

PREVENCIÓN DE LOS CAMBIOS HEPÁTICOS INDUCIDOS POR FRUCTOSA MEDIANTE CO-ADMINISTRACIÓN DE EXENDINA-4 Y SITAGLIPTINA A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE FRUCTOQUINASA VIA RECEPTOR DE GLP-1

Autores: Francini F; Massa ML; Castro MC; Polo MP; Gagliardino JJ;

Introducción

Se desconocen los efectos de exendina-4 (Ex4) (agonista de receptor de GLP-1 – GLP-1R) y de inhibidores de DPP-IV sobre la actividad de glucoquinasa (GQ) y fructoquinasa (FQ) hepáticas. Asimismo es controversial la presencia de GLP-1R en hígado.

Objetivos

Evaluar el efecto de Ex-4 y sitagliptina sobre los cambios inducidos por fructosa (Fr) en la actividad de GQ y FQ hepáticas.

Materiales y Métodos

In vivo se emplearon ratas Wistar macho adultas mantenidas durante 21 días con dieta comercial estándar, sin (C) o con 10% Fr en el agua de bebida (F). C y F se co-trataron con sitagliptina (115 mg/día/rata) (CS y FS) o Ex-4 (0.35 nmol/kg de peso) (CE y FE). Se midieron: 1) Glucemia (G) (enzimático), insulinemia (I) (RIA) y trigliceridemia (TG) (enzimático); 2) Actividad GQ y FQ hepáticas (enzimático fotométrico), 3) Expresión génica (qPCR) y proteica (Western blot) de GQ, FQ y PFK-2 y 4) contenido hepático de TG. In vitro se trataron durante 72 horas células HepG2 con Fr 1.5 mM con/sin agregado de Ex-4 (5 nM), exendina-9 (Ex-9) (100 nM) o ambas y se midieron las actividades de GQ y FQ.

Resultados

Todos los grupos fueron normoglucémicos. Las ratas F presentaron hiperinsulinemia (C: 0.3 ± 0.02 vs F: 1.1 ± 0.28 ng/ml, $P < 0.05$) e hipertrigliceridemia (C: 0.5 ± 0.01 vs 1.1 ± 0.12 mM, $P < 0.05$). Los animales FE y FS presentaron valores comparables a los C (I: FE 0.3 ± 0.05 y FS 0.3 ± 0.05 ; TG: FE 0.7 ± 0.09 y FS 0.7 ± 0.05 , $P < 0.05$ vs F). Los animales F incrementaron la actividad de GQ, hecho que se asoció a un cambio en la compartimentalización celular de la enzima, así como a un incremento en la expresión de su activador citosólico, la enzima PFK-2. Asimismo los animales F mostraron una mayor actividad de FQ y un incremento en el contenido hepático de TG ($P < 0.05$). Todos estos cambios se previnieron con la co-administración de Ex-4 o sitagliptina ($P < 0.05$). Similares alteraciones se observaron en células HepG2 incubadas con Fr. Si bien el agregado de Ex-4 previno la aparición de las mismas, el efecto protector desapareció con el agregado de Ex-9.

Conclusión

Ex-4 y sitagliptina previenen el desarrollo de las alteraciones metabólicas y endocrinas inducidas por administración de fructosa in vivo e in vitro. Dado que la FQ es la enzima principal para el metabolismo de Fr en el hígado, los efectos observados podrían estar mediados por inhibición de la actividad de la misma, vía señalización asociada al GLP-1R.

Fecha de Recibido: 01-12-13

Fecha de Publicación: 20-12-13