



Miocardopatía Diabética, lo que hoy conocemos

Diabetic cardiomyopathy, what we know today

Nelson Campos Vera¹, Eduardo Rivas Estany², Mirna Andrade Ruiz³

¹Universidad Técnica de Manabí, Ecuador

²Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba

³Clinica Altollano Leon, España



Correspondencia: Dr. Nelson Campos Vera. Email: nelsoncampos2780@gmail.com

RESUMEN

La diabetes mellitus es un factor de riesgo bien conocido para desarrollo de insuficiencia cardíaca. Varios mecanismos moleculares vinculan la diabetes a la inflamación del miocardio. Se sabe que en sujetos con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, los altos niveles de glucosa y la dislipidemia inducen directamente la regulación positiva y secreción de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en células cardíacas mediante la modulación de múltiples vías de señalización que convergen hacia factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, acumulación de productos finales de glicación avanzada y las moléculas del patrón molecular asociado al daño también representan mecanismos importantes que median la inflamación del corazón diabético, principalmente al actuar sobre los receptores Toll-like. Una expresión elevada de mediadores de inflamación del corazón diabético promueve directamente los trastornos cardíacos a través de la modulación de múltiples mecanismos. De hecho, se sabe que se modulan vías de señalización intracelular en el corazón que promueven la hipertrofia de los cardiomiocitos, la muerte, fibrosis y la insuficiencia cardíaca. La comprensión de la fisiopatología y la patogénesis en pacientes con miocardopatía diabética ha proporcionado mejores opciones de manejo. Esto incluye, modificaciones del estilo de vida, control diabético mejorado, la gestión de hipertensión coexistente y enfermedad de las arterias coronarias si está presente, terapias reductoras de lípidos y el manejo de la falla del corazón.

Palabras clave: Miocardopatía diabética, Insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus

SUMMARY

Diabetes mellitus is a well-known risk factor for the development of heart failure. Several molecular mechanisms link diabetes to myocardial inflammation. It is known that in subjects with metabolic syndrome and type 2 diabetes, high glucose levels and dyslipidemia directly induce the positive regulation and secretion of cytokines, chemokines and adhesion molecules in cardiac cells by modulating multiple signaling pathways that converge towards nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells. The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, the accumulation of advanced glycation end products and the molecules of the molecular pattern associated with damage also represent important mechanisms that mediate inflammation of the diabetic heart, mainly by acting on Toll-like receptors. A high expression of mediators of inflammation of the diabetic heart directly promotes cardiac disorders through the modulation of multiple mechanisms. In fact, it is known that intracellular signaling pathways in the heart are modulated that promote hypertrophy of cardiomyocytes, death, fibrosis and heart failure.

The understanding of the pathophysiology and pathogenesis in patients with diabetic cardiomyopathy has provided better management options. This includes, lifestyle modifications, improved diabetic control, the management of coexisting hypertension and coronary artery disease if present, lipid-lowering therapies and the management of heart failure.

Keywords: Diabetic cardiomyopathy, Heart failure, Diabetes mellitus

Desarrollo

La enfermedad cardíaca diabética es una patología creciente y un importante riesgo para la salud pública. (1) Afecta el corazón de tres maneras: neuropatía autonómica cardíaca (NAC), enfermedad de la arteria coronaria (EAC) debido a la aterosclerosis acelerada y miocardopatía diabética (MCD).⁽²⁾ La MCD se caracteriza por la acumulación de lípidos en los cardiomiocitos, la reactivación del gen fetal y la hipertrofia

ventricular izquierda (HVI), que juntos dan como resultado una disfunción contráctil. Datos epidemiológicos y clínicos de las últimas 2 décadas han llevado al reconocimiento de que, además del infarto del miocardio y otros problemas cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca es un importante contribuyente cardiovascular para la morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes. En ciertos pacientes con diabetes,



la observación de que la disfunción del miocardio está presente, en ausencia de enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad valvular y las secuelas de los factores de riesgo cardiovascular⁽³⁾ han llevado al uso el término de "miocardiopatía diabética".

Este término fue propuesto por Rubler en 1972 después de estudios de las autopsias en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en quien la enfermedad coronaria y otras enfermedades estructurales del corazón, hipertensión y alcohol habían sido descartadas que sea la posible causa.⁽⁴⁾ Un importante estudio de Finck y colegas, de 2002,⁽⁵⁾ arrojan luz sobre los mecanismos de transcripción de MCD. Estos investigadores sugirieron que el factor de transcripción, activador del proliferador de peroxisomareceptor (PPAR) α , junto con sus objetivos transcripcionales, se sobre-regula en los corazones de los modelos de ratón de la diabetes mellitus.^(1,5)

Actualmente, MCD se define como miocardio-disfunción (MD) en pacientes con diabetes mellitus en ausencia de hipertensión y enfermedades cardíacas estructurales como la enfermedad cardíaca valvular o EAC.⁽⁶⁾

La diabetes mellitus es un factor de riesgo bien conocido para desarrollo de insuficiencia cardíaca. El corazón de Framingham, este estudio demostró que la

frecuencia de la insuficiencia cardíaca es cinco veces mayor en mujeres diabéticas y dos veces mayor en hombres diabéticos en comparación con la edad correspondiente de sujetos control.⁽⁷⁾ La insuficiencia cardíaca conduce a una mala calidad de la vida en las personas afectadas y complica el tratamiento de la diabetes mellitus alterando la farmacocinética de medicamentos antidiabéticos. Por lo tanto, el diagnóstico rápido y el manejo temprano de estos pacientes son de suma importancia.

Un incremento de 1% en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) está relacionado con un aumento del 8% en el riesgo de insuficiencia cardíaca, de forma independiente de la edad, índice de masa corporal, presión arterial, y la presencia de ECA. Esto sugiere que el riesgo de la insuficiencia cardíaca está determinado por factores exclusivos de diabetes mellitus tipo 2, como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.^(8, 9, 10)

Por el contrario, una reducción del 1% en los niveles de HbA1c está relacionada a un 16% de menos riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y de malos resultados.⁽⁸⁾ Esta interacción bidireccional proporcionó evidencia para respaldar la existencia de MCD como una condición clínica distinta, y sugiere que la presencia de la diabetes mellitus podría aumentar de forma

independiente el riesgo de insuficiencia cardíaca.⁽¹¹⁾

Varios mecanismos moleculares vinculan la diabetes a la inflamación del miocardio. Se sabe que en sujetos con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, los adipocitos viscerales secretan citoquinas y quimioquinas que conducen al desarrollo de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado. Citoquinas circulantes contribuyen a empeorar la resistencia a la insulina y también provocar directamente efectos perjudiciales en el corazón, lo que lleva a la inflamación del miocardio.⁽¹²⁾ Los altos niveles de glucosa y la dislipidemia inducen directamente la regulación positiva y secreción de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión en células cardíacas mediante la modulación de múltiples vías de señalización que convergen hacia factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de células B activadas (NFjB).^(13,14) La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE) y las moléculas del patrón molecular asociado al daño (DAMP) también representan mecanismos importantes que median la inflamación en el corazón diabético principalmente al actuar sobre los receptores Toll-like (TLR).^(15,16) En estos eventos moleculares iniciales, los leucocitos se infiltran en el miocardio y perpetúan el proceso inflamatorio a través de la secreción

de citoquinas y factores pro-fibróticos y aumentan la producción especies reactivas al oxígeno (ROS).^(13,14) Mediadores resultantes de esta cascada inflamatoria que modula a su vez los mecanismos de señalización intracelular específicos en las células cardíacas causando hipertrofia de cardiomiocitos, disfunción mitocondrial, estrés del endoplasma y muerte del retículo (ER), proliferación de fibroblastos y producción de colágeno.^(13,14) Además, los factores inflamatorios pueden afectar procesos metabólicos del miocardio e interferir con las propiedades contráctiles del cardiomiocito. Estas anomalías juntas promueven el desarrollo de la miocardopatía diabética.^(14,17) El impacto de la inflamación del miocardio en la remodelación cardíaca inducida por la diabetes y el desarrollo de insuficiencia cardíaca es relevante para la enfermedad humana. Los pacientes con diabetes y síndrome metabólico muestran una mayor circulación de niveles de mediadores inflamatorios y estos marcadores están más estrictamente correlacionados con la presencia de anomalías cardíacas en estos sujetos, con respecto a los pacientes sin síndrome metabólico.⁽¹⁸⁾ Es importante destacar que los estudios demostraron que el mayor riesgo de insuficiencia cardíaca conferido por el síndrome metabólico está mediado por niveles más altos de inflamación.^(19,20) Los pacientes diabéticos con insuficiencia



cardíaca tienen un peor pronóstico cuando se les compara con sujetos no diabéticos.⁽²¹⁾ Una razón principal que explica el aumento de la asociación de la diabetes con la insuficiencia cardíaca se basa en el hecho de que la diabetes promueve el desarrollo de la cardiopatía isquémica, que con frecuencia conduce a remodelación y disfunción cardíaca. La diabetes también se asocia con la hipertensión, otra causa importante de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la diabetes también puede participar directamente en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, independientemente de otras condiciones concomitantes. Los datos del Framingham Heart Study indicaron que el vínculo fisiopatológico entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca es independiente de la presencia de enfermedad arterial coronaria e hipertensión, lo que sugiere que la diabetes afecta directamente la estructura y la función cardíaca.⁽²²⁾ Estos datos se confirmaron en varias otras investigaciones más amplias que demuestran que la diabetes se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca independientemente de otras afecciones concomitantes. La diabetes puede causar insuficiencia cardíaca al promover el desarrollo de cardio hipertrofia, con disfunción sistólica y diastólica.⁽¹⁷⁾ Mecánicamente, la diabetes induce estrés oxidativo, anomalías del calcio intracelular, alteraciones metabólicas, disfunción

mitocondrial e inflamación que contribuyen directamente al desarrollo de estas anomalías estructurales al modular señales específicas. La condición clínica asociada con el espectro de anomalías cardíacas inducidas por la diabetes se denomina miocardiopatía diabética.⁽¹⁷⁾ Las alteraciones inducidas por la diabetes pueden conducir directamente al desarrollo de insuficiencia cardíaca, particularmente con fracción de eyección preservada. Por otro lado, no existe un consenso respecto a la posibilidad de que la diabetes sola, sin la enfermedad concomitante de la arteria coronaria o la hipertensión, sea suficiente para causar una falla sistólica cardíaca manifiesta.⁽²³⁾ Esto se debe a la falta de estudios clínicos a largo plazo específicamente diseñados para abordar este problema. Sin embargo, trabajos previos demostraron que los índices de función sistólica se reducen subclínicamente en pacientes diabéticos sin arteriopatía coronaria.^(24,25) La diabetes también se asocia con una reducción de la reserva de flujo miocárdico debido a anomalías microvasculares miocárdicas, que pueden conducir a una isquemia subendocárdica y a una disfunción sistólica a largo plazo. Además, los trastornos miocárdicos inducidos por la diabetes hacen que el corazón sea más vulnerable a otras afecciones concomitantes que promueven anomalías sistólicas, favoreciendo el

desarrollo de disfunción y falla cardíaca. Se demostró que, además de inducir la hipertrofia cardíaca, tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 también inducen fibrosis cardíaca y apoptosis, contribuyendo directamente al desarrollo de la disfunción ventricular, sobrecarga de presión, produciendo la hipertrofia, la fibrosis y la disfunción cardíaca.

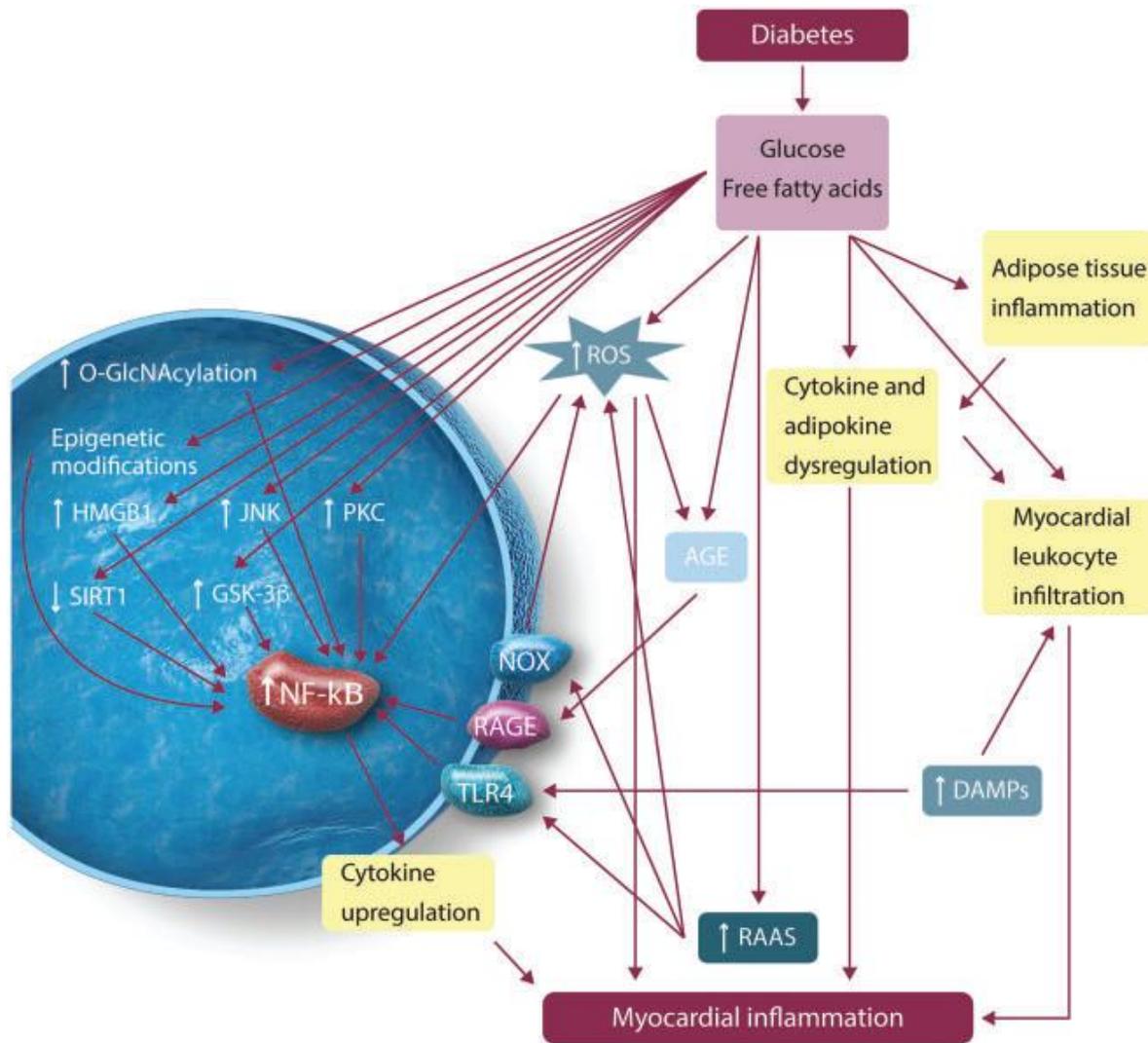
Mecanismos de señalización subyacentes. El desarrollo de cardioinflamación en el corazón diabético.

Varios mecanismos moleculares pueden estar involucrados en el establecimiento de inflamación del miocardio en el contexto de la diabetes. En general, estos mecanismos convergen hacia la activación de la vía NF- κ B, que promueve la regulación positiva de citoquinas, quimiocinas y la adhesión de moléculas, y es muy activo en el corazón diabético y la vasculatura, contribuyendo al daño cardiovascular. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ El cardiomiocito específico sobre expresión de la proteína I κ B-a, que suprime la vía canónica de señalización NF- κ B, se descubrió que

previene la diabetes inducida por estreptozotocina y la cardiomiopatía a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. ⁽²⁹⁾ Otro trabajo también mostró que la inhibición farmacológica de NF- κ B mitiga el estrés oxidativo cardíaco inducido por la diabetes tipo 2 y reduce las anomalías mitocondriales. ⁽³⁰⁾

Una descripción sistemática de los mecanismos que promueven la inflamación del miocardio en respuesta a la diabetes se muestra en la Figura 1.

Figura 1 La diabetes induce la inflamación del miocardio. Esquema que representa los mecanismos moleculares a través de los cuales la diabetes promueve el establecimiento de un proceso inflamatorio del miocardio. La diabetes se asocia con altos niveles de glucosa y ácidos grasos libres que inducen directamente la regulación al alza y la secreción de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión en células cardíacas mediante la modulación de múltiples vías de señalización que convergen hacia el factor nuclear κ B-light-chain-enhancer de señalización de células B activadas (NF- κ B).



Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y acumulación de productos finales de glicación (AGE) y las moléculas de patrón molecular asociado a daño (DAMP) también regulan múltiples cascadas de transducción de señales que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación del proceso inflamatorio. Una desregulación de las citocinas y adipocinas secundarias a la inflamación del tejido adiposo también puede contribuir al establecimiento de la inflamación del

miocardio. Siguiendo estos principios moleculares, los leucocitos se infiltran en el miocardio y perpetúan el proceso inflamatorio.

1. Efectos directos del metabolismo relacionado con la diabetes

Los trastornos metabólicos asociados a la diabetes pueden inducir directamente la expresión de citosina y su liberación de las células cardíacas.

2. Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona

La inflamación del miocardio en el corazón diabético también está mediada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que está fuertemente activado en la diabetes y promueve la remodelación cardíaca ⁽³¹⁾

3. Papel de los AGEs

La acumulación cardíaca de productos finales glicosados avanzados (AGEs) en la diabetes también representa un desencadenante inflamatorio importante. ⁽¹⁶⁾

Los AGEs son el resultado de la reacción de dicarbonilos derivados de glucosa con los aminogrupos de residuos de arginina y lisina.

4. Papel de los DAMP

Otro mecanismo importante que contribuye a la inflamación en el corazón diabético es a través del reconocimiento del fenómeno 'auto oculto' asociado a señales del daño molecular de patrones (DAMP), que son presentadas por células que han sufrido apoptosis, necrosis o necroptosis, lo que lleva a una inflamación estéril.

5. Papel de las citoquinas derivadas del tejido adiposo

La diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico se caracterizan por una inflamación del tejido adiposo visceral. La sobrecarga de nutrientes conduce a hipertrofia de los adipocitos, posterior activación de señales inflamatorias y secreción de citocinas. Este evento promueve la infiltración de leucocitos en el tejido adiposo, lo que agrava aún más el proceso inflamatorio.

6. Rol de SDF-1- y MCP-1-dependiente reclutamiento de células inflamatorias

La infiltración del miocardio por leucocitos representa un evento clave en establecer y promover el proceso inflamatorio del miocardio. ^(13,14)

7. Papel de NETosis

Curiosamente, un nuevo proceso que involucra linfocitos, neutrófilos y los monocitos pueden ser críticos para la adquisición del fenotipo proinflamatorio de macrófagos (transición M2 a M1) y para el desarrollo de la inflamación de los tejidos en la diabetes. Este proceso se denomina NETosis.

Señalización inflamatoria de mecanismos que promueven anomalías del corazón y disfunción en la presencia de diabetes

Una expresión elevada de mediadores de inflamación en el diabético es que el corazón promueve directamente los trastornos cardíacos a través de la modulación de múltiples mecanismos. De hecho, se sabe que las citocinas, las quimioquinas, y ROS modulan vías de señalización intracelular específicas en las células del corazón que promueven la hipertrofia de los cardiomiocitos, su muerte y la fibrosis cardíaca. (fig. 2)

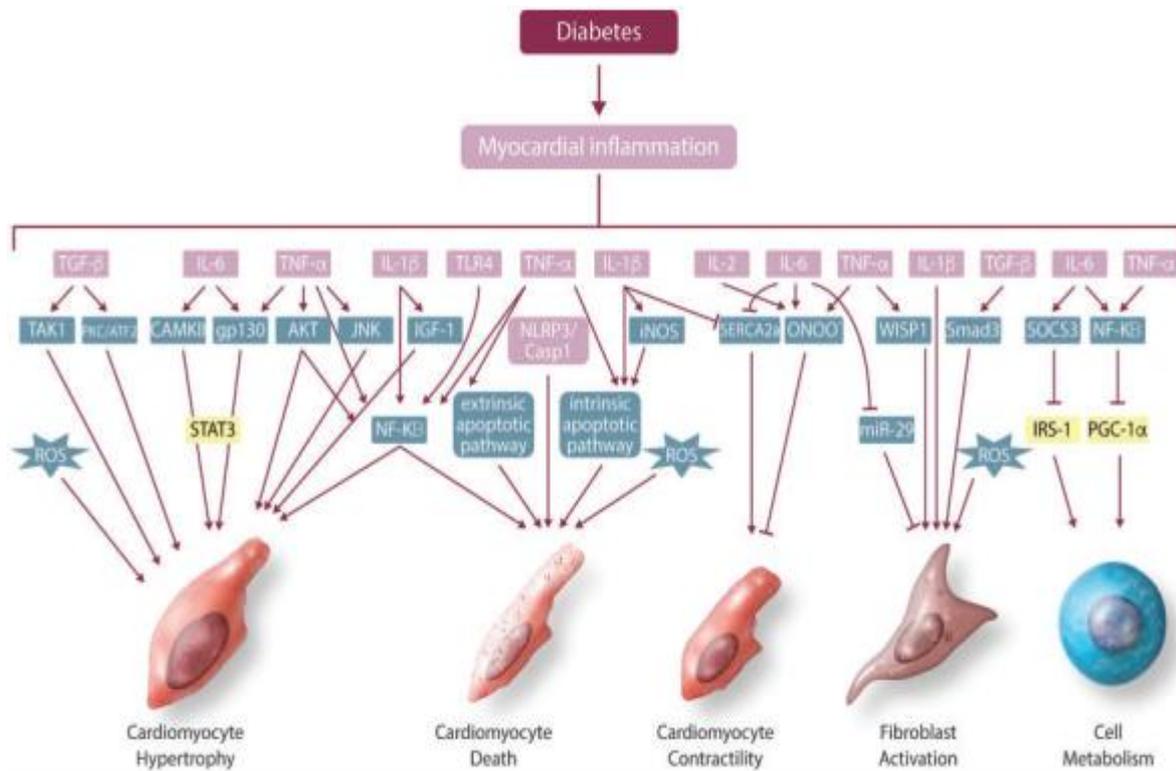


Figura 2. Señales inflamatorias que promueven anomalías cardíacas inducidas por la diabetes. Esquema que representa las señales inflamatorias a través de las cuales la diabetes-la inflamación miocárdica inducida contribuiría al establecimiento de anomalías cardíacas. Las citoquinas en el corazón diabético pueden modular los mecanismos de señalización que convergen hacia NF- κ B o STAT3 y conducen a la hipertrofia de los cardiomiocitos. Los mediadores inflamatorios también pueden activar rutas apoptóticas o afectan la contractilidad en cardiomiocitos a través de cascadas de transducción específicas. Además, pueden inducir fibrosis

al actuar directamente sobre fibroblastos. Finalmente, los mecanismos de señalización inflamatoria también pueden afectar el metabolismo de los cardiomiocitos. La figura fue hecha en parte usando herramientas proporcionadas por Servier Medical Arts. TAK1: quinasa activada por el factor de crecimiento transformante 1. PKC: proteína cinasa C. ATF2: factor de transcripción activador 2. CAMKII: Ca²⁺ / calmodulina dependiente de la proteína quinasa II. JNK: quinasa N-terminal c-Jun. IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina. iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible. WISP1: Proteína de la vía de señalización inducible WNT1 1. Smad3: pequeña madre contra el homólogo

decapentaplégico 3. SOCS3: supresor de la señalización de la citocina 3. IRF1: interferón factor regulador 1. PGC1a: coactivador gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisoma 1- α

1. Hipertrofia

Las citocinas pueden inducir directamente hipertrofia de cardiomiocitos. La TNF- α induce la síntesis de proteínas y reduce la degradación de proteínas en los cardiomiocitos a través de un mecanismo dependiente de una interacción preservada entre las integrinas celulares y la matriz extracelular.

2. Muerte celular

El aumento de la inflamación del miocardio también contribuye a la remodelación cardíaca a través de la promoción de la muerte de los cardiomiocitos.

3. Contractilidad

El trabajo previo demostró que la inflamación del miocardio puede afectar la contractilidad cardíaca. TNF- α , IL-2, IL-6 e IL-1 β ejercen un efecto inotrópico negativo en el corazón, induciendo una rápida contracción y disfunción reversible

4. Fibrosis

Durante la inflamación, las células cardíacas y las células inflamatorias secretan citosinas y factores pro-fibróticos que estimulan la fibrosis. La TNF- α estimula directamente la

proliferación de fibroblastos cardíacos y producción de colágeno a través de la activación de WISP1, mientras que IL-6 ejerce efectos similares a través de la supresión.

5. Metabolismo

Finalmente, la inflamación crónica del miocardio puede contribuir a la disfunción cardíaca induciendo perturbaciones metabólicas en el corazón que pueden perjudicar la energía cardíaca, particularmente en respuesta al estrés metabólico.

Implicaciones clínicas del corazón inflamación en pacientes diabéticos.

Los niveles circulantes de citoquinas son más altos en pacientes con insuficiencia cardíaca y son directamente correlacionados con la gravedad de la enfermedad y con un peor pronóstico.

Perspectivas

Varios aspectos con respecto al papel de la inflamación del miocardio en diabéticos y la miocardopatía resultante necesitan ser aclarados. Primero, es si en el miocardio el proceso inflamatorio inducido por la diabetes es exclusivamente inapropiado, o si también puede ser protector al permitir que el corazón responda adecuadamente al estrés metabólico. Los datos hasta ahora sugieren solo un efecto perjudicial. Sin embargo,



previamente se demostró que después de una lesión aguda del miocardio, una fase inflamatoria aguda es importante para la eliminación del daño tisular y la activación de los mecanismos de reparación que conducen a la formación de la cicatriz.^(13,14)

Varias drogas farmacológicas pueden ser beneficiosas para el tratamiento de la miocardiopatía diabética al atacar la inflamación. Obviamente, inhibidores de RAAS se encuentran entre estos fármacos.⁽³¹⁾ Además, sugirieron estudios preclínicos que la metformina y el fenofibrato pueden reducir la inflamación del miocardio y la miocardiopatía diabética.^(32,33) Sin embargo, informes clínicos previos sugieren que la metformina debe evitarse en sujetos con insuficiencia cardíaca severa porque puede conducir a acidosis láctica.⁽³⁴⁾ La eficacia de otros fármacos sensibilizadores a la insulina en la reducción de la inflamación y la miocardiopatía diabética debe ser cribado en estudios futuros.

Entre estos medicamentos, se encontró que las glitazonas tienen un impacto negativo en la función cardíaca y están asociadas con el desarrollo de insuficiencia cardíaca.⁽³⁴⁾ Por el contrario, las estatinas también ejercen importantes efectos anti-inflamatorios y pueden ser beneficiosas para el tratamiento de la inflamación del miocardio inducida por la diabetes.⁽³⁵⁾ Inflammasomas e inhibidores de NF- κ B pueden prevenir la miocardiopatía

diabética al reducir la inflamación del miocardio. La Anakinra, un antagonista recombinante del receptor de IL-1, también podría ser beneficiosa para el tratamiento de anomalías cardíacas relacionadas con la diabetes. Finalmente, sería interesante entender si los activadores de autofagia pueden reducir anomalías cardíacas inducidas por la diabetes, al disminuir la inflamación del miocardio.

La autofagia es un mecanismo intracelular evolutivamente conservado de degradación de proteínas y orgánulos.⁽³⁶⁾ Se requiere autofagia para proteínas y rotación de orgánulos y para la adaptación celular al estrés.⁽³⁶⁾

La autofagia también es necesaria para el mantenimiento de la función cardíaca y la adaptación cardíaca al estrés.⁽³⁷⁾ Estudios recientes indicaron que el proceso de la autofagia se ve afectado en el corazón en presencia de trastornos metabólicos, como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico a través de la activación desregulada del objetivo mamífero del complejo de rapamicina1 (mTORC1) signalling.⁽³⁸⁻³⁹⁾ Es importante destacar que la reactivación de la autofagia mejora la miocardiopatía diabética y la tolerancia al estrés, que generalmente es incapacitado por la diabetes.

Diagnóstico de la miocardopatía diabética

La MCD se diagnostica solo cuando la enfermedad de las arterias coronarias e hipertensión han sido descartadas. Sin embargo, cuando estas enfermedades se superponen con MCD existente, puede desarrollarse una rápida progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

Una cantidad de casos de MCD son subclínicos y los pacientes pueden no tener ningún signo o síntoma manifiesto de la enfermedad.

En las primeras etapas, solo hay cambios de estructuras en los cardiomiocitos, y la detección solo es posible utilizando métodos muy sensibles como la velocidad de deformación, la tensión, y la velocidad del tejido miocárdico ⁽⁴⁰⁾. Posteriormente, en el miocardio se desarrolla fibrosis e hipertrofia, que pueden estar asociados con cambios estructurales como el aumento de la masa miocárdica e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Métodos de diagnóstico convencional como la ecocardiografía, pueden detectar disfunción sistólica o diastólica en esta etapa. Significativa fibrosis y cambios microcirculatorios ocurren en el miocardio en las etapas avanzadas de la MCD; este escenario generalmente se asocia con insuficiencia cardíaca manifiesta, enfermedad isquémica cardíaca e hipertensión. ⁽⁴⁰⁾ Recientemente, varios

biomarcadores han surgido para la detección de cambios del metabolismo.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es un método diagnóstico relativamente económico para evaluar la función cardíaca y las anomalías estructurales del corazón. El Doppler Transmitido es la técnica más común para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo. ⁽⁴¹⁾ La imagen Doppler tisular (IDT) mide las velocidades del tejido miocárdico durante el ciclo cardíaco y se puede utilizar para estimar cuantitativamente la función regional y global sistólica y diastólica del miocardio. ⁽⁴²⁾ La ITD es la herramienta más sensible y específica de diagnóstico para detectar MCD. ⁽⁴³⁾ Nuevas técnicas de imagen ecocardiográfica están actualmente desarrollándose con mejor sensibilidad y especificidad.

Imagen de resonancia magnética

La resonancia magnética cardíaca apareció recientemente como una herramienta de imagen bien aceptada para el diagnóstico de diversos trastornos funcionales y estructurales del miocardio. ⁽⁴⁴⁾ La resonancia magnética cardíaca también es útil para identificar esteatosis miocárdica y disfunción diastólica. ⁽⁴⁵⁾ La tomografía por emisión de positrones (TEP) y la resonancia magnética cardíaca usando diferentes radionucleidos puede ayudar a evaluar las anomalías



metabólicas del miocardio; estas nuevas técnicas de imagen pueden ser útiles para diagnosticar MCD.

Angiografía coronaria y cateterización cardíaca

La cateterización cardíaca es la mejor herramienta para evaluar los eventos hemodinámicos dentro de las cámaras del corazón, ya que disfunción diastólica documentada de forma invasiva a través del cateterismo continúa siendo la evidencia más definitiva de la insuficiencia cardíaca diastólica.⁽⁴⁶⁾ Una presión pulmonar capilar media en cuña > 12 mmHg o una presión diastólica final del ventrículo izquierdo > 16 mmHg, determinada de forma invasiva por cateterismo, son las mejores vías de diagnóstico de disfunción diastólica.⁽⁴⁶⁾ Sin embargo, el diagnóstico basado en catéter de MCD rara vez se utiliza debido a la disponibilidad de técnicas no invasivas altamente sensibles y específicas.

La angiografía coronaria es útil para detectar enfermedad de las arterias coronarias que puede coexistir o complicar a MCD microvascular. La enfermedad de las arterias coronarias también se detecta mediante angiografía.

Marcadores serológicos

Las alteraciones en los diversos niveles del suero / biomarcadores plasmáticos cardiacos pueden revelar algo estructural

del miocardio y funciones metabólicas. Una fuerte correlación entre remodelación cardíaca en curso y el volumen de negocios de proteína extracelular de la matriz se informó en diferentes estudios.^(47,48) Las metaloproteinasas de matriz (MPM) son enzimas que degradan la matriz extracelular, aumentan su rotación, y cambian la expresión de varios ácidos micro ribonucleicos (mi-ARN) que inducen disfunción de contractilidad del miocardio.⁽⁴⁹⁾ Niveles elevados de MPM, especialmente MPM-9, y niveles reducidos de inhibidores tisulares de MPM se observan en la fibrosis del miocardio. La utilidad clínica de estas nuevas biomoléculas para el diagnóstico de MCD está actualmente bajo investigación.

Suero aminoterminal propéptido de tipo III, un indicador del recambio de colágeno tipo III en el cuerpo, fue propuesto como un índice temprano de la disfunción del VI en sujetos obesos con resistencia a la insulina.⁽⁵⁰⁾ Recientemente, el péptido natriurético cerebral (PNC) surgió como biomarcador útil para la detección subclínica de disfunción ventricular diastólica en pacientes con diabetes no controlada.^(51,52) Epshteyn et al.⁽⁵³⁾ mostró un alto valor positivo predictivo del 96% para los niveles plasmáticos de BNP (> 90 pg / ml) en pacientes diabéticos para el diagnóstico de disfunción del Ventrículo izquierdo con correlación ecocardiográfica.

Las troponinas cardíacas (T, N e I) son biomarcadores liberados en la circulación desde el miocardio lesionado en la enfermedad inflamatoria o isquémica. Los niveles de Troponina T elevada se encontraron en niños menores de un año de edad con disfunción cardíaca y cardiomiopatía nacidos de madres diabéticas⁽⁵⁴⁾.

Sin embargo, el papel de las troponinas para la evaluación de pacientes adultos con MCD no está claro.

Mi-RNAs son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que coordinan la expresión génica celular. La desregulación de mi-RNAs se ha relacionado con la diabetes y muchas de sus complicaciones. Se observaron niveles alterados de mi-ARNen los cardiomiocitos de modelos diabéticos experimentales.⁽⁵⁵⁾ Estos nuevos biomarcadores pueden surgir como pronóstico y métodos de diagnóstico para pacientes con MCD en el futuro.

Detección de cambios metabólicos

Una reducción en la proporción de fosfocreatina (PCr) / ATP sugiere la producción suprimida de ATP o la supresión de la producción de PCr de ATP por el sistema creatina quinasa. La determinación de los niveles de PCr y ATP en el miocardio humano por espectroscopia de resonancia magnética (MRS) demostró que la relación

PCr / ATP es significativamente reducida en diabetes y que la relación es negativa correlacionada con los niveles plasmáticos de FFA o niveles de triglicéridos.^(43,56) Un nuevo enfoque prometedor para el diagnóstico de MCD es la caracterización de los cambios metabólicos en el miocardio usando 31P-MRS y 1H-MRS. La relación de PCr / ATP, un indicador de carga de energía, se reduce en el miocardio de sujetos diabéticos en comparación con pacientes controlados. Estudios recientes usando 1H-MRS mostraron que un aumento en el contenido de triglicéridos del miocardio era asociado con la disfunción diastólica del VI en sujetos diabéticos^(45,57).

Prevención y estrategias terapéuticas

Recientemente, una mejor comprensión de la fisiopatología y la patogénesis en pacientes con MCD ha proporcionado mejores opciones de manejo. Estos incluyen modificaciones del estilo de vida, mejor control diabético y de la de hipertensión arterial y EAC cuando coexistan, terapias reductoras de lípidos y el manejo de la falla cardíaca.⁽²⁾

Modificaciones de estilo de vida

La pérdida de peso, la limitación en la ingestión de grasa y el consumo total de energía y el incremento de la actividad física regular pueden ajustar positivamente las anomalías metabólicas y mejorar el tejido y



la resistencia a la insulina sistémica al aumentar la sensibilidad a la glucosa mediada por el transporte de insulina y la señalización de la insulina post-receptor, que parece estar relacionado con la transducción de señal facilitada en el nivel de fosfatidilinositol 3-quinasa y receptor del sustrato de insulina. ^(58,59)

La actividad física se asoció con una reducción significativa en enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes mellitus en muchos estudios clínicos. ⁽⁶⁰⁾ El entrenamiento físico fue beneficioso para reducir la incidencia de MCD en humanos. ^(51,52) Es difícil predecir el beneficio de la actividad física en casos documentados de la enfermedad en la ausencia de ensayos clínicos controlados. Sin embargo, mejorar el control diabético con ejercicio regular tendría efectos beneficiosos sobre la enfermedad. Mantener saludables los patrones de alimentación adecuados para sujetos diabéticos pueden también ofrecer efectos beneficiosos similares. ⁽²⁾

Medicamentos antidiabéticos

En muchos ensayos clínicos se comprobó un mejor control glucémico asociado con mejores resultados en complicaciones microcirculatorias diabéticas. Sin embargo, todavía no están claros los efectos beneficiosos del control estricto de la glucemia en los padecimientos

macrovasculares. Porque la enfermedad microvascular juega un papel patogénico importante en el desarrollo de MCD, el control glucémico rígido se espera que beneficie a los pacientes. ⁽²⁾

El control glucémico mejorado retrasó la MCD en modelos de animales. ⁽⁶¹⁾ El control estricto de la glucemia mejoró el estrés inducido en la disfunción ventricular sin enfermedad de la arteria coronaria en pacientes diabéticos mal controlados en un gran estudio prospectivo. ⁽⁶²⁾ Otro estudio de casos controlados que usa resonancia magnética cardíaca en pacientes con DMT1, demostraron que el control riguroso de la glucemia se asoció con un mejor resultado de parámetros MCD. ⁽⁶³⁾ El manejo y control de la diabetes también fue beneficioso para reducir la esteatosis miocárdica. ⁽⁶⁴⁾

Se informó que la metformina reduce la mortalidad y mejora el resultado clínico en pacientes con sobrepeso, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus, a pesar del aumento del riesgo de acidosis láctica. ⁽⁶⁵⁾ Este medicamento facilita la captación de glucosa y translocación de GLUT4 en cardiomiocitos resistentes a la insulina y en el miocardio activando la 5'proteína activada por adenosina monofosfato quinasa. ^(65,66) Sin embargo, no hay datos con respecto a su papel en humanos con MCD.

Las tiazolidindionas, que son sensibilizadores a la insulina, mejoran la

disfunción contráctil y captación de glucosa miocárdica activando PPAR- γ .⁽⁶⁷⁾ Sin embargo, la terapia con tiazolidindiona puede causar síntomas crónicos que se parecen al fallo cardíaco al aumentar la reabsorción de agua y sodio en el riñón que recoge los túbulos y la permeabilidad vascular, que induce edema generalizado.⁽⁶⁸⁾ Por lo tanto, este medicamento generalmente no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la pioglitazona tuvo efectos antiinflamatorio que mejoraron la fibrosis miocárdica en modelos de animales, por lo que el medicamento puede prevenir el desarrollo de MCD.⁽⁶⁹⁾

El péptido natural similar al glucagón 1 (GLP-1) tiene una muy corta vida media biológica. Agentes miméticos GLP-1 sintéticos con las semividas más largas, como la exenatida y la liraglutida, son nuevos agentes antidiabéticos ampliamente utilizados. Su uso en los pacientes obesos con DM2 se asocia con mejoras significativas en la pérdida de peso y control glucémico. Los GLP-1 agonistas también atenúan la apoptosis de los cardiomiocitos en modelos de ratas.⁽⁷⁰⁾ GLP-1 estimula la secreción de insulina, mejora la vasodilatación inducida por óxido nítrico y facilita el uso de glucosa en el miocardio.^(67,71) Este grupo de medicamentos puede surgir como una estrategia prometedora en

pacientes obesos DMT2 con MCD. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) es una enzima que metaboliza GLP-1 endógeno. Los inhibidores DPP-4 prolongan los efectos del GLP-1 endógeno. Esta clase de agentes, como sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina, son medicamentos antidiabéticos efectivos. Ellos son neutros en cuanto al peso y son especialmente útiles en el sobrepeso y pacientes diabéticos obesos en combinación con agentes antidiabéticos convencionales tales como la metformina. El uso de sitagliptina promueve la captación de glucosa en el miocardio en pacientes con miocardopatía no isquémica.⁽⁷²⁾

Los inhibidores de DPP-4 pueden prevenir la disfunción diastólica cardíaca e hipertrofia cardíaca al inhibir la fibrosis y estrés oxidativo en modelos de ratones con resistencia a la insulina y obesidad.⁽⁷³⁾ El posible papel terapéutico de los inhibidores de DPP-4 en pacientes con MCD aún no se ha dilucidado.

Los análogos de amilina reducen los valores de HbA1c, el peso corporal, e incluso el requerimiento de insulina cuando se administra en conjunto.⁽⁷⁴⁾ Su papel en el control de la hiperglucemia puede beneficiar a los pacientes con MCD.

Empagliflozin, un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa, es un nuevo agente antidiabético que reduce los

niveles de HbA1c en pacientes con DM2 mediante el control de la adiposidad visceral, presión arterial, rigidez arterial, albuminuria, peso, estrés oxidativo, hiperinsulinemia y niveles de circulación de ácido úrico. ⁽⁷⁵⁾

Medicamentos vasoactivos e intervención coronaria

No hay pautas formales con respecto a la gestión de isquemia cardíaca coexistente e hipertensión en pacientes con MCD. Sin embargo, cuando estas enfermedades coexisten promueven la progresión de MCD debido a sus efectos nocivos sobre la estructura y la función ventricular.

El tratamiento óptimo de la enfermedad de la arteria coronaria e hipertensión se espera que disminuya la progresión de la enfermedad. La intervención coronaria en casos con enfermedad significativa de las arterias coronarias pueden mejorar los resultados clínicos y los síntomas. La administración en la insuficiencia cardíaca depende de la gravedad, tipo (diastólica o sistólica) y condiciones asociadas como EAD e hipertensión. ⁽²⁾

Se han probado varios medicamentos vasoactivos en pacientes humanos y modelos de animales con MCD, con resultados variables. Los medicamentos más estudiados fueron aquellos donde los sujetos tenían sistemas de la renina-angiotensina activos. La producción de AGT II en el

miocardio fue propuesto como un mecanismo para desarrollo de MCD. Recientemente, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidor de renina (aliskiren) y bloqueador del receptor de angiotensina II (ARB) se mostró que es protector contra MCD en modelos de ratas. ⁽⁷⁶⁾ Los ARBs y Los IECas también fueron beneficiosos tanto en humanos como en modelos de animales con MCD. ^(77,78)

Los bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos fueron efectivos en modelos experimentales con MCD. ⁽⁷⁹⁾ Debido a los beneficios comprobados de los betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca crónica, este grupo de medicamentos deben considerarse para el tratamiento de MCD; sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados informados examinando los beneficios en estos casos. Se pueden usar como agentes efectivos los antihipertensivos en pacientes con MCD con hipertensión.

Del mismo modo, los antagonistas de los canales de calcio fueron beneficiosos en modelos de animales con MCD. ⁽⁸⁰⁾ Sin embargo, faltan datos en seres humanos para hacer recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de estos agentes en la gestión de MCD, especialmente en ausencia de coexistencia de hipertensión.

El Sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, recientemente se

demonstró que mejoraba la función del miocardio con remodelación, y algunos marcadores circulatorios de inflamación cardíaca en pacientes con MCD. ⁽⁸¹⁾

Influencia de sacubitril / valsartán (sac / val) en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en el inicio de la terapia oral antidiabética o insulínica en pacientes con HFrEF y DM inscritos en el estudio PARADIGM-HF: Este estudio sugiere que sacubitril / valsartán, que ya ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardíaca, puede mejorar el control glucémico en pacientes con HFrEF y DM; Estos datos pueden alentar investigaciones adicionales sobre las propiedades metabólicas beneficiosas de sacubitril / valsartán. ⁽⁸²⁾

Mecanismos propuestos por los cuales sacubitril / valsartán podrían conducir a un mejor control glucémico se basan en: Sacubitril/valsartan produce Inhibición de la neprilisina lo cual logra aumento de Péptidos Natriuréticos, Bradikinina, GLP-1, GMPc en músculo esquelético y disminución de la actividad DPP-4 y también produce bloqueo de los receptores AT1, lo cual aumenta la sensibilidad a la insulina. ⁽⁸³⁾ Los efectos metabólicos del Péptido Natriurético en el músculo promueve la biogénesis mitocondrial, la oxidación de la grasa y en el tejido adiposo promueve la termogénesis y la función mitocondrial, la lipólisis de tejido graso y mejora la producción de

adiponectina lo cual, previene la obesidad, previene la Intolerancia a la glucosa y mejora la Insulino-resistencia. ⁽⁸⁴⁾

Medicamentos reductores de lípidos

Las dislipidemias son más perjudiciales en diabéticos que en individuos no diabéticos debido a su alto contenido aterogénico potencial. El tamaño de la partícula de la lipoproteína de colesterol de baja densidad (LDL-C) es más pequeño en sujetos diabéticos, lo que es más aterogénico, incluso con casi niveles normales en plasma. El uso de estatinas reduce el riesgo cardiovascular de mortalidad y eventos en pacientes con diabetes y factores de riesgo vascular en múltiples ensayos clínicos, ⁽⁸⁵⁾ y es beneficioso incluso para la prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida. ⁽⁸⁶⁾ La capacidad del remodelado vascular de las estatinas se conoce como el efecto pleiotrópico. La atorvastatina, reduce la fibrosis del miocardio, la inflamación intramiocárdica y mejora la función del ventrículo izquierdo de modelos de ratas con MCD experimental, independientemente de su capacidad para reducir el LDL-C. ⁽⁸⁷⁾ Del mismo modo, la fluvastatina es útil para atenuar la disfunción cardíaca y fibrosis intersticial en el miocardio de modelos de ratas con la enfermedad. ⁽⁸⁸⁾ Aunque no hay estudios clínicos que investiguen el papel de la terapia de

reducción de lípidos en individuos con MCD, los beneficios del tratamiento de la dislipidemia se puede anticipar en estos pacientes, junto con un papel en prevención primaria.

Moduladores metabólicos

Trimetazidina, un agente antianginoso atípico con propiedades antioxidantes, es un inhibidor competitivo de la enzima terminal en β -oxidación; podría ser usado para mejorar sustrato o flexibilidad metabólica miocárdica y la función cardíaca en el contexto de MCD. ⁽⁸⁹⁾ La Trimetazidina podría afectar el uso del sustrato de miocardio al inhibir la fosforilación oxidativa y producción de energía cambiando de los AGL a la oxidación de la glucosa. ⁽⁹⁰⁾ Esto podría también ayudar a reducir la lesión causada por los radicales libres y la sobrecarga de calcio, preservar ATP intracelular y niveles PCr, mejorar la función endotelial e inhibir la apoptosis. ⁽⁹⁰⁾ El medicamento tiene efectos beneficiosos prometedores sobre la insuficiencia cardíaca en pacientes diabéticos con miocardiopatía dilatada isquémica e idiopática. ⁽⁹¹⁾

La ranolazina, un potente inhibidor de la corriente de Na^+ , podría normalizar las concentraciones intracelulares alteradas de Ca^{2+} en el cardiomiocito debido a la estrecha relación entre Ca^{2+} y el manejo de Na^+ por el intercambiador $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$. ⁽⁹²⁾ La Ranolazina mejora medidas de

hemodinámica, pero no parámetros de relajación cardíaca. ⁽⁹²⁾ Un solo tratamiento con la ranolazina probablemente no sea suficiente para afectar la función y estructura del corazón. ⁽⁹²⁾

Perhexiline es un inhibidor de la carnitina 0-palmitoiltransferasa 1; aumenta la fracción de eyección del VI, el consumo máximo de O_2 ($\text{VO}_2 \text{ max}$), en reposo y estrés máximo, la función del miocardio y la energía del músculo esquelético. ⁽⁸⁹⁾ En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, un ensayo multicéntrico aleatorio controlado, doble ciego, mostró que Perhexiline mejoró la fracción de eyección del VI, en reposo y al esfuerzo máximo, el $\text{VO}_2 \text{ máx}$. Y la energía muscular esquelética, a pesar de estos beneficios, el uso del Perhexiline está disminuyendo debido a los informes de neuropatía periféricas y hepatotoxicidad. ⁽⁹³⁾

Aunque los modelos experimentales han demostrado que el ácido α -lipoico suprime la fibrosis cardíaca y tiene efectos beneficiosos sobre la homeostasis cardíaca ⁽⁹⁴⁾, datos en humanos todavía no están disponibles. Otros antioxidantes en investigaciones recientes que fueron útiles en modelos de animales incluyen resveratrol ⁽⁹⁵⁾, luteolina ⁽⁹⁶⁾, riboflavina ⁽⁹⁷⁾ y sodio ferulo ⁽⁹⁸⁾.

El resveratrol reduce los niveles de glucosa en sangre y mejora la función cardíaca y sensibilidad a la insulina en pacientes con insuficiencia cardíaca ⁽⁹⁹⁾. Aunque el

resveratrol está asociado con niveles mejorados de triglicéridos, frecuencia cardíaca y glucemia, no previene las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, o la mortalidad por todas las causas. ⁽¹⁰⁰⁾

Conclusión:

MCD es una complicación importante pero menos dilucidada de la diabetes crónica, y se asocia con mortalidad y morbilidad cardíaca elevada. El papel de la inflamación

en el desarrollo de la miocardopatía diabética parece ser significativa. Sin embargo, es necesario más esfuerzo para comprender los mecanismos que promueven este proceso patológico y cómo modularlo para desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas dirigidas a la reducción de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad en pacientes diabéticos.

Referencias bibliográficas

1. Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism. *Circulation* 2015;131:771-773.
2. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, Arunagiri-nathan G. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes* 2013;4:177-189.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
4. Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol* 2014;55:411-421.
5. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2002;109:121-130.
6. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med* 2008;121:748-757.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
8. Wong AK, AlZadjali MA, Choy AM, Lang CC. Insulin resistance: a potential new target for therapy in patients with heart failure. *Cardiovasc Ther* 2008;26:203-213.
9. Maisch B, Alter P, Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Herz* 2011;36:102-115.
10. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:93-102.
11. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:144-153.
12. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:364-373.
13. Frier RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation* 2015;131:1019-1030.



14. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res* 2016;119:91–112.
15. Mann DL. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ Res* 2011;108:1133–1145.
16. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res* 2003;93:1159–1169.
17. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 2007;115: 3213–3223.
18. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella GM, De Paolis P, Venturelli V, Tocci G, De Biase L, Rubattu S, Volpe M. Markers of inflammation and fibrosis are related to cardiovascular damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007;20:784–791.
19. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JA. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775–1783.
20. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, Zakai NA, LeWinter MM, Barzilay JI, Cushman M. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2008;1:242–248.
21. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–1385.
22. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
23. Holscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter? *Int J Mol Sci* 2016;17(12):pii:E2136.
24. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC, Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001;103:102–107.
25. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:114–120.
26. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab* 2011;13:11–22.
27. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-kappaB in the heart: to be or not to NF-kappaB. *Circ Res* 2011;108:1122–1132.
28. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016;118:1808–1829.
29. Thomas CM, Yong QC, Rosa RM, Seqqat R, Gopal S, Casarini DE, Jones WK, Gupta S, Baker KM, Kumar R. Cardiac-specific suppression of NF-kappaB signaling prevents diabetic cardiomyopathy via inhibition of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1036–1045.
30. Mariappan N, Elks CM, Sriramula S, Guggilam A, Liu Z, Borkhsenius O, Francis J. NF-kappaB-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes. *Cardiovasc Res* 2010;85:473–483.

Miocardopatía Diabética, lo que hoy conocemos

31. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, Volpe M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:467–477.
32. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, McNeilly AD, Balfour DJ, Savinko T, Wong AK, Viollet B, Sakamoto K, Fagerholm SC, Foretz M, Lang CC, Rena G. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res* 2016;119:652–665.
33. Zhang J, Cheng Y, Gu J, Wang S, Zhou S, Wang Y, Tan Y, Feng W, Fu Y, Mellen N, Cheng R, Ma J, Zhang C, Li Z, Cai L. Fenofibrate increases cardiac autophagy via FGF21/SIRT1 and prevents fibrosis and inflammation in the hearts of Type 1 diabetic mice. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:625–641.
34. Kumar R, Kerins DM, Walther T. Cardiovascular safety of anti-diabetic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:32–43.
35. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:332–337.
36. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008;132:27–42.
37. Sciarretta S, Zhai P, Volpe M, Sadoshima J. Pharmacological modulation of autophagy during cardiac stress. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012;60(3):235–241.
38. Sciarretta S, Boppana VS, Umapathi M, Frati G, Sadoshima J. Boosting autophagy in the diabetic heart: a translational perspective. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:394–402.
39. Sciarretta S, Zhai P, Shao D, Maejima Y, Robbins J, Volpe M, Condorelli G, Sadoshima J. Rheb is a critical regulator of autophagy during myocardial ischemia: pathophysiological implications in obesity and metabolic syndrome. *Circulation* 2012;125:1134–1146.
40. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543–567.
41. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:290–297.
42. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903–1914.
43. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013;18:149–166.
44. Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA, Lima JA. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies: current applications and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2006;11:313–323.
45. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1793–1799.
46. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
47. Dinh W, Bansemir L, Futh R, et al. Increased levels of laminin and collagen type VI may reflect early remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2009;64:329–334.
48. D'Souza A, Howarth FC, Yanni J, et al. Left ventricle structural remodeling in the prediabetic Goto-Kakizaki rat. *Exp Physiol* 2011;96:875–888.



49. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:151-160.
50. Quilliot D, Alla F, Bohme P, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1321-1328.
51. Stolen TO, Hoydal MA, Kemi OJ, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res* 2009;105:527-536.
52. Epp RA, Susser SE, Morissette MP, Kehler DS, Jassal DS, Duhamel TA. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:80-89.
53. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081-2087.
54. Russell NE, Higgins MF, Amaruso M, Foley M, McAuliffe FM. Troponin T and pro-B-type natriuretic peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Diabetes Care* 2009;32:2050-2055.
55. Feng B, Chen S, George B, Feng Q, Chakrabarti S. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:40-49.
56. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:225-233.
57. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in nonischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1524-1532.
58. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-376.
59. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883-903.
60. Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:471-479.
61. Sharma AK, Srinivasan BP. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. *Eur J Pharm Sci* 2009;38:433-444.
62. Aboukhoudir F, Rekik S. Left ventricular systolic function deterioration during dobutamine stress echocardiography as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy and reversal by optimized therapeutic approach. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1329-1339.
63. Chung J, Abraszewski P, Yu X, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:384-390.
64. Zib I, Jacob AN, Lingvay I, et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J Investig Med* 2007;55:230-236.
65. von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:242-251.
66. Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1303-1310.

Miocardopatía Diabética, lo que hoy conocemos

67. Mamas MA, Deaton C, Rutter MK, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: under-recognized and undertreated? *J Card Fail* 2010;16:761-768.
68. Sacca L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:303-305.
69. Caglayan E, Stauber B, Collins AR, et al. Differential roles of cardiomyocyte and macrophage peroxisome proliferator-activated receptor gamma in cardiac fibrosis. *Diabetes* 2008;57:2470-2479.
70. Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C508-C518.
71. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1388-1400.
72. Witteles RM, Keu KV, Quon A, Tavana H, Fowler MB. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition increases myocardial glucose uptake in nonischemic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2012;18:804-809.
73. Bostick B, Habibi J, Ma L, et al. Dipeptidyl peptidase inhibition prevents diastolic dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of Western diet induced obesity. *Metabolism* 2014;63:1000-1011.
74. Adegate E, Kalasz H. Amylin analogues in the treatment of diabetes mellitus: medicinal chemistry and structural basis of its function. *Open Med Chem J* 2011;5:78-81.
75. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100
76. Thomas CM, Yong QC, Seqqat R, et al. Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:529-541.
77. Machackova J, Liu X, Lukas A, Dhalla NS. Renin-angiotensin blockade attenuates cardiac myofibrillar remodelling in chronic diabetes. *Mol Cell Biochem* 2004;261:271-278.
78. Symeonides P, Koulouris S, Vratisista E, et al. Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:480-486.
79. Sharma V, McNeill JH. Parallel effects of β -adrenoceptor blockade on cardiac function and fatty acid oxidation in the diabetic heart: confronting the maze. *World J Cardiol* 2011;3:281-302.
80. Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats: the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:4.
81. Giannetta E, Isidori AM, Galea N, et al. Chronic inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125:2323-2333.
82. Seferovic et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 [Epub] doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
83. Giamouzis & Butler. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 [Epub] doi:10.1016/S2213-8587(17)30089-X
84. Yasonuri et al. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with HF. Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan
85. Chen YH, Feng B, Chen ZW. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular



- events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:116-120.
86. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
87. Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2007;50:1977-1986.
88. Dai QM, Lu J, Liu NF. Fluvastatin attenuates myocardial interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in diabetic rats by inhibiting over-expression of connective tissue growth factor. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:89-94.
89. Nickel A, Loffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013;108:358.
90. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-286.
91. Zhao P, Zhang J, Yin XG, et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci* 2013;92:633-638.
92. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. RANO-Lazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail* 2013;1:115-122.
93. Senanayake EL, Howell NJ, Ranasinghe AM, et al. Multi-centre double-blind randomized controlled trial of perhexiline as a metabolic modulator to augment myocardial protection in patients with left ventricular hypertrophy undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:354-362.
94. Li CJ, Lv L, Li H, Yu DM. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:73.
95. Delucchi F, Berni R, Frati C, et al. Resveratrol treatment reduces cardiac progenitor cell dysfunction and prevents morpho-functional ventricular remodeling in type-1 diabetic rats. *PLoS One* 2012;7:e39836.
96. Wang G, Li W, Lu X, Bao P, Zhao X. Luteolin ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *J Diabetes Complications* 2012;26:259-265.
97. Wang G, Li W, Lu X, Zhao X. Riboflavin alleviates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *Heart Int* 2011;6:e21.
98. Xu X, Xiao H, Zhao J, Zhao T. Cardioprotective effect of sodium ferulate in diabetic rats. *Int J Med Sci* 2012;9:291-300.
99. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, Gupta MP, Periasamy M, Gupta M. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H833-H843.
100. Rabassa M, Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, Andres-Lacueva C. Resveratrol metabolite profiling in clinical nutrition research: from diet to uncovering disease risk biomarkers: epidemiological evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1348:107-115.

Recibido: 07-02-2018

Aceptado: 08-03-2018

