

Cardiología Molecular

MÓDULO 3

DIABETES
MELLITUS
TIPO 2

JONATAN
NAVARRO
SOLANO



WG100.4

N322c Navarro Solano, Jonatan

Cardiología molecular. Módulo 3: Diabetes Mellitus tipo 2 / Jonatan Navarro Solano. 1. ed. -- San José, C. R.: EDNASSS-CCSS, 2023.

30 páginas; ilustraciones; 14 x 21 centímetros.

ISBN: 978-9930-630-01-3

1. CARDIOLOGÍA. 2. MODELOS MOLECULARES.
2. TERAPÉUTICA. 4. DIABETES MELLITUS. 4. ESTRUCTURA MOLECULAR. 5. COSTA RICA. I. Título.

La publicación de estos módulos fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS, en la sesión N° 161, del 15 de octubre de 2020.

Levantado de texto: el autor.

Diseño de portada: Orlando Aguirre Quirós, Stephanie Abarca Navarro.

Edición y corrección de estilo: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social.

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2023.
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.
Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
Teléfono: 2221-6193 Ext. 3203.
Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

EDNASSS: una editorial al servicio de la salud y la seguridad social

TABLA DE CONTENIDO

Sobre el autor.....	4
Introducción.....	5
Capítulo 1. Actividad de los biomarcadores cardíacos en la diabetes mellitus tipo 2.....	6
Capítulo 2. Acción molecular de los inhibidores del SGLT2 en el miocardio diabético.....	15
Capítulo 3. Relación de la diabetes mellitus tipo 2 y la fibrilación auricular.....	21

SOBRE EL AUTOR

Jonatan Navarro Solano, costarricense, nacido en San José, es médico general y actualmente labora en el sector privado. Posee el título de investigador principal para estudios observacionales avalado por el Ministerio de Salud de Costa Rica y ha realizado varias publicaciones científicas en el campo de la Cardiología.

Desde el año 2019 se ha dedicado a la investigación y al estudio del funcionamiento molecular cardíaco, por cuanto considera de suma importancia el develar cada vez más y de manera comprensible y útil este tema a nivel clínico, para el desarrollo de futuras moléculas que tengan una función terapéutica en la patología cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desempeña un papel muy relevante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, debido a sus acciones metabólicas en el miocardio, que afectan su función diastólica y sistólica.

Los procesos fisiopatológicos de la DM2 en el corazón se producen por medio de diferentes vías moleculares, las cuales son estimuladas ante las nuevas adaptaciones del miocardio, generando otras patologías cardíacas, como la fibrilación auricular.

Para conocer más sobre este tema, que es de gran relevancia en la actualidad, se analizará en este módulo el comportamiento de las moléculas cardíacas ante la diabetes mellitus tipo 2, con el fin de que la información pueda servir de guía para el manejo terapéutico en la enfermedad cardiovascular.

Partiendo de ese objetivo, se explican específicamente la acción de los biomarcadores cardíacos ST2 y galectina-3 en la DM2, la función del receptor de sodio-glucosa tipo 1 en el miocardio, las acciones moleculares de los iSGLT2 en el miocardio y, por último, la relación de la fibrilación auricular con la DM2.

CAPÍTULO 1. ACTIVIDAD DE LOS BIOMARCADORES CARDÍACOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta actualmente a alrededor de 62 millones de personas en las Américas (1), convirtiendo a esta enfermedad en un problema importante de salud pública, al que debe prestársele atención.

Estudios recientes han demostrado que la tasa de mortalidad anual global por diabetes mellitus tipo 2 es de 1,5 millones y adicionalmente se producen 2,2 millones de muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares (2).

Ese último dato toma mayor relevancia si se considera que la prediabetes y la DM2 se han asociado con el desarrollo de daño miocárdico directo, inflamación microvascular y disfunción endotelial, factores que contribuyen a un mayor riesgo de eventos clínicos cardiovasculares (2).

Se ha comprobado que en lo anterior influye la elevación que se produce en la DM2 de los biomarcadores ST2 y galectina-3, los cuales actúan en el tejido cardíaco (2). De ahí la importancia de conocer con mayor profundidad estos dos biomarcadores.

ST2 (SUPRESIÓN DE TUMORIGENICIDAD 2)

Acción del ST2 en el miocardio

La supresión de tumorigenicidad 2 (ST2) es una proteína que forma parte de la IL-1 (interleucina 1). Este biomarcador se encuentra en múltiples isoformas a nivel tisular, entre ellas la transmembrana conocida como ligando ST2 (ST2L) y la circulante soluble (sST2).

En el tejido cardíaco los fibroblastos producen la interleucina 33, que forma un complejo junto a la ST2L (IL-33/ST2L), para estimular el factor nuclear (NF)-kB, con el fin de prevenir acciones perjudiciales en el miocardio, como el estrés oxidativo y la apoptosis celular. De tal forma, este complejo ejerce efectos cardioprotectores, como la reducción de la fibrosis miocárdica y de la hipertrofia del cardiomiocito, y disminuye la apoptosis celular, mejorando la función miocárdica (3-4).

Sin embargo, la elevada concentración de la isoforma ST2 soluble bloquea los efectos favorables del complejo IL-33/ST2L, aumentando la remodelación cardíaca, con una repercusión negativa sobre los desenlaces clínicos (5).

Investigaciones del biomarcador ST2 cardíaco en DM2

En los últimos años se han efectuado múltiples estudios en los que se ha analizado la relación existente entre el biomarcador ST2 y la DM2. A continuación, se resumen algunos de ellos:

- En un estudio se analizaron los niveles y la relación del ST2 cardíaco en tres grupos de personas: un grupo control (sin DM2), un grupo con prediabetes y un grupo con DM2. Los resultados demostraron que las concentraciones del biomarcador fueron de 37,9 ng/ml en el grupo con DM2, de 26,1 ng/ml en el grupo con prediabetes y de 19,3 ng/ml en el grupo control. Por otro lado, se determinó que el riesgo de presentar prediabetes en el grupo control con respecto a los valores de ST2, no tiene una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Sin embargo, se demostró el desarrollo de DM2 en el grupo control conforme aumentaban los valores de ST2 ($p < 0,001$). En conclusión, los valores del ST2 cardíaco están más elevados en la DM2, generando lesión miocárdica. Hasta el momento no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo que produce esta afectación, aunque es probable que se desarrolle a partir de la vía sST2/IL33 (6).

- Un grupo de investigadores evaluó el efecto del ST2 en la mortalidad tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas en la enfermedad aterosclerótica de un grupo de pacientes del Registro de Aterosclerosis *To Vergata*. Los participantes del estudio se dividieron en cuatro grupos, con base en los niveles de glicemia: el primero con valores glicémicos normales, el segundo con alteración en los niveles de glicemia, el tercero con diagnóstico reciente de DM2 y el cuarto con diagnóstico de diabetes ya establecido. En los grupos de personas con diabetes se demostró la presencia de mayores niveles de ST2, siendo estadísticamente significativo en comparación con los demás grupos. También se comprobó que los niveles elevados de glicemia y de hemoglobina glicosilada estaban relacionados con el aumento en los niveles de ST2 ($p=0,002$). Finalmente, este biomarcador se asoció con mayor mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes diabéticos; sin embargo, no presentó un riesgo significativo en la mortalidad por todas las causas. A partir de este estudio se concluye que la ST2 se encuentra elevada en alteraciones de la glicemia, pero no queda muy claro el mecanismo bioquímico o molecular específico por el que esta molécula actúa en el miocardio afectado por diabetes (7).
- Un estudio en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada, analizó los niveles de ST2 y BNP. Dentro de los participantes, 58 cursaban con DM2 y 63 con niveles normales de glicemia. En el grupo de los diabéticos se evidenciaron mayores niveles de ST2 en comparación con los no diabéticos (72 ± 42 ng/ml vs 59 ± 33 ng/ml; $p=0,04$). Además, los niveles elevados de ST2 demostraron ser un factor pronóstico independiente en la diabetes y, por ende, estar relacionados con una mayor incidencia de DM2 (8).

GALECTINA-3

Acción fisiológica de la galectina-3

La galectina-3 es una proteína secretada en la matriz extracelular y se traslada hacia la circulación por medio de varios tipos de células, principalmente macrófagos que median la inflamación aguda y crónica, así como la inmunidad innata y adaptativa.

A nivel extracelular, la galectina-3 participa en procesos alérgicos e infecciosos y estimula la adhesión celular; mientras que a nivel intracelular actúa como un factor de empalme pre-ARNm y regula el ciclo celular, modulando la proliferación, la diferenciación celular y la muerte celular programada (9).

En general, la galectina-3 regula diferentes funciones celulares, como la difusión, la compartimentación, la endocitosis de las glucoproteínas y los glucolípidos de la membrana plasmática, la señalización de la quinasa receptora y la funcionalidad de los receptores de la membrana celular (10).

El aumento en la expresión de este biomarcador genera un gran impacto en la remodelación cardíaca, debido a sus efectos adhesivos y reguladores del crecimiento (11).

Investigaciones de la galectina-3 cardíaca en DM2

Diversos estudios han confirmado la relación existente entre la galectina-3 y la DM2. A continuación, se resumen algunos de ellos:

- En el estudio *Dallas Heart* se demostró que una mayor incidencia y prevalencia de la diabetes incrementa los niveles de la galectina-3 ($p < 0,001$). Además, se comprobó que este biomarcador tiene una relación significativa con otros biomarcadores cardíacos, como el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y el VCAM (molécula de adhesión celular vascular), incrementando sus acciones patológicas en el miocardio (12).

- En un estudio en personas con DM2, se analizó la relación de los niveles de galectina-3 y los eventos cardiovasculares. Los participantes se dividieron en dos grupos; el primer grupo cursaba con desenlaces cardiovasculares primarios (infarto de miocardio no fatal, revascularización coronaria, ictus no fatal, mortalidad por causas cardiovasculares) y un desenlace secundario (mortalidad por cualquier causa); mientras que el segundo grupo no presentaba ninguno de los desenlaces cardiovasculares anteriores. Los resultados demostraron una elevación de la galectina-3 en el primer grupo, en comparación con el segundo grupo ($p < 0,01$). Por otra parte, se demostró un aumento del biomarcador en la mortalidad cardiovascular. Como conclusión, se determinó que la galectina-3 elevada se asocia con resultados cardiovasculares adversos en personas con DM2, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (13).
- En una investigación en la que se evaluaron los niveles de galectina-3 en personas con prediabetes y DM2, divididas en tres grupos (un grupo control -sin DM2-, un grupo de prediabetes y dos subgrupos en el grupo 3 -con DM2-), con base en el porcentaje de hemoglobina glicosilada (grupo I $< 7\%$ y grupo II $> 7\%$), el biomarcador cardíaco cursó con valores de $13,3 \text{ ng/ml} \pm 3,42$ en el grupo control; $14,28 \text{ ng/ml} \pm 3,45$ en el de prediabetes; $15,71 \text{ ng/ml} \pm 4,22$ en el subgrupo I y $15,65 \text{ ng/ml} \pm 3,31$ en el subgrupo II; dejando en evidencia que los valores de galectina-3 aumentan en la enfermedad metabólica. Destaca que entre el grupo control y el grupo II (Hb1Ac $> 7\%$) la galectina-3 mostró una elevación estadísticamente significativa ($p = 0,002$). En conclusión, la galectina-3 puede ser considerada como un marcador independiente del pronóstico y las complicaciones cardiovasculares en la DM2 (14).
- En un estudio observacional realizado para evaluar el valor pronóstico postinfarto de la galectina-3, se encontró que el $23,6\%$ de los participantes tenía DM2 y se demostró una relación significativa entre el aumento de los niveles de la galectina-3 y la prevalencia de la DM2. A la vez, se evidenció

que la elevación del biomarcador está asociada con la mortalidad postinfarto, en un lapso de cinco años (15).

COMENTARIOS GENERALES

La DM2 genera una afectación miocárdica a partir de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, ocasionando la cardiomiopatía diabética y, a partir de esta, una disfunción diastólica y sistólica, relacionadas con la elevación y los mecanismos compensatorios de los biomarcadores cardíacos.

En varios estudios se ha demostrado que en presencia de DM2 se eleva el ST2 soluble; sin embargo, aún no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico directo entre el efecto de la diabetes y la liberación del biomarcador. Podría pensarse que está relacionada con los siguientes mecanismos, los cuales deben ser valorados en futuras investigaciones:

- a. El efecto directo de la hiperglicemia en el miocardio causa la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, generando procesos inflamatorios (activación de citoquinas), estrés oxidativo (activación de especies reactivas de oxígeno) y apoptosis celular.
- b. La vía en común entre las causas tóxicas de la hiperglicemia y la acción del ST2 estimula al factor nuclear (NFkB), activando las citoquinas inflamatorias.
- c. El bloqueo de la acción del ST2L y la interleucina-3 por medio del ST2 soluble, produce a nivel del miocardio fibrosis intersticial, hipertrofia del miocito y apoptosis, generando una disfunción diastólica.

En lo que respecta a la galectina-3, estudios también han demostrado que sus niveles se elevan en la DM2, ocasionando afectación miocárdica, principalmente en la enfermedad cardiovascular preexistente.

Se espera que en próximos años, con base en estudios clínicos y experimentales, se dé un desarrollo terapéutico a partir de estos biomarcadores sobre el miocardio, que sea de gran utilidad, como lo ha sido el fármaco sacubitril/valsartán, que estimula los efectos beneficiosos de los péptidos natriuréticos.

RESUMEN

En la Figura N° 1 se muestra un resumen de los efectos de la DM2 sobre los biomarcadores cardíacos ST2 y galectina-3.

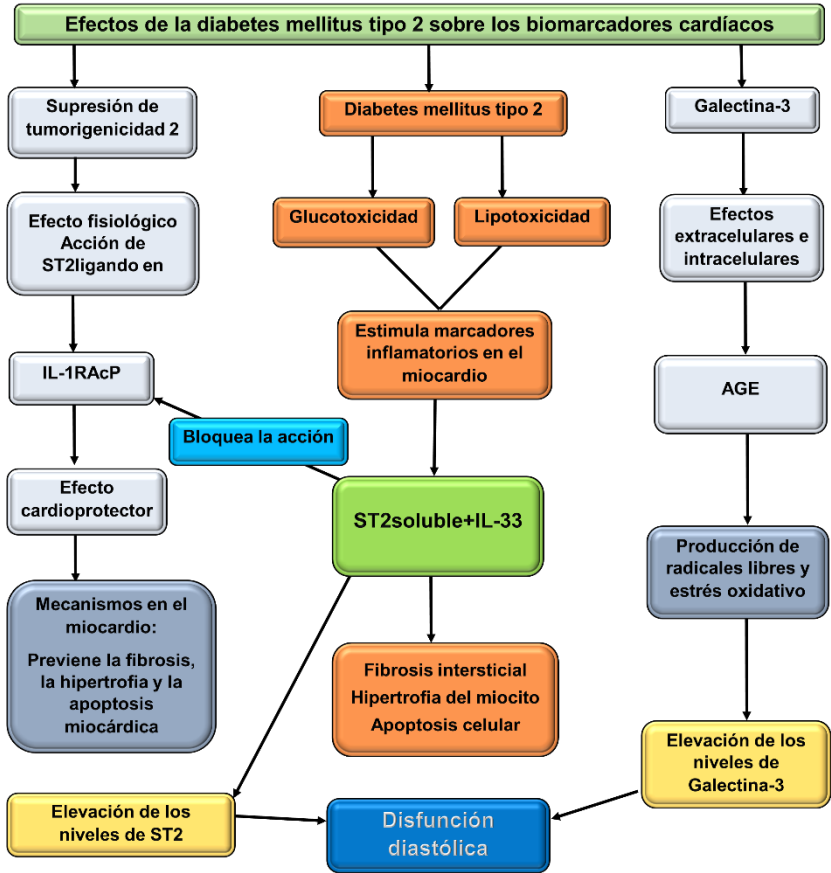


Figura N° 1. Efectos de los biomarcadores en la diabetes mellitus tipo 2 y en la enfermedad cardiovascular. La hiperglicemia produce efectos tóxicos en el miocardio por medio de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, estimulando marcadores inflamatorios en el miocito y generando así la elevación en los niveles de los biomarcadores ST2 y galectina-3. El ST2 ligando junto a la interleucina 33 estimulan a la interleucina 1, produciendo un efecto cardioprotector que previene la fibrosis, la hipertrofia y la apoptosis miocárdica; sin embargo, la unión de la ST2 soluble con la interleucina 33 bloquea esa acción protectora y genera fibrosis intersticial, hipertrofia del miocito y apoptosis celular. La galectina-3, por su parte, estimula a los productos finales de la glicosilación avanzada, produciendo estrés oxidativo en el miocito mitocondrial, con la consecuente elevación de los niveles del biomarcador. Todo esto se engloba en la disfunción diastólica miocárdica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [OMS]. *Reporte Diabetes Mellitus*. OMS; 2021. Consultado en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. Berezin AE. Prognostication of clinical outcomes in diabetes mellitus: emerging role of cardiac biomarkers. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2): 995-1003.
3. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Soluble ST2 for prognosis and monitoring in heart failure: the new gold standard?. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(19): 2389-2392.
4. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*. 2019; 495: 493-500.
5. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115(7 Suppl): 3B-7B.
6. Lin YH, Zhang RC, Hou LB, Wang KJ, Ye ZN, Huang T, Zhang J, Chen X, Kang JS. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 118: 140-145.
7. Cardellini M, Rizza S, Casagrande V, Cardolini I, Ballanti M, Davato F, Porzio O, Canale MP, Legramante JM, Mavilio M, Menghini R, Martelli E, Farcomeni A, Federici M. Soluble ST2 is a biomarker for cardiovascular mortality related to abnormal glucose metabolism in high-risk subjects. *Acta Diabetol*. 2019; 56(3): 273-280.
8. Ruocco G, Evangelista I, Franci B, Lucani B, Martini S, Nuti R, Palazzuoli A. Combination of ST2 and B-type natriuretic peptide in diabetic patients with acute heart failure: relation with ventricular stiffness and outcome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20(2): 81-90.
9. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(10): 1413-1423.
10. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, Bellotti C, Salehi LB, Ricci A. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2): 379.
11. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 351(2): 336-343.
12. Vora A, de Lemos JA, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of galectin-3 with diabetes mellitus in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(10): 4449-4458.
13. Tan KCB, Cheung CL, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Shiu SWM. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35(2): e3093.
14. Atalar MN, Abuşoğlu S, Ünlü A, Tok O, İpekçi SH, Baldane S, Kebapçılar L. Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci*. 2019; 231: 116577.
15. Asleh R, Enriquez-Sarano M, Jaffe AS, Manemann SM, Weston SA, Jiang R, Roger VL. Galectin-3 levels and outcomes after myocardial infarction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(18): 2286-2295.

16. Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014; 114(6): 890-894.

CAPÍTULO 2. ACCIÓN MOLECULAR DE LOS INHIBIDORES DEL SGLT2 EN EL MIOCARDIO DIABÉTICO

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen las tasas de hiperglicemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), al disminuir la glucosa por medio de la reabsorción renal, lo cual conlleva a un aumento de la excreción de glucosa (glucosuria) y de sodio urinario (natriuresis).

A nivel cardíaco, estos fármacos producen una disminución de la presión arterial y en estudios científicos han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular en diversos escenarios clínicos (insuficiencia cardíaca con o sin DM2).

En los siguientes apartados se describe la acción de la canagliflozina y de la empagliflozina sobre algunas moléculas específicas involucradas en procesos nocivos en el miocardio, con base en estudios e investigaciones científicas en pacientes con DM2.

EFEECTO DE LA CANAGLIFLOZINA EN EL MIOCARDIO

En un estudio experimental con un grupo de ratones sin DM2 (1), a los que se les realizó una oclusión de la arteria coronaria para evaluar los efectos de la canagliflozina, específicamente en el estrés oxidativo y la apoptosis celular, así como otras acciones en el proceso de isquemia/reperfusión coronaria, se encontró que este iSGLT2 disminuyó la relación Bax/Bcl2, reduciendo la apoptosis de los cardiomiocitos. Además, se identificó una reducción en la expresión de genes relacionados con el estrés nitro-oxidativo, entre ellos el p47 fosforilado, la SOD2 (dismutasa) y la catalasa.

Por otra parte, la canagliflozina demostró una mayor fosforilación en la coenzima A carboxilasa y la AMPK, reduciendo la síntesis y la acumulación de los ácidos grasos en la célula cardíaca, mejorando así la funcionalidad miocárdica.

También el fármaco estimuló la fosforilación de eNOS (isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa) y aumentó la producción del óxido nítrico con una mayor vasodilatación arterial, mejorando la perfusión coronaria.

EFEECTO DE LA EMPAGLIFLOZINA EN EL MIOCARDIO

En un estudio experimental realizado en un grupo de ratones diabéticos (2), se analizó la acción de la empagliflozina sobre el estrés oxidativo del cardiomiocito, específicamente sobre la vía Nrf2 (factor nuclear relacionado con el eritroide 2)/ARE (elemento de respuesta antioxidante) y en las moléculas hidroperóxido lipídico (radical libre de la peroxidación lipídica), glutatión peroxidasa (GSH-Px), dismutasa superóxido (SOD) y malondialdehído (MDA); asimismo, se analizó la acción del fármaco sobre la fibrosis miocárdica en la vía de señalización TGF- β /Smad y en moléculas como TGF- β 1, p-Smad2 y p-Smad3. Los resultados demostraron que la empagliflozina disminuye los niveles del hidroperóxido lipídico y del MDA, y aumenta el superóxido dismutasa y los valores de Nrf2; acciones moleculares que reducen el estrés oxidativo. Por otro lado, se encontró que la empagliflozina suprime la vía TGF- β /Smad, que a su vez estimula a la molécula Smad7, reduciendo la fibrosis miocárdica ($p < 0,05$). De tal forma, se concluye que la empagliflozina reduce el estrés oxidativo en el cardiomiocito y la fibrosis del tejido cardíaco, mejorando la función ventricular.

En otro estudio experimental realizado en ratones diabéticos tipo 2 con infarto al miocardio (3), se evaluaron los efectos de la empagliflozina sobre el miocardio. Los resultados demostraron que este medicamento preserva los niveles del ATP, generando mayor disponibilidad de energía en el cardiomiocito, y aumenta el superóxido dismutasa 2 y la sirtruina 3, dos moléculas que

disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno y mejoran la función mitocondrial en la célula cardíaca.

Otra investigación experimental analizó la acción de la empagliflozina sobre la célula endotelial microvascular cardíaca (CEMC) posterior a la exposición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (4). Fisiológicamente, la CEMC aumenta el acortamiento de la longitud del sarcómero y genera una mayor velocidad y un tiempo más corto en la relajación miocárdica; sin embargo, la unión de estas células con el TNF-alfa disminuye dichos efectos. Ante esa circunstancia, se logró determinar que el iSGLT2 preserva la función de la CMEC, mejorando la contracción de los cardiomiocitos y la función diastólica, con un incremento en la velocidad de la relajación. También se demostró una reducción del TNF-alfa en las células endoteliales y una disminución de las especies reactivas de oxígeno tanto en el citoplasma como en la mitocondria. Con base en lo anterior, se concluye que la empagliflozina restaura la función fisiológica de la célula endotelial microvascular, mejorando la contracción y la relajación miocárdica; además, reduce los niveles del factor de necrosis tumoral y la acumulación de especies reactivas de oxígeno.

Por otro lado, en un estudio realizado en células endoteliales de las arterias coronarias, con el objetivo de analizar el efecto de la empagliflozina en la reducción de los niveles de TNF-alfa (5), se demostró que el fármaco disminuye la actividad del TNF-alfa y, por ende, reduce la producción de las especies reactivas de oxígeno, con resultados estadísticamente significativos (empagliflozina $p < 0,05$), además de restaurar la disponibilidad del óxido nítrico, mejorando la función endotelial de las arterias coronarias.

En otra investigación experimental en ratones con insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida, divididos en dos grupos (uno sin diabetes y otro con diabetes) con el fin de establecer el mecanismo molecular de la empagliflozina a nivel cardíaco en ambos grupos (6), se encontró que este inhibidor se relaciona con el mecanismo del intercambiador sodio/hidrogenión

tipo 1 (NHE1). Fisiológicamente, en el corazón este intercambiador inicia con el ingreso de sodio a la célula y la movilización de los hidrogeniones al espacio extracelular, lo que activa a la molécula AKT1, que induce a la BIRC2 (proteína 2 que contiene repetición de baculovirales IAP), la cual degrada al XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al X mediado por proteasoma) y al BIRC5. Por otra parte, AKT1 activa a MAPK1/3 (proteína quinasa activada por mitógeno 1/3) y esta a su vez estimula al RPTOR (proteína reguladora asociada de mTOR), ocasionando hipertrofia y muerte celular del cardiomiocito. Posteriormente, el NHE1 activa a la NOS2 (óxido nítrico sintasa), estimulando la inflamación e hipertrofia de la célula cardíaca. Para evitar esta situación, la empagliflozina inhibe a las moléculas NHE1, AKT 1-3 y BIRC2, permitiendo la expresión de los mediadores antiapoptóticos XIAP y BIRC5; asimismo, reduce la progresión de la insuficiencia cardíaca con y sin diabetes tipo 2. Adicional a lo anterior, podría disminuir aún más la muerte celular de los cardiomiocitos, al inhibir la proteína mTOR que depende de AKT (RPTOR) y disminuye la regulación de las acciones del NOS2.

RESUMEN

En el Cuadro N° 1 se encuentra un resumen de las principales acciones realizadas por los iSGLT2 en el miocardio, según investigaciones realizadas.

Cuadro N° 1. Acción molecular de los iSGLT2		
Fármaco	Moléculas relacionadas con los iSGLT2	Acción molecular
Canagliflozina	Bax (proapoptótica) Bcl2 (antiapoptótica)	Disminución de la relación Bax/Bcl2, con una reducción de la apoptosis.
	p47 fosforilado SOD2 (dismutasa) Catalasa	Reducción de la expresión de genes del estrés oxidativo.

Cuadro N° 1. Acción molecular de los iSGLT2

Fármaco	Moléculas relacionadas con los iSGLT2	Acción molecular
	Molécula hidroxinonenal	Disminución del estrés oxidativo.
Empagliflozina	Hidroperóxido lipídico Malondialdehído MDA	Reducción del estrés oxidativo.
	Superóxido de dismutasa	Aumento de la acción antioxidante.
	NoX4	Reducción de su efecto.
	Vía Nrf2/ARE	Elevación de sus niveles para regular el estrés oxidativo.
	Vía TFG-Beta/Smad	Disminución de la vía y la fibrosis miocárdica.
	Smad 7	Aumento de sus niveles e inhibición de la vía TFG-Beta/Smad.
	SOD 2 SIRT3	Reducción del estrés oxidativo.
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)	Reducción de esta molécula; disminución de la inflamación y mejora la contractilidad miocárdica.	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sayour AA, Korkmaz-Icöz S, Loganathan S, Ruppert M, Sayour VN, Oláh A, Benke K, Brune M, Benkő R, Horváth EM, Karck M, Merkely B, Radovits T, Szabó G. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 127.
2. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 15.
3. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M, Yano T, Nakata K, Kimura Y, Abe K, Ohwada W, Miura T. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 368(3): 524-534.
4. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, Koolwijk P, Paulus WJ, van Hinsbergh VWM. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(5): 575-591
5. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, Kerindongo R, Boomsma M, Hollmann MW, Preckel B, Koolwijk P, van Hinsbergh VWM, Zuurbier CJ, Albrecht M, Weber NC. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019; 53(5): 865-886.
6. Iborra-Egea O, Evelyn Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupón J, Packer M, Heymans S, Zannad F, Butler J, Pascual-Figal D, Lax A, Núñez J, de Boer RA, Bayés-Genís A. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci.* 2019; 4(7): 831-840.

CAPÍTULO 3. RELACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y LA FIBRILACIÓN AURICULAR

INTRODUCCIÓN

Como se mencionó en los capítulos anteriores, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) produce glucotoxicidad y lipotoxicidad en el miocardio, que generan efectos nocivos como estrés oxidativo, inflamación y apoptosis celular. Estos efectos dan origen a la fibrosis y a la hipertrofia en los cardiomiocitos auriculares, lo cual conlleva a remodelaciones estructurales y eléctricas en las aurículas.

Por otra parte, se ha comprobado que la hiperglicemia crónica está relacionada con la patogénesis de la neuropatía autonómica cardíaca, al alterar la perfusión sanguínea de las estructuras nerviosas, la cual produce una estimulación simpática a nivel del miocardio y genera un acortamiento en el período de refractariedad en las células de la aurícula, contribuyendo así al desarrollo de la fibrilación auricular (1).

Partiendo de ese contexto, se describen a continuación los procesos moleculares generados por la DM2 en las aurículas y el desarrollo de la fibrilación auricular a causa de la disfunción mitocondrial y el remodelado eléctrico y estructural auricular. Como complemento, se menciona la acción de los iSGLT2 en la fibrilación auricular.

EFFECTOS PERJUDICIALES DE LA DM2 EN LA AURÍCULA

Estrés oxidativo mitocondrial de los cardiomiocitos auriculares

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) producen efectos proarrítmicos, debido a la modulación de los dominios reguladores en la mitocondria, los cuales son sensibles a la reducción-

oxidación de múltiples proteínas mitocondriales en las aurículas, que participan en el acoplamiento excitación-contracción, incluyendo los canales de sodio, los canales de potasio, los canales de calcio tipo L, los receptores de rianodina y el intercambiador de sodio/calcio (2).

Partiendo de lo anterior y considerando que en la DM2 suele presentarse estrés y daño oxidativo por los niveles elevados de especies reactivas de alto potencial oxidante y la disminución de aquellas antioxidantes (3), es claro que esta patología conlleva a una disfunción mitocondrial, ocasionando un remodelado estructural en las aurículas, que comprende el alargamiento del tejido auricular y un aumento de los depósitos de lípidos en las células cardíacas y de la fibrosis intersticial en el músculo auricular.

A su vez, en este proceso se activan las citoquinas proinflamatorias, que causan un retraso del transporte eléctrico de las aurículas. Asimismo, se genera un aumento del colágeno intersticial, que produce una alteración del acoplamiento celular y la propagación del potencial de acción (4).

Por otra parte, la DM2 en conjunto con la fibrilación auricular aumenta la señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), involucrado en procesos de inflamación de los miocitos auriculares. Específicamente, esta molécula actúa en la vía de señalización de reducción-oxidación y en la cascada de angiotensina, mejorando la heterogeneidad de la conducción, al promover la reentrada en la aurícula. Cuando hay hiperglicemia, esta determina la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno en los vasos y disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, lo que conduce a una regulación positiva del NF- κ B que media la transcripción de genes proinflamatorios (por ejemplo, codificación de moléculas de adhesión), perpetuando de esta forma el estado inflamatorio (5).

En un estudio realizado por Raposeiras y colaboradores (6), se demostró una elevación en los niveles de los productos finales de la glicosilación avanzada en DM2 y fibrilación auricular. Este

aumento genera rigidez estructural y pérdida de la elasticidad de las aurículas; por consiguiente, la activación del receptor de los productos finales de la glicosilación avanzada produce distensión de la aurícula izquierda, alterando su configuración estructural. Además, esta activación ocasiona un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias.

Adicional a lo anterior, se ha reportado que otra vía involucrada en la fisiopatología de la DM2 es la activación de la molécula factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1) en la aurícula, que incrementa la fibrosis intersticial, alterando la función de los canales iónicos, con riesgo de desarrollo de fibrilación auricular (7).

Remodelado eléctrico auricular

El remodelado eléctrico auricular que se produce por la DM2 incluye:

- Aumento en la velocidad de conducción.
- Heterogeneidad de la velocidad de conducción.
- Prolongación de la duración del potencial de acción (DPA).
- Aumento de la incidencia de DPA.
- Disminución de las corrientes en los canales de sodio.
- Aumento de las corrientes en los canales de calcio.
- Mayor tiempo de conducción interauricular.

Remodelado estructural

El remodelado en la estructura auricular se debe principalmente a la fibrosis intersticial difusa y es el principal sustrato de la diabetes tipo 2 para generar fibrilación auricular; esto se relaciona con la activación del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), que produce acumulación del colágeno e interfiere en la contractilidad auricular.

Otras moléculas que participan en la señalización profibrótica en las aurículas son la angiotensina II y el TGF- β 1, las cuales aumentan la proliferación de fibroblastos y promueven su diferenciación en miofibroblastos secretores de colágeno (8).

Por otro lado, un estudio experimental en DM2 demostró que la fibrosis auricular produce un incremento en la dispersión del período de refractariedad efectivo, una disminución en la corriente de los canales de sodio y un aumento en los canales de calcio sobre el potencial de acción (9).

ESTUDIOS SOBRE LA ACCIÓN DE LOS iSGLT2 EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En un metaanálisis sobre el uso de los iSGLT2 en enfermedad cardiovascular y DM2, se demostró una reducción significativa en la incidencia de fibrilación auricular. También, se documentó un aumento de la función mitocondrial y una reducción del estrés oxidativo en los cardiomiocitos auriculares, mejorando la acción eléctrica en la fibrilación auricular (10).

Por otra parte, en un estudio cohorte en el que se evaluó el riesgo de mortalidad por causas cardíacas y el riesgo de desarrollo de arritmias en DM2 con el uso de los iSGLT2, se logró determinar que estos disminuyeron tanto la mortalidad por causas cardiovasculares, como los eventos cardíacos por fibrilación auricular (11).

Empagliflozina

Un subestudio del EMPA-REG OUTCOME trial (12), evaluó la eficacia de la empagliflozina en la fibrilación auricular, así como en los desenlaces cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas) y renales (empeoramiento de la función renal) en dos grupos: uno con pacientes con fibrilación auricular y otro con pacientes sin fibrilación auricular. En el grupo con fibrilación auricular, la empagliflozina demostró una mayor reducción de los eventos cardiovasculares, incluyendo la muerte por esta causa, y una disminución del empeoramiento de la nefropatía; el número de eventos prevenidos fue mayor en este grupo que en el de personas sin fibrilación auricular. Con base en estos resultados, los investigadores consideraron beneficioso el uso de este medicamento en pacientes con diabetes, con eventos cardiovasculares y con fibrilación auricular.

Dapagliflozina

Un subestudio del DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events– Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*) (13), evaluó el efecto de la dapagliflozina sobre el desarrollo de la fibrilación auricular en personas con DM2. Los resultados demostraron una reducción del 19 % en la generación de la arritmia con el uso de dapagliflozina en comparación con el placebo. Además, este iSGLT2 generó una reducción significativa en el número de eventos cardiovasculares por fibrilación auricular en comparación con el placebo ($p=0,005$); en específico, esta disminución fue de 12,4 % con la dapagliflozina y de 15,2 % con el placebo.

EFFECTO MOLECULAR DE LOS iSGLT2 EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En un estudio experimental en ratones con DM2 inducida (14), divididos en cuatro grupos (control; sin uso de fármacos; con dosis bajas de empagliflozina; y con dosis elevadas de empagliflozina durante ocho semanas), se evaluó el efecto de dicho fármaco sobre el remodelado auricular, ocasionado por la diabetes mellitus, con base en los parámetros ecocardiográficos, los factores metabólicos e inflamatorios, el estrés oxidativo y otros. En lo que respecta a los parámetros ecocardiográficos, se determinó que tanto el diámetro de la aurícula izquierda como la rigidez de la pared posterior del ventrículo izquierdo, cursaron con valores elevados en el grupo sin fármacos ($p<0,005$), mientras que en el grupo de empagliflozina a dosis elevadas hubo una reducción en los valores de ambos parámetros ($p<0,05$).

En cuanto a los marcadores bioquímicos, se identificó una reducción del colesterol total y de la glicemia en el cuarto grupo del estudio en comparación con el segundo grupo ($p<0,03$).

En el caso de los marcadores inflamatorios, se observó una reducción en los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en los grupos de empagliflozina.

A nivel molecular, se observó un incremento en los niveles de la molécula SOD (superóxido dismutasa) en los grupos que utilizaron la empagliflozina ($p < 0,05$), aumentando su acción antioxidante. También se observó que la empagliflozina redujo los niveles de la molécula MDA (malondialdehído), relacionada con el estrés oxidativo, en comparación con el grupo de diabetes sin fármacos ($p < 0,05$).

Adicional a lo anterior, se analizaron diversas moléculas mitocondriales, como el PGC-1 α (coactivador del receptor c activado por el proliferador de peroxisomas 1 α), el cual promueve la biogénesis mitocondrial y es regulado por la AMPK (quinasa monofosfato de adenosina), que tiene efectos metabólicos. A la vez, se evaluó el Tfam (factor de transcripción mitocondrial A) y el NRF-1 (factor respiratorio nuclear 1), que activa los genes nucleares para la respiración mitocondrial, la transcripción y la replicación del ADN mitocondrial. Los valores de estas moléculas permanecieron reducidos en el grupo de diabetes, mientras que en el grupo de empagliflozina estos se elevaron, incrementando la función mitocondrial. Otras moléculas analizadas fueron la Mfn-1 (mitofusina 1) y la OPA-1 (atrofia óptica 1), que generan la fusión mitocondrial; en este caso, todos sus valores aumentaron con el uso de la empagliflozina, regulando y mejorando la función mitocondrial.

Por otra parte, la empagliflozina mostró una reducción de la fibrosis intersticial en comparación con el grupo de diabetes mellitus sin fármacos ($p < 0,05$). En el caso de la fibrilación auricular, se redujo su desarrollo significativamente (hasta un 36,8 %) con dosis elevadas de este iSGLT2.

CONCLUSIÓN

Con base en lo anterior, se concluye que la disfunción mitocondrial se encuentra relacionada con el remodelado auricular ocasionado por la diabetes mellitus, mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, los cuales dañan la membrana mitocondrial y afectan su accionar en la función de los cardiomiocitos auriculares. También alteran el consumo

de calcio, promoviendo una disfunción respiratoria celular, y producen apoptosis de los cardiomiocitos. El daño mitocondrial genera un incremento de la matriz extracelular, causando alteración en la contractilidad, hipertrofia y fibrosis en la aurícula izquierda. Esto conlleva a alteraciones eléctricas en la conducción o repolarización en ambos ventrículos y aurículas.

RESUMEN

La DM2 es una causa de la fibrilación auricular y participa en la fisiopatología como estrés oxidativo, remodelado estructural y eléctrico.

Los iSGLT2, como la empagliflozina y la dapagliflozina, han demostrado beneficios clínicos como reducción de la mortalidad cardiovascular y de los eventos relacionados con la fibrilación auricular. Se espera que a futuro estudios científicos indiquen el manejo específico de estos fármacos en la fibrilación auricular con y sin presencia de DM2.

En el Cuadro N° 1 se encuentra un resumen de los principales efectos de estos iSGLT2 a nivel auricular.

Cuadro N° 1. Efectos de los iSGLT2 a nivel auricular	
Metabólicos	Reducen la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, conllevando a un decremento del estrés oxidativo.
Estructurales	Reducen la fibrosis intersticial y la hipertrofia del miocito auricular.
Eléctricos	Optimizan el consumo de calcio; mejoran la velocidad de conducción por activación de los canales de sodio; y reducen las vías de reentrada eléctrica auricular y el tiempo de conducción interauricular.

Cuadro N° 1. Efectos de los iSGLT2 a nivel auricular

Mitocondriales	<p>Reducen el estrés oxidativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la molécula superóxido dismutasa. • Reducción de MDA.
	<p>Mejoran la respiración mitocondrial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la PGC-1α. • Promueve la biogénesis mitocondrial. • Aumento del NRF-1. • Activación de los genes nucleares para la respiración mitocondrial y la replicación del ADN. • Aumento de Tfam. • Produce la transcripción mitocondrial.
	<p>Benefician la fisión y la fusión celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fisión: aumento de DRP-1. • Fusión: aumento Mfn-1 y de OPA-1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 617-622.
2. Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes?. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 5.
3. Álvarez-Castillo A, Rodríguez-Alfaro J, Lizano-Salas M. Diabetes mellitus tipo 2 y su influencia sobre el estrés oxidativo. *Crónicas Científicas.* 2020; 16(16): 40-51.
4. Karam B, Chavez A, Koh W, Akar J, Akar F. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 120.
5. Sensi F, De Potter T, Cresti A, Severi S, Breithardt G. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015; 5(5): 364–373.
6. Raposeiras S, Rodiño BK, Grigorian L, Seoane A, Moure M, Varela A, Álvarez E, González JR. Evidence for a role of advanced glycation end products in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2012; 157:397-402.

7. Ziolo M, Mohler P. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26(2): 223–225.
8. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014; 114(9): 1483-1499.
9. Liu C, Fu H, Li J, Yang W, Cheng L, Liu T, Li G. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012; 12(7): 543-550.
10. Okunrintemi V, Mishriky B, Powell J, Cummings D. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23(1): 276-280.
11. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 73.
12. Böhm M, Slawik J, Martina Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Inzucchi SE, Fitchett D, Anker SD, Marx N, Wanner C, Zinman B, Verma S. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(1): 126-135.
13. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenson O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Budaj A, Kiss RG, Padilla F, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020; 141(15): 1227-1234.
14. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, Zhao J, Zhao Y, Li G, Liu T. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 165.



Cardiología Molecular

MÓDULO 3

DIABETES MELLITUS TIPO 2