rabbits. *Br J Pharmacol.* 2011;164:119–31.
 51. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelis L, Shen YT, Elahi D, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:303–8.
 52. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21:253–6.
 53. Ye Y, Keyes KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H1454–65.
 54. Huisamen B, Genade S, Lochner A. Signalling pathways activated by glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in the rat heart and their role in protection against ischaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2008;19:77–83.
 55. Huisamen B, Genis A, Marais E, Lochner A. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25:13–20.
 56. Dokken BB, La Bonte LR, Davis-Gorman G, Teachey MK, Seaver N, McDonagh PF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), immediately prior to reperfusion, decreases neutrophil activation and reduces myocardial infarct size in rodents. *Horm Metab Res.* 2011;43:300–5.
 57. Dokken BB, Hilwig WR, Teachey MK, Panchal RA, Hubner K, Allen D, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) attenuates post-resuscitation myocardial microcirculatory dysfunction. *Resuscitation.* 2010;81:755–60.
 58. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317:1106–13.
 59. Kristensen J, Mortensen UM, Schmidt M, Nielsen PH, Nielsen TT, Maeng M. Lack of cardioprotection from subcutaneously and preischemic administered liraglutide in a closed chest porcine ischemia reperfusion model. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:31.
 60. Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, Ronquist G, Ryden L, Wikström G, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides.* 2003;24:569–78.
 61. White FC, Bloor CM. Coronary collateral circulation in the pig: correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basic Res Cardiol.* 1981;76:189–96.
 62. Yin M, Silljé HH, Meissner M, van Gilst WH, de Boer RA. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of

- post-myocardial infarction heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:85.
63. Zaruba MM, Zhu W, Soonpaa MH, Reuter S, Franz WM, Field LJ. Granulocyte colony-stimulating factor treatment plus dipeptidylpeptidase-IV inhibition augments myocardial regeneration in mice expressing cyclin D2 in adult cardiomyocytes. *Eur Heart J*. 2012;33:129–37.
64. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail*. 2008;1:153–60.
65. Liu Q, Anderson C, Broyde A, Polizzi C, Fernandez R, Baron A, et al. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:76.
66. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:955–61.
67. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H2401–8.
68. Vyas AK, Yang KC, Woo D, Tzekov A, Kovacs A, Jay PY, et al. Exenatide improves glucose homeostasis and prolongs survival in a murine model of dilated cardiomyopathy. *PLoS One*. 2011;6:e17178.
69. Mells JE, Fu PP, Sharma S, Olson D, Cheng L, Handy JA, et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:G225–35.
70. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21:1125–35.
71. Chaykovska L, von Websky K, Rahnenführer J, Alter M, Heiden S, Fuchs H, et al. Effects of DPP-4 inhibitors on the heart in a rat model of uremic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2011;6:e27861.
72. Ovalle F. Cardiovascular implications of antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2011;33:393–407.
73. Giorgino F, Leonardini A, Natalicchio A, Laviola L. Multifactorial intervention in Type 2 diabetes: the promise of incretin-based therapies. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:69–77.