

Liraglutida y empagliflozina alivian la cardiomiopatía diabética al reducir el estrés oxidativo y la inflamación

Cemre Uçar-Ekin,^{1*} Huda Oflazoğllu-Diken,¹ Nazan Baksi,² Fırat Aşir³ y Gül Şahika-Gökdemir⁴

¹Departamento de Psicología, Facultad de Medicina, Dicle University, Diyarbakır; ²Departamento de Laboratorio de Animales, Facultad de Medicina Veterinaria, Dicle University, Diyarbakır; ³Departamento de Historia y Embriología, Facultad de Medicina, Dicle University, Diyarbakır; ⁴Departamento de Psicología, Facultad de Medicina, Artuklu University, Mardin, Turquía

Resumen

Antecedentes: La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica en constante aumento a nivel mundial y se asocia con múltiples complicaciones graves. Entre ellas, la cardiomiopatía diabética (CMD) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han emergido como opciones terapéuticas prometedoras para la CMD. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a sus efectos cardioprotectores aún no han sido completamente dilucidados. **Objetivos:** Este estudio evalúa los efectos de la liraglutida y la empagliflozina sobre el estrés oxidativo, la inflamación y los cambios histológicos en el tejido cardíaco en CMD. **Material y métodos:** Se dividieron treinta y siete ratas machos Wistar albinas en cuatro grupos. La diabetes se indujo en tres grupos mediante estreptozotocina (STZ) y nicotinamida (NA). Los grupos fueron: (1) Control, (2) Diabético (DM), (3) DM + Liraglutida (0.6 mg/kg, por vía subcutánea, durante 8 semanas) y (4) DM + Empagliflozina (30 mg/kg, por sonda oral, durante 8 semanas). Las muestras de sangre se analizaron mediante ELISA para determinar los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), malondialdehído (MDA), superóxido dismutasa (SOD), productos finales de glicación avanzada (AGE) e insulina. El tejido cardíaco se examinó histopatológicamente. **Resultados:** La diabetes aumentó significativamente la glucosa en sangre, IL-1, TNF- α , MDA y AGE ($p < 0.01$), con reducción de SOD y daño miocárdico. Liraglutida y empagliflozina mejoraron estos parámetros ($p < 0.01$). **Conclusiones:** Liraglutida y empagliflozina reducen el daño cardíaco inducido por la diabetes al disminuir la fibrosis, el estrés oxidativo y la inflamación, mostrando un potencial cardioprotector en CMD.

PALABRAS CLAVE: Cardiomiopatía diabética. Liraglutida. Empagliflozina. Inflamación. Estrés oxidativo. Riesgo cardiovascular.

Liraglutide and empagliflozin alleviate diabetic cardiomyopathy by reducing oxidative stress and inflammation

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a growing metabolic disease worldwide, associated with severe complications. Glucagon-like peptide-1 analogs and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are promising therapeutic options for diabetic cardiomyopathy (DCM), although their cardioprotective mechanisms are not yet fully understood. **Objective:** This study evaluates the effects of liraglutide and empagliflozin on oxidative stress, inflammation, and histological changes in cardiac tissue in DCM. **Materials and methods:** Thirty-seven male Wistar albino rats were divided into four groups. Diabetes was induced in three groups using streptozotocin and nicotinamide. The groups were: (1) Control, (2) DM, (3) DM + Liraglutide (0.6 mg/kg, subcutaneously, 8 weeks), and (4) DM + Empagliflozin (30 mg/kg, oral gavage, 8 weeks). Blood samples were analyzed through

*Correspondencia:

Cemre Uçar-Ekin
E-mail: cemre.ucar.ekin@gmail.com

Fecha de recepción: 13-03-2025

Fecha de aceptación: 04-06-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001025

Gac Med Mex. 2025;161:496-504

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

enzyme-linked immunosorbent assay for tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), advanced glycation end (AGE) products, and insulin. Cardiac tissue was examined histopathologically. **Results:** Diabetes significantly increased blood glucose, IL-1, TNF- α , MDA, and AGE ($p < 0.01$), while SOD levels decreased ($p < 0.01$), alongside myocardial damage. Liraglutide and empagliflozin improved all parameters ($p < 0.01$). **Conclusion:** Liraglutide and empagliflozin mitigate diabetes-induced cardiac damage, likely by reducing fibrosis, oxidative stress, and inflammation.

KEYWORDS: Diabetic cardiomyopathy. Liraglutide. Empagliflozin. Inflammation. Oxidative stress. Cardiovascular risk.

Introducción

La diabetes es un trastorno crónico caracterizado por una secreción o función deficiente de insulina. Según el informe 2021 de la *International Diabetes Federation*, afecta a 537 millones de adultos de entre 20 y 79 años en todo el mundo.¹ La diabetes se asocia estrechamente con complicaciones cardiovasculares tales como la miocardiopatía diabética (MCD), la cardiopatía isquémica (CI) y el accidente cerebrovascular. Estas patologías representan casi el 65% de las muertes asociadas a la diabetes.²

La MCD produce disfunción cardíaca que sobreviene independientemente de factores de riesgo tradicionales tales como la CI, la hipertensión o la valvulopatía. Su fisiopatología subyacente incluye resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación.³ En patologías hiperglucémicas, el estrés oxidativo deteriora la actividad de las enzimas antioxidantes e incrementa las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual conduce a apoptosis de cardiomiocitos y disfunción cardíaca.⁴

Varios estudios han demostrado que la acumulación de ROS inducida por hiperglucemia influye negativamente en la contractilidad del ventrículo izquierdo y fomenta la fibrosis miocárdica.^{5,6} En este sentido, las terapias dirigidas al estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis y la apoptosis pueden ofrecer beneficios potenciales en el manejo de la MCD.

Los productos finales de glicación avanzada (AGE) son contribuyentes principales a la progresión de la diabetes.^{7,8} La hiperglucemia crónica acelera la formación de AGE mediante glicación no enzimática, en la que la glucosa se une a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La interacción entre AGE y sus receptores (RAGE) activa el factor nuclear kappa B (NF- κ B), lo que conduce a la sobreexpresión de genes inflamatorios como interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), molécula de adhesión celular vascular-1 e intercelular-1.^{7,9-11}

La acumulación de AGE también altera el remodelado de la matriz extracelular (MEC) mediante el

entrecruzamiento de proteínas estructurales como el colágeno y la elastina, lo cual intensifica, más si cabe, la señalización de NF- κ B y fomenta la expresión de citocinas inflamatorias y del factor de crecimiento transformante- β ⁷. Como resultado, el estrés oxidativo se amplifica mediante el aumento de la producción de ROS, lo que finalmente contribuye a la hipertrofia miocárdica, la fibrosis, así como a una menor elasticidad cardíaca.^{12,13}

La empagliflozina, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), reduce los niveles de glucosa sanguínea al aumentar la excreción urinaria de glucosa de manera independiente de la insulina. El SGLT-2 se expresa principalmente en los túbulos proximales renales, donde reabsorbe aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada.¹⁴ Además del efecto que tiene en el control glucémico, los inhibidores de SGLT-2 han demostrado proporcionar una protección cardiovascular significativa.^{15,16}

La liraglutida, un análogo del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), potencia la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la liberación de glucagón y preserva la función de las células β pancreáticas. También mejora el metabolismo lipídico y exhibe propiedades antiinflamatorias y cardioprotectoras.^{17,18} Tanto los análogos de GLP-1 como los inhibidores de SGLT-2 se proponen para proteger contra las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la diabetes.^{19,20}

Los estudios en modelos de ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ) han demostrado que tanto la empagliflozina como la liraglutida reducen la fibrosis miocárdica y la expresión de marcadores relacionados con la inflamación.²¹

Aunque la empagliflozina y la liraglutida se han investigado de forma individual en contextos experimentales y clínicos, sus efectos combinados sobre la función cardíaca, los marcadores inflamatorios, el estrés oxidativo, los niveles de glucosa en sangre y las alteraciones histopatológicas todavía no terminan de entenderse. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de estos agentes sobre los

niveles de AGE, el estrés oxidativo, la inflamación y la histopatología cardíaca en un modelo de ratas diabéticas inducidas con STZ y nicotinamida (NA), y comparar sus respectivos potenciales cardioprotectores.

Materiales y métodos

Animales experimentales

Este estudio utilizó 37 ratas macho Wistar Albinas (8-12 semanas de edad, 260-300 g) del *Dicle University Health Sciences Research Center*. El peso corporal se registró antes del experimento. Las ratas fueron mantenidas en patologías estándar (23 ± 2 °C, $55 \pm 5\%$ de humedad, ciclo de luz/oscuridad de 12 h), con libre acceso a alimento balanceado y agua. Todos los procedimientos siguieron la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.

Inducción de diabetes

El modelo de diabetes se estableció siguiendo métodos reportados previamente. La NA (110 mg/kg, Sigma-Aldrich) se disolvió en NaCl al 0,9% y se administró por vía intraperitoneal (i.p.). Transcurridos 15 min, la STZ (60 mg/kg, Sigma-Aldrich) se disolvió en tampón citrato 0,1 M (pH 4,5) y se administró i.p. Los controles recibieron un placebo i.p. Para prevenir hipoglucemia, los grupos diabéticos recibieron glucosa al 10% en el agua de bebida el día de la administración de STZ. Setenta y dos horas después, se midió la glucosa sanguínea mediante un glucómetro a partir de muestras de la vena caudal. Las ratas con glucosa > 250 mg/dl se clasificaron como diabéticas.²²

Diseño del estudio

- Grupo control (n = 7): Ratas sanas que recibieron un curso de 8 semanas de gavage oral con solución salina y salina subcutánea (s.c.).
- Grupo diabético (n = 10): Ratas diabéticas que recibieron un curso de 8 semanas de gavage oral con solución salina y salina s.c.
- Grupo diabético + liraglutida (n = 10): Ratas diabéticas que recibieron un curso de 8 semanas de 0,6 mg/kg/día de liraglutida s.c. y gavage oral con solución salina.²³
- Grupo diabético + empagliflozina (n = 10): Ratas diabéticas que recibieron un curso de 8 semanas

de 30 mg/kg/día de empagliflozina por gavage oral y salina s.c.²⁴

Parámetros bioquímicos

Al final del experimento, las ratas fueron eutanasiadas bajo anestesia con 80 mg/kg de ketamina y 8 mg/kg de xilacina mediante exanguinación desde la vena caudal. Las muestras de sangre se recogieron en tubos bioquímicos, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 min, y el suero se almacenó a -80 °C hasta el análisis.

Los niveles séricos de TNF- α , IL-1, AGE, insulina, malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD) se midieron utilizando kits de ELISA específicos para rata (Sunred Biological Technology, Shanghai, China; números de catálogo: 201-11-0765, 201-11-0108, 201-11-0607, 201-11-0708, 201-11-0157, 201-11-0169). Los niveles de glucosa sanguínea se midieron con un glucómetro.

Análisis histopatológico

Para el examen histológico, las muestras de tejido cardíaco se preservaron en formalina con zinc, se fijaron, lavaron, deshidrataron en etanol de graduación ascendente, trataron con xileno e incluyeron en parafina. Se realizaron cortes finos de 5 μ m, teñidos con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, luego aclarados con xileno y montados. Las láminas se examinaron en un fotomicroscopio Zeiss Imager A2.²⁵

La evaluación histopatológica se realizó de forma doble ciego. Las muestras de tejido fueron anonimizadas por un investigador independiente y los análisis microscópicos fueron realizados por un histólogo que desconocía las asignaciones de grupo. El grado de fibrosis se evaluó cualitativamente mediante la tinción tricrómica de Masson. El término “nivel mínimo” se refiere a depósitos escasos y focales de colágeno limitados a regiones perivasculares, sin compromiso intersticial extenso.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software *IBM Statistical Package for the Social Sciences* versión 26,0 (SPSS). Se aplicó la prueba de Shapiro–Wilk para evaluar si las variables continuas presentaban una distribución normal. Los datos

Tabla 1. Efectos de la liraglutida y la empagliflozina sobre la homeostasis de la glucosa en la diabetes

Parámetros	Control	DM	DM + liraglutida	DM + empagliflozina	p
Glucosa en sangre (mg/dl), mediana (mín-máx)	77 (66-85)	472* (263-600)	91# (79-138)	99# (76-118)	p < 0.01
Insulina (mU/L), mediana (mín-máx)	14.45 (8.46-14.82)	5.87* (4.51-7.81)	8.04*,# (7.11-10.22)	7.08* (5.44-9.43)	p < 0.01

*Significativo frente al grupo control sano; #Significativo frente al grupo DM.
DM: diabetes mellitus.

con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables no normales se representaron como mediana (mínimo-máximo). Para la comparativa entre grupos, se empleó análisis de varianza de una vía (*one-way ANOVA*) en las variables con distribución normal, y cuando se detectó significancia estadística ($p \leq 0,05$), se aplicaron pruebas *post hoc* de Bonferroni para comparaciones por pares. Para los datos sin distribución normal, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar diferencias entre grupos; en caso de observarse significancia estadística ($p \leq 0,05$), se aplicaron pruebas U de Mann-Whitney para comparaciones por pares, con corrección de Bonferroni ajustando el umbral de significancia a $p \leq 0,01$. Para analizar diferencias intragrupo en el peso antes y después de la intervención, se realizaron pruebas t de muestras apareadas, considerando $p \leq 0,05$ como umbral de significancia estadística.

Proceso ético

La aprobación ética fue obtenida del *Dicle University Local Ethics Committee for Animal Experiments*, con N° de protocolo 2021/29 de 1 de diciembre de 2021.

Resultados

Liraglutida y empagliflozina mejoran la diabetes

Comparado con el grupo control, el grupo diabético mostró un aumento significativo en los niveles de glucosa sanguínea y una disminución significativa en los niveles de insulina. En los grupos a tratamiento con diabetes mellitus (DM) + liraglutida y DM + empagliflozina, los niveles de glucosa sanguínea se redujeron hasta valores similares a los del grupo control. En cuanto a los niveles de insulina, la liraglutida incrementó significativamente dichos niveles (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos DM + Liraglutida y DM + Empagliflozina para estos parámetros.

La empagliflozina alivia la pérdida de peso causada por la diabetes

Al comparar los pesos iniciales y finales dentro de cada grupo, se encontró un aumento significativo en el grupo control y una disminución significativa en los grupos diabéticos ($p < 0.05$) (Tabla 2).

Liraglutida y empagliflozina reducen el estrés oxidativo

En el grupo diabético se observó un aumento significativo de los niveles de MDA y una disminución significativa de los niveles de SOD frente al grupo control ($p < 0,01$). Además, en los grupos tratados se observó una disminución significativa de los niveles de MDA respecto al grupo diabético ($p < 0.01$). Al comparar los grupos DM + liraglutida y DM + empagliflozina con el grupo DM en términos de los niveles séricos de SOD, pudo observarse que los 2 fármacos incrementaron significativamente esta enzima ($p < 0.01$) (Tabla 3).

Liraglutida y empagliflozina mejoran la inflamación

Comparado con el grupo control, se observó un aumento significativo en los niveles de TNF- α , IL-1 y AGE en el grupo diabético ($p < 0,01$). Al comparar los grupos tratados con el grupo diabético, se detectó una disminución significativa en estos parámetros ($p < 0.01$). No se encontró diferencia significativa entre los grupos DM + liraglutida y DM + empagliflozina en relación con estos parámetros (Tabla 4).

Liraglutida y empagliflozina reducen el daño miocárdico

En el examen con hematoxilina-eosina, se observaron núcleos y fibras miocárdicas normalmente organizadas en el grupo control (Fig. 1A), mientras que en los corazones del grupo diabético se detectaron

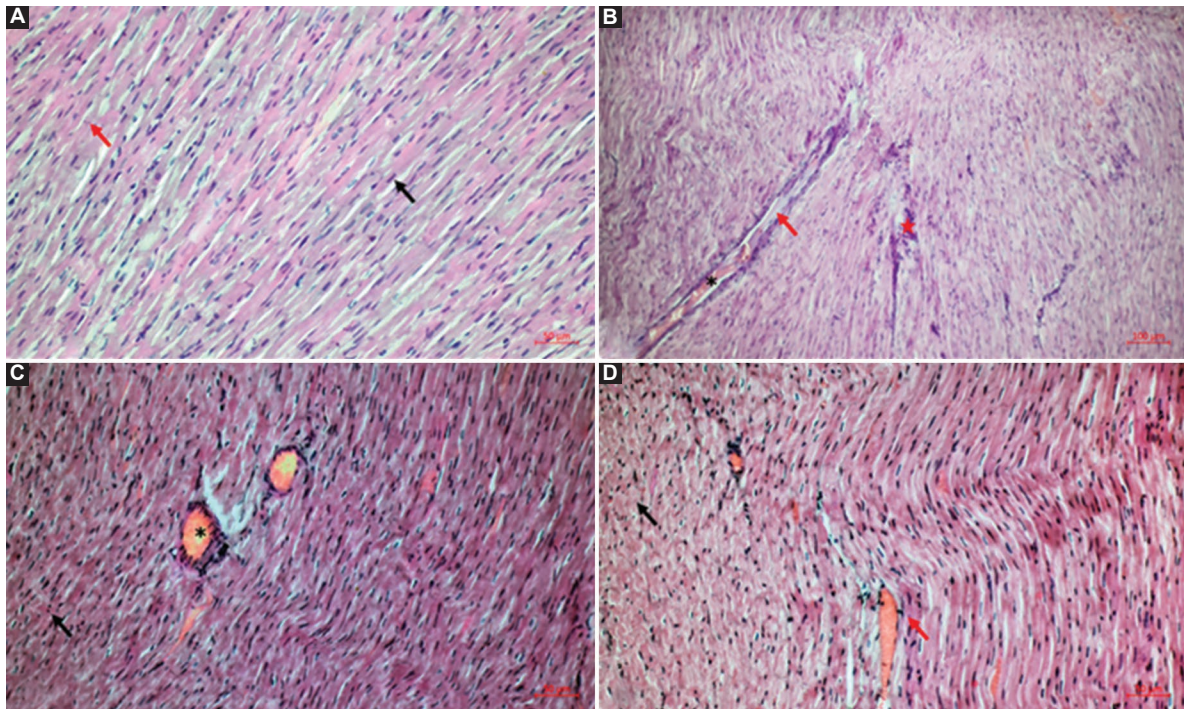


Figura 1. Examen histopatológico de los tejidos cardíacos teñidos con hematoxilina y eosina. **A:** muestra de tejido cardíaco del grupo control con núcleo ubicado centralmente (flecha negra) y disco intercalado (flecha roja). **B:** muestra de tejido cardíaco del grupo con diabetes mellitus (DM) con infiltración de leucocitos (estrella), congestión vascular (asterisco) y edema (flecha roja). **C:** muestra de tejido cardíaco del grupo DM + liraglutida que muestra degeneración de cardiomiocitos (flecha negra) y congestión vascular (asterisco). **D:** muestra de tejido cardíaco del grupo DM + empagliflozina con necrosis (flecha negra), dilatación y congestión vascular (flecha roja).

Tabla 2. Comparativa del peso inicial y final de los grupos

Grupos	Media ± DE	Media ± DE	p	Cambio porcentual
Control	280.6 ± 13.5	301.7 ± 19.2	< 0.01	+7.5
DM	277.1 ± 12.3	236.4 ± 18.2	< 0.01	-14.7
DM+ Liraglutida	265.8 ± 20.1	235.8 ± 32.6	0.02	-11.2
DM+ Empagliflozina	284.0 ± 8.6	261.7 ± 12.7	< 0.01	-8.1

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus.

degeneración de cardiomiocitos, núcleos picnóticos, edema e infiltración leucocitaria (Fig. 1B). En los grupos con liraglutida y empagliflozina, estos hallazgos se redujeron significativamente en comparación con el grupo diabético (Fig. 1C y D).

La tinción tricrómica de Masson para fibrosis no mostró fibras de colágeno ni fibrosis en el grupo control (Fig. 2A), mientras que en el grupo diabético se observaron congestión vascular y fibrosis perivascular (Fig. 2B). En los grupos DM + Liraglutida y

DM + Empagliflozina, la fibrosis se detectó en un nivel mínimo, siendo el efecto terapéutico más pronunciado con empagliflozina (Fig. 2C y D).

Discusión

La DM y su principal complicación cardiovascular, la MCD, continúan siendo importantes desafíos de salud pública. A pesar de la extensa investigación que se ha llevado a cabo sobre esta cuestión, los mecanismos exactos que subyacen al daño miocárdico en la MCD no se han definido por completo debido a su fisiopatología multifactorial. Los principales factores que contribuyen a su desarrollo incluyen la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción mitocondrial y la acumulación de productos de AGE.⁴⁻⁵ No obstante, la compleja interacción entre estos mecanismos y la identificación de dianas terapéuticas óptimas aún no se comprenden en su totalidad. Como respuesta a estos desafíos, se están desarrollando nuevos agentes antidiabéticos, no solo para lograr el control glucémico, sino también para reducir los riesgos cardiovasculares asociados con la diabetes.

Tabla 3. Efectos de la liraglutida y la empagliflozina sobre el estrés oxidativo

Parámetros (unidades)	Control	DM	DM + Liraglutida	DM + Empagliflozina	p
SOD (ng/ml)	10.20 ± 0.96	6.92 ± 1.65*	9.48 ± 1.86 [#]	9.76 ± 1.77 [#]	p < 0.01
MDA (nmol/ml)	0.36 ± 0.20	0.67 ± 0.07*	0.44 ± 0.06 [#]	0.38 ± 0.15 [#]	p < 0.01

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; SOD: superóxido dismutasa; MDA: malondialdehído.

*Significativo frente al grupo control sano.

[#]Significativo frente al grupo DM.

Tabla 4. Efectos de la liraglutida y la empagliflozina sobre la inflamación

Parámetros (unidades)	Control	DM	DM + Liraglutida	DM + Empagliflozina	p
AGE (ng/l), mediana (mín-máx)	30,30 (11.03-44.02)	74.37* (43.28-90.72)	31.60* (17.33-47.72)	38.83* (29.22-51.43)	p < 0.01
IL-1 (ng/l), media ± DE	163.59 ± 21.73	275.48 ± 14.85*	214.65 ± 35 [#]	219.15 ± 37.6 [#]	p < 0.01
TNF-α (ng/ml), media ± DE	38.6 ± 8.41	76.30 ± 13.48*	28.43 ± 13.75 [#]	36.76 ± 18.38 [#]	p < 0.01

IL-1: interleucina-1; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; AGE: productos de glicación avanzada; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus.

*Significativo frente al grupo control sano.

[#]Significativo frente al grupo DM.

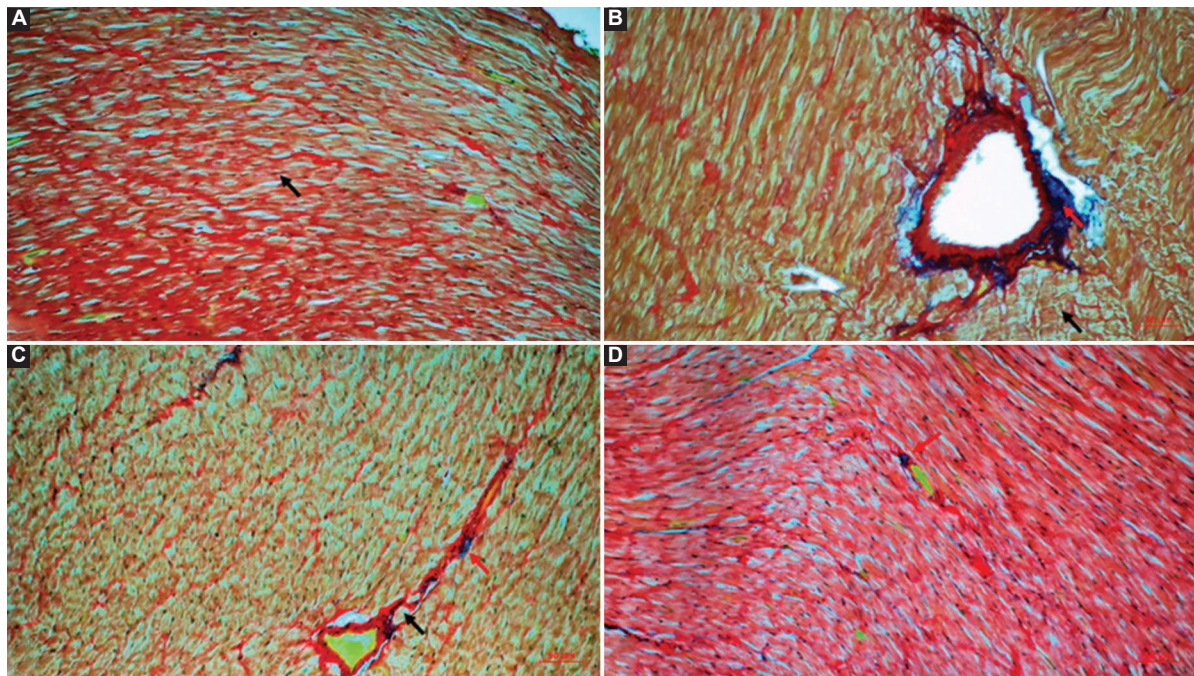


Figura 2. Examen histopatológico para fibrosis mediante tinción tricrómica de Masson. **A:** muestra de tejido cardíaco del grupo control con cardiomiocitos que presentan núcleos ubicados centralmente (flecha negra). **B:** muestra de tejido cardíaco del grupo con diabetes mellitus (DM) con degeneración en los cardiomiocitos (flecha negra) y fibrosis perivasculares (flecha roja). **C:** muestra de tejido cardíaco del grupo DM + liraglutida con inflamación (flecha negra) y fibrosis (flecha roja). **D:** muestra de tejido cardíaco del grupo DM + empagliflozina con fibrosis (flecha roja).

La empagliflozina es un nuevo agente antidiabético que reduce los niveles de glucosa sanguínea inhibiendo la reabsorción renal de glucosa y fomentando su excreción. Su efecto hipoglucemiante es independiente de la insulina. La empagliflozina también reduce la presión arterial mediante un aumento de la

diuresis osmótica y la natriuresis, contribuyendo a sus efectos cardioprotectores.²⁶

La liraglutida, un agonista del receptor GLP-1, ejerce efectos cardiovasculares beneficiosos al reducir el peso corporal, la presión arterial y las lipoproteínas circulantes. Sus acciones antiinflamatorias y

antiateroscleróticas están mediadas a través de receptores GLP-1 expresados en el sistema cardiovascular.²⁷

Este estudio tuvo como objetivo investigar y comparar los efectos de la empagliflozina y la liraglutida en la MCD. En este contexto, evaluamos el impacto de ambos agentes sobre los marcadores bioquímicos y el daño miocárdico. Se utilizó un modelo químico de diabetes inducida con NA y STZ, que generó deficiencia parcial de insulina y niveles elevados de glucosa sanguínea en el grupo diabético, validando así el establecimiento exitoso del modelo experimental.

Los hallazgos de nuestro estudio demuestran que tanto la empagliflozina como la liraglutida regulan eficazmente los niveles de glucosa, TNF- α , IL-1, MDA, superóxido dismutasa (SOD) y AGE, al mismo tiempo que mejoran la morfología del tejido miocárdico a nivel histopatológico. Ambos agentes redujeron significativamente la hiperglucemia en ratas diabéticas; sin embargo, la liraglutida ejerció un efecto más pronunciado sobre los niveles de insulina en comparación con la empagliflozina, lo que sugiere su papel potencial en la mejora de la función de las células β pancreáticas. Estos resultados coinciden con los de un estudio reciente de Hussein et al.²⁸, que examinó los efectos de otro inhibidor de SGLT-2, la dapagliflozina frente a la liraglutida. Dicho estudio también reportó reducciones significativas en la glucosa sanguínea y aumentos notables en los niveles de insulina con ambos agentes.

El desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes está estrechamente unido al estrés oxidativo, que desempeña un papel clave en el avance de la enfermedad. Los niveles elevados de glucosa promueven la sobreproducción de ROS, resultando en fibrosis miocárdica y apoptosis.²⁹ En nuestro estudio, el incremento de los niveles de MDA y la disminución de la actividad de SOD en ratas diabéticas indican un mayor estrés oxidativo asociado con la hiperglucemia. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos de Hussein et al. y Alobaid et al.^{28,30}, que también destacaron la contribución del estrés oxidativo a la patogenia de la MCD. Las mejoras observadas en los niveles de MDA y SOD en los grupos tratados sugieren que tanto la empagliflozina como la liraglutida atenúan eficazmente el estrés oxidativo. Esta actividad antioxidante puede representar un mecanismo clave en sus efectos cardioprotectores. Las propiedades antioxidantes de empagliflozina y liraglutida han sido respaldadas por estudios experimentales previos.^{16,28} Por ejemplo, Hussein et al.

reportaron que tanto dapagliflozina como liraglutida aumentaron las defensas antioxidantes al incrementar los niveles de glutatión (GSH) y catalasa (CAT) en un modelo de rata con diabetes tipo 2.²⁸ Asimismo, Eltohsy et al. demostraron que la empagliflozina redujo el estrés oxidativo al disminuir los niveles de MDA e incrementar la actividad enzimática de CAT en un modelo de rata diabética.¹⁶

Tanto la IL-1 como el TNF- α son mediadores clave de la inflamación crónica asociada con la diabetes, y sus niveles elevados se consideran contribuyentes mayores al daño orgánico relacionado con la enfermedad³¹. En nuestro estudio, tanto la liraglutida como la empagliflozina redujeron significativamente los niveles séricos de IL-1 y TNF- α en ratas diabéticas. Se ha demostrado previamente que la liraglutida atenúa las respuestas inflamatorias al reducir la liberación de citocinas proinflamatorias mediante la activación del receptor GLP-1.^{32,33} Asimismo, las propiedades cardioprotectoras de la empagliflozina se han atribuido a su modulación del estrés oxidativo y de las vías inflamatorias, más allá de sus efectos hipoglucemiantes.^{34,35}

La hiperglucemia crónica fomenta la acumulación intracelular de AGE, que contribuyen al daño celular mediante diversos mecanismos. Los AGE alteran la integridad estructural de proteínas intracelulares, deterioran la función de la MEC a través de uniones anómalas con integrinas y activan la señalización inflamatoria al interactuar con RAGE expresado en macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso vascular.^{8,12} Como resultado, los niveles elevados de AGE exacerban la inflamación y contribuyen al daño cardíaco. En el presente estudio, los niveles de AGE estaban muy altos en el grupo diabético, pero cayeron significativamente tras el tratamiento con liraglutida o empagliflozina. Estos hallazgos sugieren que ambos agentes pueden inhibir la formación de AGE, un proceso que se acelera en condiciones de hiperglucemia crónica.

Investigaciones previas avalan esta noción. Por ejemplo, se ha demostrado que la empagliflozina reduce la expresión de RAGE en tejidos renales, regula negativamente la señalización de NF- κ B y atenúa así la inflamación y el estrés oxidativo.³⁵ Asimismo, Li et al. reportaron que la liraglutida ejerce efectos vasculares protectores al disminuir la expresión de RAGE inducida por AGE.¹⁸ La reducción de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo observada en nuestro estudio podría explicarse parcialmente por la capacidad de estos fármacos de suprimir la producción de

AGE. Dado que los AGE activan NF- κ B a través de la unión con RAGE, lo cual conduce a un aumento en la liberación de citocinas y al daño oxidativo,³⁶ la reducción de AGE podría atenuar esta cascada proinflamatoria. Nuestros hallazgos sugieren que estos dos fármacos pueden suprimir la activación de NF- κ B al reducir los niveles de AGE, lo cual a su vez lleva a una disminución de la inflamación y el estrés oxidativo. Esta reducción podría contribuir a la prevención de complicaciones macrovasculares como la MCD. El examen histopatológico de este estudio confirmó los parámetros séricos. Basados en cambios morfológicos como inflamación, necrosis y fibrosis, podemos afirmar que existió un daño cardíaco significativo en el grupo DM. Encontramos que el tratamiento con empagliflozina se asoció a un descenso de los marcadores histopatológicos de lesión miocárdica, tales como la fibrosis perivasculosa y la infiltración inflamatoria frente al grupo diabético no tratado. En un estudio de Alobaid et al. se reportó que la liraglutida prevenía la MCD al suprimir la inflamación mediante las vías de señalización ILK/PI3K/AKT/PTEN.³⁰ En la literatura, existen estudios con hallazgos similares.^{21,28}

Este estudio tiene algunas limitaciones. Una de ellas es que la evaluación histopatológica de la fibrosis miocárdica se realizó de manera cualitativa y no mediante un sistema estandarizado de puntuación cuantitativa o análisis digital de imágenes. Aunque las evaluaciones se hicieron de manera ciega, los estudios futuros se beneficiarían de métodos objetivos de cuantificación de fibrosis para fortalecer las comparaciones histológicas. Aunque nuestros resultados sugieren que la empagliflozina reduce la fibrosis miocárdica, no podemos descartar completamente la contribución de la disfunción ventricular relacionada con la MCD subyacente a los hallazgos histopatológicos observados. Estudios futuros que incluyan evaluación ecocardiográfica o análisis molecular de las vías de fibrosis serán necesarios para validar estos efectos.

Conclusiones

La liraglutida y la empagliflozina mejoran el control glucémico al tiempo que suprimen la inflamación y el estrés oxidativo, lo que concuerda con sus efectos cardioprotectores documentados.

Las fortalezas de este estudio son una evaluación detallada de sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y cardioprotectores mediante la medición por ELISA de TNF- α , IL-1, MDA, SOD, AGE e insulina.

El diseño experimental permitió un análisis comparativo que favorece la comprensión de sus mecanismos.

No obstante, las limitaciones incluyen el uso de un modelo animal, lo cual limita la aplicabilidad directa en humanos, así como la imposibilidad de evaluar efectos cardiovasculares y metabólicos a largo plazo.

Financiamiento

La investigación se realizó en el *Dicle University Health Sciences Research and Application Center*, y el presupuesto del estudio fue financiado bajo el número de proyecto SBE.22.002 por la Unidad de Coordinación de Proyectos de Investigación Científica de la Universidad de Dicle.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados con este estudio.

Agradecimientos

La investigación se realizó en el *Dicle University Health Sciences Research and Application Center*.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron con las normas éticas del comité responsable de experimentación y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtenido el consentimiento informado de los pacientes y recibido la aprobación del Comité de Ética. Las guías SAGER fueron seguidas según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. Tuomilehto J, Lindström J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep.* 2003;3:115-22.

3. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:144-53.
4. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107:1058-70.
5. Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:907757.
6. Wilson AJ, Gill EK, Abudalo RA, Edgar KS, Watson CJ, Grieve DJ. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart.* 2018;104:293-9.
7. Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin Diabetes.* 2003;21:186-7.
8. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules.* 2022;12:542.
9. Prandi FR, Evangelista I, Sergi D, Palazzuoli A, Romeo F. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: molecular abnormalities and phenotypical variants. *Heart Fail Rev.* 2023;28:597-606.
10. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia.* 2001;44:129-46.
11. Peppia M, Vlassara H. Advanced glycation end products and diabetic complications: a general overview. *Hormones (Athens).* 2005;4:28-37.
12. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:3-21.
13. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Catalano MG, Vercellinato I, Danni O, et al. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes. *Endocrinology.* 2006;147:5967-74.
14. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2:152-61.
15. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:15.
16. Eltobshy SA, Messiha R, Metias E, Sarhan M, El-Gamal R, El-Shaieb A, et al. Effect of SGLT2 inhibitor on cardiomyopathy in a rat model of T2DM: possible involvement of cardiac aquaporins. *Tissue Cell.* 2023;85:102200.
17. Vandemark C, Nguyen J, Zhao ZQ. Cardiovascular protection with a long-acting GLP-1 receptor agonist liraglutide: an experimental update. *Molecules.* 2023;28:1369.
18. Li P, Tang Z, Wang L, Feng B. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide ameliorates atherogenesis via inhibiting advanced glycation end product-induced receptor for advanced glycosylation end product expression in apolipoprotein-E deficient mice. *Mol Med Rep.* 2017;16:3421-6.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
21. Trang NN, Chung CC, Lee TW, Cheng WL, Kao YH, Huang SY, et al. Empagliflozin and liraglutide differentially modulate cardiac metabolism in diabetic cardiomyopathy in rats. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1177.
22. Gökdemir GŞ, Baylan M. The effect of gliclazide use on BDNF and NGF levels in rats with diabetes mellitus. *Southern Clin Ist Euras.* 2023;34:306-11.
23. Wen B, Zhao L, Zhao H, Wang X. Liraglutide exerts a bone-protective effect in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes by inhibiting osteoclastogenesis. *Exp Ther Med.* 2018;15:5077-83.
24. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol.* 2017;13:370-85.
25. Aşır F, Oğlak SC, Agacayak E, Alabalık U. Homeobox A cluster 7 (HOXA7) protein expression increased in the placentas of patients with preterm delivery. *Perinat J.* 2023;31:213-8.
26. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çelik A, Güvenç TS, Kılıçarslan B, Nalbantgil S, et al. Current use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2024;52:429-54.
27. Helmstädter J, Keppeler K, Aust F, Küster L, Frenis K, Filippou K, et al. GLP-1 analog liraglutide improves vascular function in polymicrobial sepsis by reduction of oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:1175.
28. Hussein AM, Eid EA, Taha M, Elshazli RM, Bedir RF, Lashin LS. Comparative study of the effects of GLP1 analog and SGLT2 inhibitor against diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats: possible underlying mechanisms. *Biomedicines.* 2020;8:43.
29. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med.* 2020;14:583-600.
30. Alobaid SM, Alshahrani RM, Alonazi AS, Alrasheed NM, Alamin MA, Alshammari TK, et al. Liraglutide attenuates diabetic cardiomyopathy via the ILK/PI3K/AKT/PTEN signaling pathway in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17:374.
31. Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KA, Jha JC. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes. *Biology (Basel).* 2020;10:18.
32. Mustafa PE, Abdelkader NF, El Awdan SA, El-Shabrawy OA, Zaki HF. Liraglutide ameliorated peripheral neuropathy in diabetic rats: involvement of oxidative stress, inflammation and extracellular matrix remodeling. *J Neurochem.* 2018;146:173-85.
33. Baylan U, Korn A, Emmens RW, Schalkwijk CG, Niessen HW, Krijnen PA, et al. Liraglutide treatment attenuates inflammation markers in the cardiac, cerebral and renal microvasculature in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Clin Invest.* 2022;52:e13807.
34. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero Santiago M, Barral L, Campos-Toimil M, Gil-Longo J, et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol.* 2019;170:113677.
35. Ashrafi Jigheh Z, Ghorbani Haghjo A, Argani H, Roshangar L, Rashtchizadeh N, Sanajou D, et al. Empagliflozin alleviates renal inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats partly by repressing HMGB1-TLR4 receptor axis. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22:384-90.
36. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004;63:582-92.