

Un acercamiento a las bases moleculares de la miocardiopatía diabética

An approach to the molecular basis of diabetic cardiomyopathy

Alejandro Jarol Pavón-Rojas¹  , Sergio Orlando Escalona-González² , Lisvan Cisnero-Reyes³ 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Cuba

 **Correo electrónico:** alejandrojardol.pavon@nauta.cu

Recibido: 29 de abril de 2020. **Aceptado:** 17 de noviembre de 2020. **Publicado:** 30 de noviembre de 2020.

Resumen

La causa primaria de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus es la enfermedad cardiovascular, debido a las alteraciones metabólicas y moleculares que contribuyen al desarrollo de la miocardiopatía diabética. El objetivo de esta investigación fue describir los aspectos relacionados con los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la miocardiopatía diabética; para ello se revisaron las bases de datos: PubMed, SciELO, Ebsco y Clinical Key, así como el motor de búsqueda Google Académico. El 82 % de la bibliografía consultada fue de los últimos cinco años. Se concluyó que los trastornos metabólicos característicos de la diabetes mellitus producen modificaciones en el miocardio y disfunción cardíaca. El uso de biomarcadores es una estrategia para la detección temprana de las alteraciones miocárdicas provocadas por la diabetes.

Palabras clave: Cardiomiopatías diabéticas/Fisiopatología; Miocitos cardíacos/ Patología.

Abstract

The primary cause of mortality in patients with diabetes mellitus is cardiovascular disease, due to metabolic and molecular alterations that contribute to the development of diabetic cardiomyopathy. The objective of this research was to describe the aspects related to the molecular mechanisms involved in the development of diabetic cardiomyopathy; for this purpose, the databases were reviewed: PubMed, SciELO, Ebsco and Clinical Key, as well as the search engine Google Academic. 82% of the bibliography consulted was from the last five years. It was concluded that the metabolic disorders characteristic of diabetes mellitus produce modifications in the myocardium and cardiac dysfunction. The use of biomarkers is a strategy for the early detection of myocardial alterations caused by diabetes.

Keywords: Diabetic cardiomyopathies/pathophysiology; Cardiac myocytes /pathology.

Introducción

La miocardiopatía diabética (MCD) se define como la serie de cambios estructurales y funcionales que ocurren en pacientes con diabetes mellitus (DM), independientemente de la coexistencia de hipertensión y de enfermedades cardíacas estructurales (valvulopatía o enfermedad coronaria). Se caracteriza por: disfunción diastólica, remodelación miocárdica e hipertrofia, así como alteraciones en el metabolismo energético cardíaco. ¹

El concepto de disfunción miocárdica directamente producida por la DM fue sugerido por Lundbaek en 1969, tras observar durante años que hasta dos tercios de los ancianos con diabetes mellitus la presentaban. No obstante, fue en 1974, cuando Rubler describió un nuevo tipo de miocardiopatía asociada a la diabetes mellitus, a partir de las necropsias de cuatro pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva y arterias coronarias sanas. ²

La principal causa de mortalidad en pacientes con diabetes es la enfermedad cardiovascular, pues corresponde al 50%-80% de las muertes. La prevalencia de la diabetes en el mundo se ha incrementado en los adultos, desde 4,7% en 1980 a 8,5% en 2014. La incidencia de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes es cuatro veces mayor en hombres y siete veces mayor en mujeres, que en personas sin diabetes. Hasta el 50% de las personas con DM tipo 2 pueden desarrollar insuficiencia cardíaca. ³

En Cuba, durante el año 2018, la prevalencia de diabetes mellitus fue de 64,3 diabéticos por cada 1 000 habitantes, y la mortalidad fue de 21,1 defunciones por cada 100 000 habitantes a causa de esta enfermedad. ⁴

En la provincia de Las Tunas, durante el 2018, la prevalencia fue de 44,4 por cada 1 000 habitantes, y la mortalidad fue de 20,3 defunciones por cada 100 000 habitantes; se incluyó entre las primeras 10 causas de muerte en la provincia. En el municipio de Las Tunas, la prevalencia de esta enfermedad fue de 56 por cada 100 000 habitantes durante ese año. ⁵

Se han planteado varias hipótesis para explicar el desarrollo de la MCD, entre las que se pueden mencionar: el aumento de la rigidez de la pared del ventrículo izquierdo asociado con el aumento de tejido conectivo y colágeno insoluble, así como anomalías de varias proteínas que regulan el flujo iónico del calcio intracelular. Como se acorta el tiempo diastólico, el músculo cardíaco requiere un mayor suministro de energía aportado normalmente por los ácidos grasos, carbohidratos, aminoácidos y cetonas. ⁶

El músculo cardíaco, en su ajuste a las condiciones metabólicas de la DM como la pérdida de la acción de la insulina, el deterioro de la captación de glucosa y la oxidación de piruvatos, aumenta la glucólisis y la liberación de ácidos grasos como fuente exclusiva de generar adenosín trifosfato (ATP), lo que contribuye al desarrollo de la MCD. ⁶

Debido a los efectos degenerativos que causa la DM sobre el miocardio y las significativas tasas de incidencia y mortalidad de este síndrome en la actualidad, es de interés científico realizar acciones encaminadas a su prevención y detección precoz, para lograr disminuir los indicadores negativos.

Lo anterior, unido a la existencia de una amplia dispersión en la literatura científica de contenidos sobre el daño cardiovascular en la diabetes mellitus, conlleva a la necesidad de realizar una revisión de la bibliografía actualizada sobre estas temáticas. Por estas razones, el objetivo del presente estudio fue describir los aspectos relacionados con los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la miocardiopatía diabética

Desarrollo

El concepto de MCD específica es objeto de debate recurrente, dado que la insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes diabéticos se asocia con frecuencia a la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad coronaria (EC); es difícil desligar el daño miocárdico ocasionado por estas dos enfermedades del ocasionado por la diabetes. Hay autores que dudan de si la DM *per se*, es suficiente para explicar la presencia de miocardiopatía, y únicamente aceptan el daño estructural miocárdico como consecuencia de los efectos de la DM asociada a la HTA, que tendría como primera manifestación la disfunción ventricular y en última instancia la IC.⁷

Los estadios tempranos de MCD están marcados por un deterioro de la función sistólica longitudinal, una elevación compensativa de la función radial y disfunción diastólica, esta última habitualmente precede la alteración de la contractilidad cardíaca. La progresión de MCD se caracteriza por reducción de la fracción de eyección y dilatación ventricular, y más tarde, enmascara una cardiomiopatía dilatada.⁸

Por ello, es importante el chequeo programado y sistemático de los pacientes con diabetes mellitus por especialistas en Cardiología; no debe faltar en estos pacientes la realización de la ecocardiografía, la cual es certera en el diagnóstico pues ofrece bondades recomendables durante el seguimiento.

La DM induce cambios en el miocardio que incluyen alteraciones metabólicas, estructurales y funcionales, aumenta el metabolismo de ácidos grasos, restringe la oxidación de glucosa, y modifica la señalización intracelular en los cardiomiocitos, lo que conduce a la producción ineficiente de energía y trastornos en el acoplamiento excitación-contracción. La rarefacción y disfunción microvascular, la remodelación de la matriz extracelular en el miocardio, la fibrosis miocárdica y la esteatosis, también están comprometidas en disfunción sistólica y diastólica.⁹

El aumento de los ácidos grasos libres tiene un papel crítico en el desarrollo de la resistencia celular a la insulina, la hiperinsulinemia compensatoria y en la disfunción contráctil del miocardio. Los ácidos grasos libres alteran la transducción de la señal mediada por la insulina, tanto por acción en la membrana celular, lo que activa la proteína quinasa δ , como por efectos intracelulares decurrentes del aumento de su concentración en el interior del miocito. El aumento intracelular de los ácidos grasos libres puede

también alterar, directamente, la contractilidad miocárdica por medio de acortamiento del potencial de acción y alteración en el tránsito intracelular del calcio.¹⁰

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) como: el hidroxilo, el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, causan daños a lípidos, proteínas y ADN. Se ha descrito que la hiperglucemia provoca estimulación de la producción de ROS debido a que afecta la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial. La sobreproducción de ROS es la causa primaria del daño celular inducido por hiperglucemia.¹¹

En estado fisiológico, las ROS son eliminadas por el sistema antioxidante; sin embargo, en los cambios diabéticos, la producción excesiva de ROS es responsable del estrés oxidativo y se correlaciona con el desarrollo de MCD por su habilidad de dañar proteínas, ácido desoxirribonucleico y membranas lipídicas. En el corazón diabético, las ROS están derivadas de fuente mitocondrial, de NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oxidasa y del desacoplamiento de óxido nítrico sintasa.¹²

El estrés oxidativo inducido por la diabetes puede causar: lesión del cardiomiocito, apoptosis, acumulación de matriz extracelular, fibrosis cardíaca, remodelación y disfunción, los cuales son elementos distintivos de MCD. Estos efectos pueden ser bloqueados o disminuidos por varios productos naturales y funcionan a través de diferentes vías.¹³

La capacidad de almacenamiento de energía por el corazón es muy limitada comparada con sus requerimientos. Por consiguiente, la producción cardíaca de energía se deriva casi exclusivamente de sustratos en la circulación. La fosforilación oxidativa y la glicólisis son responsables del 95% y 5% de producción cardíaca de trifosfato de adenosina (ATP), respectivamente. El corazón humano sano obtiene hasta 60% de su energía de ácidos grasos de cadena larga, mientras que la glucosa, el lactato y las cetonas son otros combustibles del miocardio, fisiológicamente significativos.¹⁴

Debido a la disponibilidad aumentada de ácidos grasos como sustrato y la expresión génica aumentada de enzimas de oxidación de estos por la activación del PPAR α , la β -oxidación aumenta. Este incremento en la disponibilidad de ácidos grasos, y consecuentemente el incremento de su uso por el miocardio, provoca como resultado una pérdida de flexibilidad metabólica y de la eficiencia entre el uso de sustrato y producción de ATP en el corazón diabético. La energía libre producida por la hidrólisis de ATP es afectada por el sustrato oxidado y da como resultado ineficiencia mitocondrial y menor rendimiento de ATP.¹⁵

Existe una estrecha relación entre estados de activación del sistema nervioso y el desarrollo de MCD. La activación del simpático aumenta la expresión y señalización β 1-adrenérgica, lo que promueve la hipertrofia del miocito, fibrosis intersticial y reducción de la función contráctil acompañada por apoptosis aumentada del miocito. La activación del sistema nervioso parasimpático se reduce, la densidad del receptor muscarínico y su composición se alteran, y la actividad de acetilcolinesterasa disminuye en la insuficiencia cardíaca.¹⁶

Varios mecanismos moleculares vinculan la diabetes a la inflamación del miocardio. Se sabe que en sujetos

con diabetes tipo 2, los adipocitos viscerales secretan citoquinas y quimioquinas que conducen al desarrollo de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado. Las citoquinas circulantes contribuyen a empeorar la resistencia a la insulina y también provocan efectos perjudiciales directamente en el corazón, lo que lleva a la inflamación del miocardio.¹⁷

Los microRNAs (miRNAs) son una clase de ARNs endógenos, poco codificados, de ramas únicas con una longitud promedio de 22 nucleótidos. Un grupo creciente de evidencias señaló que los miRNAs participan extensamente en el desarrollo de diversas enfermedades cardíacas, entre las que se incluye la fibrosis del miocardio.¹⁸

El miRNA-1, que representa aproximadamente el 40% del total de miRNAs miocárdicos, ha sido demostrado para desregular Pim-1 (*proto-onogén serine/threonine-protein kinase*) en ratones con DM tipo 1 inducida por estreptozotocin, y la restauración de los niveles de Pim-1 previene la apoptosis de los cardiomiocitos, la dilatación y la insuficiencia ventricular. La expresión miocárdica de miRNA-133 está incrementada en modelos de conejos con DM tipo 1; este miRNA modula el contenido de tejido conectivo y regula la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo, lo que sugiere su contribución en la inducción de fibrosis en corazones diabéticos.¹⁹

La hipertrofia cardíaca no fisiológica es adaptable y compensatoria en MCD. Este crecimiento celular presenta incremento de la superficie del cardiomiocito, síntesis proteica y reactivación de genes fetales (como péptido atrial natriurético). Sin embargo, a largo plazo, la hipertrofia conduce a la pérdida de función y muerte de cardiomiocitos, lo que favorece la insuficiencia cardíaca. Así, una detección prematura de factores prohipertróficos podría ser de ayuda para el diagnóstico temprano de MCD.⁽²⁰⁾

La troponina se ha relacionado con contractilidad miocárdica en diferentes cardiomiopatías. Este complejo de multiproteína está constituido por troponina I (TnI), C (TnC) y T (TnT) en todos los músculos estriados. La troponina controla interacción mediada de calcio entre actina y miosina. En particular, la TnC es la subunidad vinculante del calcio del complejo y su interacción con TnI y TnT es crucial para la contracción cardíaca. Las isoformas miocardio-específicas TnI y TnT son marcadores de necrosis. Se ha encontrado que TnI y TnT están fosforilados en biopsias humanas del miocardio, lo cual puede conducir a la pérdida de la función de los miofilamentos y de la sensibilidad al calcio.²⁰

La IGFBP7 (*insulin-like growth factor binding protein 7*) es un modulador de factores de crecimiento insulínicos, los cuales regulan activamente el consumo de insulina y la actividad del receptor. El IGFBP7 ha sido identificado como un biomarcador en la disfunción diastólica asociado con fibrosis de los miocitos y remodelación vascular. Los niveles del factor de crecimiento transformante β TGF- β se correlacionan con el grado de fibrosis cardíaca. La detección temprana de cambios fibróticos en pacientes con MCD por IGFBP7 y TGF- β es clínicamente pertinente.²¹

Varias citoquinas proinflamatorias (interleucinas, IL-1 e IL-6, proteína de quimioatracción del monocito 1, MCP1, y factor de necrosis tumoral, TNF- α) involucradas en la progresión de insuficiencia cardíaca son

secretadas por los miocitos y fibroblastos cardíacos de pacientes diabéticos, en particular, en aquellos que presentan disfunción diastólica. Estos biomarcadores inflamatorios clásicos producen diversos efectos autocrinos y paracrinos, entre los que se incluyen: la resistencia a la insulina, lesión mitocondrial, estrés oxidativo, fibrosis y apoptosis.²²

Desde la detección de la diabetes mellitus, estos pacientes deben cumplir las medidas de tratamiento encaminadas a lograr el mejor control metabólico posible. La evolución de los pacientes con DM debe ser monitorizada en aras de prevenir el daño a diferentes órganos, entre ellos, el corazón. Una vez instalada la lesión miocárdica, estos se deben beneficiar de estrategias terapéuticas certeras que propicien un adecuado pronóstico y una mejor calidad de vida.

Conclusiones

La diabetes mellitus induce alteraciones en los miocitos cardíacos que resultan en modificaciones en la expresión génica y en la utilización miocárdica de sustratos; estos provocan: crecimiento miocárdico, disfunción endotelial, inflamación, fibrosis y estrés oxidativo. La determinación de biomarcadores séricos es actualmente una estrategia para la detección temprana de las alteraciones miocárdicas provocadas por la diabetes mellitus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría

AJPR: búsqueda bibliográfica y redacción de la versión final del informe.

SOEG: selección de los artículos de referencia y redacción de la versión final del informe.

LCR: búsqueda bibliográfica y revisión del informe final

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del artículo.

Referencias bibliográficas

1. Hroob AM, Abukhalil MH, Hussein OE, Mahmoud AM. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2155–2172.
2. Ramírez R, Durán M, Márquez J. Miocardiopatía diabética: un punto de vista retrospectivo. *Rev Colomb Cardiol* [internet]. 2018 [citado 21 ene. 2020]; 25(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-miocardiopatia-diabetica-un-punto-vista-S0120563317302073>

3. Manfredi-Carabetti JA. Cardiomiopatía diabética. Rev Urug Cardiol [internet]. 2017 [citado 21 ene. 2020];32:[aprox. 12 p.]. Disponible en:http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202017000300264
4. Cuba Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019.
5. Cuba Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. Las Tunas: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019.
6. González-Fernández P, Ozores-Suárez J, Gutiérrez-Gil J. Hallazgos ecocardiográficos en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Rev Cubana Endocrinol [internet]. 2013 [citado 21 ene. 2020];24(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000200007
7. Codinach-Huix P, Freixa-Pamias R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardiaca y patogenia. An Med Interna [internet]. 2002;19(6):313-20.
8. Fuentes-Antrás J, Picatoste B, Gómez-Hernández A, Egido J, Tuñón J, Lorenzo O. Updating Experimental Models of Diabetic Cardiomyopathy. J Diabetes Res [internet]. 2015 [citado 2020 Jan. 21]; 2015(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973429/>
9. Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, Bujisic-Tesic B. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. BMC Cardiovasc Disord [internet]. 2016 [citado 2020 Jan. 21];16(1):[aprox. 1 p.]. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894255/>
10. Okoshi K, Campos-Guimarães JF, Di Muzio BP, Fernandes AA, Politi-Okoshi M. Miocardiopatía Diabética. Arq Bras Endocrinol Metab [internet]. 2007 [citado 21 de ene. 2020]; 51(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302007000200004&script=sci_abstract&tlng=pt
11. Cai Y, Kandula V, Kosuru R, Ye X, Irwin MG, Xia Z. Decoding telomere protein Rap1: Its telomeric and nontelomeric functions and potential implications in diabetic cardiomyopathy. Cell Cycle [internet]. 2017 [citado 2020 Jan. 21]; 16(19):[aprox. 13 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853973/>
12. Tian J, Zhao Y, Liu Y, Chen K, Lyu Sh. Roles and Mechanisms of Herbal Medicine for Diabetic Cardiomyopathy: Current Status and Perspective. Oxid Med Cell Longev [internet]. 2017 [citado 2020 Jan. 21]; 2017(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en:<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8214541/>
13. Yan B, Ren J, Zhang Q, Gao R, Zhao F. Antioxidative Effects of Natural Products on Diabetic Cardiomyopathy. J Diabetes Res [internet]. 2017 [citado 2020 Jan. 21]; 2017:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/2070178/>
14. Carpentier AC. Abnormal Myocardial Dietary Fatty Acid Metabolism and Diabetic Cardiomyopathy. Can J Cardiol [internet]. 2018 mayo [citado 2020 Jan. 21];34(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627307/>
15. Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP. Mechanisms in Endocrinology: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. Eur J Endocrinol [internet]. 2018 [citado 2020 Jan. 21];178(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440374/>

16. Jia G, De Marco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol* [internet]. 2016 [citado 2020 Jan. 21];12(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678809/>
17. Campos-Vera N, Rivas-Estany E, Andrade-Ruiz M. Miocardiopatía Diabética, lo que hoy conocemos. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* [internet]. 2018 [citado 21 de ene. 2020];24(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/743/html_116
18. Zhang Y, Wang JH, Zhang YY, Wang J, Zhao Y. Deletion of interleukin-6 alleviated interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy of mice through affecting TGF β 1 and miR-29 pathways. *Sci Rep* [internet]. 2016 [citado 2020 Jan. 21];6:[aprox. 10 p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972749/>
19. Bugger H, Dale Abel E. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* [internet]. 2014 [citado 2020 Jan. 21];57(4):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477973/>
20. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Cortés M, Egidio J, Lorenzo O. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diabetol* [internet]. 2017 [citado 2020 Jan. 21];16(28):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0506-x>
21. Shaver A, Nichols A, Thompson E, Mallick A, Payne K. Role of Serum Biomarkers in Early Detection of Diabetic Cardiomyopathy in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* [internet]. 2016 [citado 2020 Jan. 21]; 13(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773280/>
22. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Vázquez-Carrera M. Emerging Actors in Diabetic Cardiomyopathy: Heartbreaker Biomarkers or Therapeutic Targets? *Trends Pharmacol Sci* [internet]. 2018 [citado 2020 Jan. 21 2020];39(5):[aprox. 15 p.] 452-467. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605388/>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

