



TEMA 3-2019:

Cardiomiopatía diabética: entidad poco conocida y el impacto terapéutico de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio diabetico

Recibido: 16/08/2018

Aceptado: 20/11/2018

¹ Jonatan Navarro Solano

² Mary Vinocour Fornieri

¹ Médico general. Trabajador independiente. San José Costa Rica, correo electrónico: jnavarros030589@gmail.com

² Médico especialista en endocrinología. Clínica Vía San Juan, San José, Costa Rica

Resumen

La cardiomiopatía diabética es una entidad que se origina a partir de una complicación microvascular de la diabetes mellitus tipo 2, la cual se desarrolla por la sinergia de varios elementos metabólicos generados por la hiperglicemia crónica y oxidación ácidos grasos libres que causan un impacto perjudicial por diferentes vías bioquímicas a nivel del miocardio provocando cambios estructurales y funcionales, como consecuencia generan disfunción diastólica y sistólica temprana antes de producir síntomas asociados. Debido a lo anterior es de suma importancia entender esta patología desde el plano fisiopatológico, por otra parte, establecer un diagnóstico oportuno por métodos establecidos como el ecocardiograma y posibles tratamientos en la actualidad para la mejoría de la contractibilidad miocárdica. En el presente artículo se revisan los mecanismos fisiopatológicos en base a los procesos metabólicos en la diabetes mellitus que afectan el miocardio generando una disminución en la eficiencia cardíaca por ende provocando una insuficiencia cardíaca a largo plazo, también se analizará los métodos diagnósticos más precisos y concluyentes para establecer la cardiomiopatía diabética. Por otro lado, se analizarán los efectos terapéuticos de los medicamentos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio en base sus efectos beneficios ya demostrados y a la vez en teorías e hipótesis que se han planteado a partir de investigaciones experimentales y observacionales.

Abstract

Diabetic cardiomyopathy is an entity that originates from a microvascular complication of diabetes mellitus type 2, which develops by the synergy of several metabolic elements generated by chronic hyperglycemia and oxidation of free fatty acids that cause a harmful impact by different biochemical pathways at the level of the myocardium causing structural and functional changes, as a consequence they generate diastolic and early systolic dysfunction before producing associated symptoms. Due to the above it is very important to understand this pathology from the physiopathological level, on the other hand, to establish an opportune diagnosis by established methods such as echocardiography and possible treatments at present for the improvement of myocardial contractility. In the present article we review the physiopathological mechanisms based on the metabolic processes in diabetes mellitus that affect the myocardium, generating a decrease in cardiac efficiency, thus causing a long-term heart failure, and also analyzing the most precise and conclusive diagnostic methods. to establish diabetic cardiomyopathy. On the other hand, the therapeutic effects of the inhibitory drugs of the sodium-glucose cotransporter type 2 in the myocardium will be analyzed on the basis of their benefits already proven benefits and in theories and hypotheses that have been raised from experimental and observational investigations.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 2; cardiomiopatía diabética; glucotoxicidad; lipotoxicidad; inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Keywords

Diabetes mellitus type 2; diabetic cardiomyopathy; glucotoxicity; lipotoxicity; inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2.

Introducción

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra en aumento, actualmente la cantidad de pacientes con la enfermedad es de más de 300 millones y se espera una cifra cerca de 500 millones en 20 años. El efecto de diabetes mellitus tipo 2 sobre las enfermedades cardiovasculares son responsables de los tres cuartos de las muertes entre esta población¹, sin embargo, hay una entidad la cual es subdiagnosticada y por siguiente se le presta poca atención en el ámbito clínico siendo la cardiomiopatía diabética, la cual se puede definir clínicamente por la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del miocardio en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión y enfermedad valvular significativa⁽¹⁾.

La cardiomiopatía diabética genera insuficiencia cardiaca por lo cual es todo un reto establecer un diagnóstico adecuado, por lo cual existen métodos específicos principalmente ecocardiográficos. En la fase temprana de la enfermedad, los cambios patológicos pueden ser reversibles con un control metabólico estricto, pero en el proceso los cambios en el miocardio se vuelven irreversibles y aumenta el riesgo de desarrollar falla cardiaca⁽²⁾.

El objetivo de este artículo es analizar los mecanismos fisiopatológicos de la cardiomiopatía diabética en el cual la hiperglicemia crónica afecta la función del miocito en el ventrículo izquierdo, también determinar el método indicado para el diagnóstico de dicha entidad y por último analizar el efecto a nivel cardiovascular de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 a partir de su mecanismo de acción, por otra parte basados en algunas de las teorías e hipótesis propuestas sobre este efecto beneficioso.

La fisiopatología de la cardiomiopatía diabética es generada por diversos elementos a nivel metabólico

como la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, los cuales en conjunto producen efectos perjudiciales en las células cardiacas incluyendo muerte celular y cambios estructurales como hipertrofia en los miocitos y producción de fibrosis intersticial generando una disfunción miocárdica con progresión a insuficiencia cardiaca y por último los cambios funcionales con alteraciones en la actividad de la contractibilidad miocárdica y disfunción mitocondrial⁽¹⁾.

Glucotoxicidad:

La glucotoxicidad se produce por decremento en la utilización y la oxidación de glucosa, junto a una disminución en la expresión de los receptores transportadores de glucosa (GLUT) principalmente tipo 1 y 4 a nivel miocárdico, lo cual genera un cambio alternativo en la producción de energía a partir de la beta oxidación de los ácidos grasos libres,⁽²⁾ la disminución en el consumo de glucosa por parte de la células disminuye la síntesis de piruvato atenuando su oxidación por la inhibición de piruvato deshidrogenasa, glucokinasa y la fosfofructosakinas-1 provocando una disminución de la glicolisis⁽³⁾.

Debido a lo anterior la actividad glucolítica se encuentra reducida en el corazón diabético y por ende conduce a la acumulación de intermediarios a partir del catabolismo de la glucosa, que pueden participar en varias vías que no producen ATP (adenosina trifosfato).⁽³⁾ La activación de vías alternativas en el metabolismo de la glucosa, incluyen la vía del poliol (surge de la oxidación de la glucosa 6 fosfato) la cual está asociada con las formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), vía de la hexosamina (surge de la oxidación de la fructosa 6 fosfato) asociada con la formación de O-GlcNAc el cual genera afectación miocárdica con alteraciones en el metabolismo del calcio lo cual produce deficiencia en la contractibilidad del ventrículo izquierdo y la vía del gliceraldehido 3 fosfato el cual genera un aumento de la PKC (proteína kinasa C) y aumenta los niveles del metabolito metilglicoxal y generan aumento de productos finales de la glicosilación avanzada y de factor nuclear⁽³⁾.

El aumento de especies reactivas del oxígeno genera daño en el ADN celular lo cual activa la poli (ribosa ADP) polimerasa 1 (PARP-1) ya que actúa como enzima reparativa e inhibe a la enzima gliceraldehido fosfato deshidrogenasa (GADPH) desviando la glucosa del catabolismo y la induce a tomar otras

vías bioquímicas, también el PARP promueve daño cardíaco por activación del factor nuclear (NFκB) e induce la sobreexpresión de vasoconstricción por endotelina-1 y sus receptores ⁽¹⁾. Figura 1

La mitocondria es la principal fuente en la generación de especies reactivas del oxígeno en los cardiomiocitos, debido a la exposición de hiperglicemia crónica causando estrés oxidativo por diabetes mellitus ⁽⁴⁾, lo cual genera afectación en la función celular y endotelial, también genera daños en ADN celular contribuyendo a la apoptosis ⁽⁵⁾. La hiperglucemia aumenta la acumulación de AGE aumenta la glicación no enzimática, la oxidación de lípidos y proteínas, la producción de colágeno y fibronectina del miocardio, aumento del tejido conectivo y rigidez cardíaca produciendo alteraciones estructurales del miocardio y alteración en función diastólica ^(6,7).

Los productos finales de la glicosilación pueden unirse a su receptor en la superficie celular para inducir una respuesta inflamatoria lo cual genera cambios maladaptativos estructurales y energéticos, también aumenta la producción de las proteínas de la matriz extracelular ^(6,7). Esta producción de AGEs genera mayor producción de ERO y del factor transformador de crecimiento beta la cual es una vía alternativa de mayor producción de tejido conectivo y fibrosis miocárdica ⁽⁷⁾.

Por otro lado, la proteína quinasa C es una familia de enzimas quinasas con 15 isoformas que participan en la regulación de la función proteica ⁽⁸⁾. Es generado a partir de la glicolisis por el diacilglicerol, pero las especies reactivas de oxígeno intracelular pueden generarlo. La disfunción endotelial, el incremento de la permeabilidad vascular, alteración en la angiogénesis y el incremento de la apoptosis también producen activación de la PKC ⁽⁸⁾.

Con respecto a la activación de PKC es responsable de alteraciones aumento en permeabilidad celular, inflamación, angiogénesis, crecimiento celular, expansión matriz extracelular. Una consecuencia de PKC es generar especies reactivas de oxígeno afectando la biodisponibilidad y disminuye la actividad de óxido nítrico. También genera un incremento en la producción de endotelina-1 favoreciendo la vasoconstricción y agregación plaquetaria, activa la VCAM-1 y ICAM-1 aumentando la secreción de IL-14 y TNF- alfa los cuales activan los macrófagos y promueven células de crecimiento ⁽⁸⁾.

Lipotoxicidad:

La diabetes mellitus aumenta la producción y la disponibilidad del uso de ácidos grasos libres por medio de su oxidación en las células miocárdicas, sin embargo, la producción supera la oxidación lo cual genera intermediarios lipotóxicos a nivel miocárdico ⁽⁸⁾.

Entre los intermediarios se encuentran las ceramidas y el diacilglicerol, los cuales generan especies reactivas de oxígeno, que su vez producen estrés oxidativo y apoptosis de las células miocárdicas. También promueven el desacople mitocondrial e incremento en el consumo de oxígeno reduciendo la eficiencia miocárdica ⁽⁸⁾.

El diacilglicerol en los miocitos afecta el metabolismo de la glucosa, a través de la activación de PKC, disminuyendo la señalización de la insulina y la producción de óxido nítrico. Por otro lado, la ceramida activa a la PKC e inhibe la señalización de Akt metabólica de la insulina la cual atenúa la translocación de GLUT 4 y el consumo de glucosa estimulada por insulina ⁽⁶⁾. Las proteínas unidas a ácidos grasos, los cuales son usados como sustratos por la mitocondria para generar adenosina trifosfato (ATP), pueden ser almacenados y estimulan a los receptores activados por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR-alfa), el cual promueve la transcripción de genes que codifican proteínas para la utilización de ácidos grasos libres ⁽⁹⁾. PPAR-α se expresa en niveles elevados en el corazón y pueden afectar directamente la oxidación de ácidos grasos libres a nivel mitocondrial. La sobreexpresión de PPARα en los cardiomiocitos causan disminución de la captación de calcio por el retículo sarcoplásmico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y aumento de la expresión de péptidos natriuréticos tipo B ⁽⁷⁾. Figura 1.

Alteraciones estructurales en miocardio:

La hiperglicemia crónica genera dos principales consecuencias a nivel estructural como la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, la cual pueden concluir en insuficiencia cardíaca. La hipertrofia ventricular es el resultado de la resistencia a la insulina y el crecimiento celular en respuesta a la hiperinsulinemia, por medio de la unión al receptor del factor 1 del crecimiento similar a la insulina y a través de vías de la señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) ⁽¹⁰⁾. Con respecto a la fibrosis miocárdica la cual se produce por el aumento del depósito de colágeno en el miocardio, debido a la activación de AGEs (productos finales de la glicosilación avanzada) que resulta de la oxidación de proteínas y lípidos.

Los AGEs se depositan en miocardio, células endoteliales y las paredes arteriales ocasionando una remodelación, un engrosamiento de la membrana basal capilar y la formación de microaneurismas que conducen a un deterioro en la producción de óxido nítrico⁽¹²⁾. También generan activación de la vía del factor de crecimiento transformante $\beta 1$, lo cual produce una alteración en la degradación de la matriz extracelular y participan en este proceso citoquinas inflamatorias, factor de crecimiento del tejido conectivo, metaloproteinasas y galectina-3. La distribución de tejido fibroso en el miocardio es intersticial y perivascular, el colágeno tipo I y III predomina en las regiones epicárdica y perivascular, mientras que el tipo IV predomina en el endocardio⁽²⁾. Todo esto tiene como consecuencia reducción en la conformación cardíaca, rigidez del miocardio y alteración en la relajación cardíaca produciendo disfunción diastólica⁽¹¹⁾, la cual genera un incremento en la rigidez de la pared ventricular o incremento del tiempo en la relajación diastólica⁽¹²⁾.

Alteraciones funcionales en el miocito:

Las alteraciones funcionales, ocurre principalmente a nivel mitocondrial de los cardiomiocitos y como consecuencia una afectación en la contractibilidad miocárdica. La disfunción mitocondrial es inducida por la acumulación de intermediarios lipídicos (ceramidas, diacilglicerol) lo que conduce a un mayor consumo de oxígeno en el miocardio generando la producción de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, se aumenta la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa para inducir la apoptosis y una reducción de la eficacia cardíaca^(6,10). El efecto de la hiperglicemia crónica y la resistencia de la insulina a nivel del retículo sarcoplásmico en la mitocondria afecta el manejo del calcio intracelular. La recaptación de calcio da como resultado aumentos en la duración del potencial de acción y prolonga la relajación diastólica. El exceso de la recaptación de calcio aumenta la sobrecarga de calcio y altera la permeabilidad mitocondrial, lo que también conduce a la apoptosis celular. La bomba de calcio del retículo sarcoplásmico 2a (SERCA2), ha demostrado estar inactivo por el estrés oxidativo en cardiomiocito con ineficiencia en el secuestro de calcio por parte del retículo sarcoplásmico. También se genera alteraciones de la sensibilidad al calcio de las proteínas involucradas en la regulación del sistema de actomiosina cardíaca y que pueden conducir a una fuerza contráctil reducida^(6,10).

Diagnóstico de la cardiomiopatía diabética:

En relación al método diagnóstico en la cardiomiopatía diabética de mayor sensibilidad es el ecocardiograma. En numerosos estudios con el uso del ecocardiograma se documentó la fibrosis miocárdica, la hipertrofia ventricular izquierda, progresión de la estenosis aortica por calcificación y empeoramiento de la función diastólica, las cuales surgen de la base fisiopatológica de dicha entidad, también se demostró la asociación de la intolerancia a la glucosa con mayor espesor, masa y altura del ventrículo⁽¹³⁾.

El ecocardiograma que indica mayores detalles de la cardiomiopatía diabética, es a través del speckle tracking, el cual es un método no invasivo que cuantifica la función del ventrículo izquierdo en base a la contractibilidad miocárdica más allá de la evaluación tradicional de la fracción de eyección. También permite evaluar la tensión y la deformación del miocardio, y caracteriza las diferentes direcciones de la función del miocardio a nivel global y regional por medio del strain global longitudinal⁽¹⁴⁾.

Con respecto al concepto del método strain global longitudinal es una técnica emergente para detectar y cuantificar alteraciones sutiles en la función sistólica del ventrículo izquierdo y refleja la contracción longitudinal del miocardio. El método strain rate indica la velocidad de deformación del miocardio del ventrículo izquierdo en un lapso de tiempo⁽¹⁴⁾.

En un estudio que incluía 210 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 los cuales fueron divididos en varios grupos, en un primer grupo incluyeron a 70 pacientes con diabetes mellitus asintomáticos sin hipertensión arterial ni enfermedad arterial coronaria y en el segundo grupo incluyeron a 70 pacientes con hipertensión arterial y sin enfermedad arterial coronaria, en un tercer grupo 70 pacientes con enfermedad arterial coronaria y sin hipertensión arterial y 80 individuos sanos, con o sin comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria), a los cuales se les realizó una ecocardiografía completa que incluía speckle tracking strain y el strain rate con el objetivo de demostrar la influencia de diabetes mellitus tipo 2 en el ventrículo izquierdo, que evaluaba el fenotipo del ventrículo izquierdo (dimensiones, masa, remodelado) y la función ventricular⁽¹⁵⁾.

Con respecto a los resultados se demostró una asociación de diabetes mellitus tipo 2 con mayor masa y remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, aurícula izquierda de mayor tamaño, fracción de eyección reducida, función sistólica del ventricular deteriorada y relajación ventricular disminuida. También se determinó que los pacientes con diabetes mellitus sin presencia de enfermedad arterial coronaria ni hipertensión arterial, cursaban con empeoramiento en la función diastólica longitudinal y sistólica longitudinal, por medio del strain global longitudinal demostrando el diagnóstico de la cardiomiopatía diabética, por lo cual en este estudio concluyeron que la diabetes mellitus es un factor independiente con repercusiones a nivel del miocardio principalmente en hipertrofia ventricular y que se evidencio con el método speckle tracking strain⁽¹⁵⁾.

En un estudio transversal de 521 sujetos asintomáticos mayores a 65 años con más de un factor de riesgo de falla cardiaca, 187 participantes tenían diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, 109 tenían diabetes mellitus tipo 2 pero sin hipertensión y 72 no cursaban con diabetes mellitus ni hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 ni hipertensión. Todos se sometieron a un ecocardiograma completo, incluidos los parámetros convencionales para la función sistólica y diastólica, así como la tensión longitudinal global, la tensión diastólica y la tasa de tensión diastólica.²⁰ En relación a los resultados se demostró un porcentaje anormal del strain global longitudinal un 33% en pacientes que solo cursaban con hipertensión arterial y un 47% que cursaban solamente con diabetes mellitus tipo 2 demostrando en un 72% de disfunción diastólica⁽¹⁶⁾.

Efectos del uso con inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio:

Este grupo de antihiperlicemiantes ha generado grandes beneficios a nivel terapéutico en el paciente diabético y que también cursa con una cardiopatía.

El manejo del sodio en el miocardio se encuentra alterado en diabetes mellitus, la concentración intracelular del catión en cardiomiocitos es un determinante primario de la contractilidad cardíaca e incluso cambios menores en la concentración del mismo a nivel intracelular tienen un gran impacto en la contractilidad⁽¹⁷⁾. El sodio intracelular controla la concentración de calcio mitocondrial a través del intercambiador mitocondrial sodio/calcio⁽¹⁸⁾.

En un estudio con métodos experimentales en corazones humanos con diabetes mellitus y no diabetes mellitus y en ratones con diabetes mellitus, el objetivo era determinar el aumento de sodio intracelular a nivel del miocardio en pacientes con diabetes mellitus. En los resultados se determinó que en los corazones diabéticos hubo un aumento en la expresión del cotransportador sodio-glucosa debido a un aumento en los niveles intracelulares de sodio en los miocitos, así que en presencia de diabetes mellitus el metabolismo del sodio se encuentra alterado en relación a los aumentos del mismo⁽¹⁹⁾.

El cotransportador sodio-glucosa se regula positivamente en los corazones diabéticos, para compensar la capacidad reducida de los miocitos de absorber glucosa a través de las vías dependientes de la insulina y como una adaptación a la hiperglucemia crónica. La expresión de proteína de SGLT1 aumenta en corazones de humanos y ratas en diabetes mellitus. Esto indica que SGLT es la vía principal responsable del exceso de entrada de sodio y, por lo tanto, de la elevación de sodio intracelular en los miocitos en diabetes mellitus tipo 2. La actividad elevada de SGLT aumenta el flujo de sodio en los miocitos y causa una sobrecarga de sodio, que puede contribuir a la arritmogénesis y al estrés oxidativo en los corazones diabéticos⁽¹⁹⁾. El aumento del sodio en los miocitos cardíacos defectuosos se debe también al aumento de la actividad del intercambiador de sodio/hidrogenión, reducción en la actividad ATPasa de sodio/potasio⁽²⁰⁾.

En el estudio EMPAREG-OUTCOME (The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose) y el Programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) demostraron que el uso de empagliflozina y canagliflozina respectivamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, demostraron una reducción en el desenlace primario (mortalidad por causas cardiovasculares, por infarto no fatal, ictus no fatal), y en hospitalizaciones por falla cardíaca^(21,22).

Con respecto al mecanismo de acción los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 reducen las tasas de hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 disminuyendo la reabsorción renal de glucosa, aumentando de este modo la excreción urinaria de glucosa y sodio^(23,24).

Efectos metabólicos

■ Glucosuria:

Con respecto al efecto metabólico sobre el control glicémico y el efecto en la función cardíaca que ejercen los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 por medio de varios mecanismos principales la glucosuria generando disminución de la hemoglobina glicosilada, disminución de la glucotoxicidad cardíaca, pérdida de peso y uricosuria.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 disminuye la hiperglucemia crónica promoviendo la excreción de glucosa a través de la orina y como consecuencia reduce los efectos cardíacos debido a la disminución de la glucotoxicidad, lo cual disminuye efectos nocivos como de los productos finales de la glicosilación avanzada y de radicales libres. Los estudios han demostrado que pueden producirse mejoras en la sensibilidad periférica a la insulina, así como en la función de las células b pancreáticas, tras una reducción de la glucotoxicidad⁽²⁵⁾.

■ Glucagón:

Las nuevas perspectivas sobre el papel del glucagón en el mantenimiento de la función cardíaca y renal, tiene un papel clave en la regulación de la utilización de la glucosa en el miocardio; también modula la función cardíaca con efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos.⁽²⁵⁾ El tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 aumenta los niveles de glucagón por su efecto a nivel de las células alfa en pancreas, por presencia de receptores sgl2 en células al bloquear los receptores, y genera un estado de hipoglucemia aumentado la liberación de glucagón⁽²⁵⁾.

■ Pérdida de peso:

La glucosuria, producida por los inhibidores de SGLT2, causa pérdida calórica y una disminución en el peso corporal. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, los sujetos tratados con empagliflozina perdieron 2 kg⁽²⁶⁾.

■ Ácido úrico:

Se ha asociado con una reducción del 10% al 15% en los niveles plasmáticos de ácido úrico como resultado del aumento de la glucosuria, lo que lleva a la secreción de ácido úrico a cambio de la reabsorción de glucosa a través del transportador GLUT9. A la luz de la posible relación entre los niveles de ácido úrico en plasma y la enfermedad cardiorenal, la uricosuria asociada al inhibidor de SGLT2 y la disminución del ácido úrico pueden ser beneficiosa⁽²⁷⁾.

■ Cetosis:

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 a nivel renal aumentan la reabsorción de cuerpos cetónicos, estimulando la cetogénesis a nivel hepático por medio de varios mecanismos por aumento de glucagón y de la lipólisis, lo cual estimula que aumenten los niveles de cuerpos cetónicos a nivel plasmático y por ende se encuentran en mayor disponibilidad para la utilización a nivel miocárdico⁽²⁸⁾.

Estudios han demostrado que la florizina promueve la reabsorción a nivel renal de acetoacetato, lo cual puede ser secundario a la inhibición de la reabsorción de sodio mediada por SGLT1 / SGLT2, que aumenta la concentración de sodio en el fluido tubular renal y de ese modo aumenta el gradiente electroquímico que impulsa la reabsorción mediada por el portador de cuerpos de cetona cargados negativamente. La combinación de una mayor producción de cuerpo de cetona más un aclaramiento renal disminuido podría ejercer un efecto aditivo para aumentar los niveles circulantes de cuerpos cetónicos⁽²⁸⁾.

Los isgl2 a nivel renal aumentan la reabsorción de cuerpos cetónicos, y estimula la cetogénesis a nivel hepático por medio de varios mecanismos por aumento de glucagón, aumento en la lipólisis. Lo anterior estimula que aumenten los niveles de cuerpos cetónicos a nivel plasmático y por ende se encuentran en mayor disponibilidad para la utilización a nivel miocárdico⁽²⁸⁾.

Efectos hemodinámicos:

■ Natriuresis:

El aumento del suministro de sodio a la mácula densa generado por la inhibición de SGLT2 puede reducir la hiperfiltración glomerular inducida por hiperglucemia a través de la retroalimentación tubuloglomerular que invoca vías dependientes de adenosina, con efectos directos sobre el tono arteriolar aferente generando una vasoconstricción que puede disminuir la hiperfiltración y la presión intraglomerular y consistentemente durante el tratamiento^(26,27).

La natriuresis al inhibir al sgl2 también produce una inhibición de intercambiador de hidrógeno de sodio tipo 3 podría estar limitada si hubiera un aumento compensatorio en la capacidad de absorción de sodio en otras partes de la nefrona. Sin embargo, una natriuresis después de la inhibición del intercambiador sodio/hidrogenión 3 (NHE3) podría potenciarse si estuviera acompañada de tratamientos

que bloquean la reabsorción de sodio en el circuito de Henle y los sistemas colectores distales⁽²⁹⁾.

Este efecto de la natriuresis a nivel renal tiene efectos también a nivel cardiovascular la disminución resultante en el volumen intravascular podría conducir en disminuciones a corto y largo plazo en el estrés de la pared cardíaca, con un efecto favorable resultante sobre el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca. El efecto de la inhibición del intercambiador de hidrógeno de sodio tipo 3 a nivel cardíaco y vascular⁽²⁹⁾.

La actividad del NHE cardíaco aumenta en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca y aumenta la concentración intracelular de sodio en los cardiomiocitos, por lo que daría como resultado un aumento en el calcio intracelular y a un aumento de la lesión cardiomiocítica y al desarrollo de miocardiopatía, la acción de la Empagliflozina para inhibir el NHE conduce a una reducción en el calcio intracelular. Se ha demostrado que la inhibición de NHE minimiza la lesión de cardiomiocitos y atenúa el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, remodelación, disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca; estos beneficios se han demostrado en modelos experimentales⁽²⁹⁾.

En un ensayo prospectivo doble ciego, controlado con placebo, cruzado, 59 pacientes ($61 \pm 7,6$ años) con diabetes tipo 2 fueron asignados al azar a dapagliflozina 10 mg o placebo una vez al día durante 6 semanas cada uno. Con respecto a los resultados se demostró que el contenido de sodio del tejido en la piel se redujo después de 6 semanas de tratamiento con dapagliflozina en comparación con el valor inicial, no demostró una reducción significativa en la reducción de sodio a nivel muscular⁽³⁰⁾.

Efectos sobre la presión arterial:

El tratamiento con iSGLT2 redujo la presión arterial sistólica en un promedio de 4 mm Hg en el estudio EMPA-REG OUTCOME. En el estudio CANVAS el uso de canagliflozina se demostró una reducción de la presión arterial sistólica -3.93 mm/Hg y de la presión arterial diastólica -1.39 mm/Hg.

En un meta-análisis sobre estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo en los cuales se utilizaban dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina con el objetivo de investigar el efecto de los inhibidores de sglT2 en la presión arterial por medio de una monitorización ambulatoria durante

24 horas. Con respecto a los resultados se demostró una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tanto durante el día como en la noche. La presión arterial durante las 24 horas demostró una reducción en la presión arterial sistólica de -3.76 mm/Hg y en la presión arterial diastólica de -1.83 mm/Hg en combinación con los fármacos, lo cual indica que esta disminución es un efecto de clase lo cual genera una reducción del riesgo a nivel cardiovascular⁽³¹⁾.

Los efectos reductores de la presión arterial aún se están elucidando, es probable que intervengan varios factores incluidos los cambios en el volumen plasmático y la rigidez arterial reducida. La reducción en la presión arterial esta relacionada con natriuresis, pérdida de peso no fluida, así como efectos vasculares directos⁽²⁶⁾.

■ Hematocrito:

Se produce un aumento del hematocrito durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 observado durante el estudio EMPA-REG. La elevación del hematocrito está relacionada con la hemoconcentración asociada con el efecto diurético, sin embargo, también puede estar relacionada con una mayor secreción de eritropoyetina. Los inhibidores de SGLT2 mejoran la hipoxia tubulointersticial a través de una reducción en la carga de trabajo del túbulo proximal, aunque la evidencia de esta teoría actualmente se limita a modelos animales. Esto permite la estimulación de la eritropoyesis, lo que puede explicar parcialmente el aumento observado en el hematocrito⁽²⁷⁾.

Efecto diurético:

Los iSGLT2 actúan principalmente sobre los túbulos proximales, causando diuresis osmótica; sin embargo, el efecto de la diuresis osmótica sobre la reabsorción tubular es cuantitativamente pequeño. Por lo tanto, la inhibición de la reabsorción tubular se basa esencialmente en la acción diurética en el asa de Henle y no en los túbulos proximales. Por consiguiente, reducen el volumen de fluidos corporales y tiene acciones antihipertensivas comparables a los diuréticos tiazídicos de dosis baja. Los iSGLT2 no causan hipocalemia, aunque tienen acción diurética de asa y activación de RAS⁽³²⁾.

La excreción de sodio asociada con Empagliflozina también podría contribuir a los beneficios observados en EMPA-REG OUTCOME; podría ser la causa principal de la contracción del volumen y

también podría mantenerse a largo plazo. La acción diurética de la Empagliflozina a través de la excreción de glucosa y sodio, además de la mejoraría en la respuesta arteriolar renal, también puede explicar la reducción observada en el riesgo de la progresión de la enfermedad renal y la desaceleración en el deterioro de la función renal⁽²⁵⁾.

Tanto la natriuresis como el efecto osmótico de la glucosuria contribuyen al efecto diurético de estos fármacos con posterior contracción del volumen plasmático, aunque la natriuresis es transitoria, el aumento sostenido del hematocrito y la disminución de la presión arterial sistólica (5-6 mmHg) y diastólica (1-2 mmHg) observada en el ensayo EMPA-REG OUTCOME pueden ser el resultado de una disminución persistente del volumen plasmático⁽²⁹⁾.

Esto podría reflejar una reducción en el tono arterial o venoso y una reducción en el volumen intravascular. En consecuencia, si la Empagliflozina actúa como un vasodilatador, esto podría explicar su beneficio. La reducción de sodio y volumen es una explicación más probable para el efecto hipotensor observado⁽³³⁾. Tabla I.

Otros efectos a nivel cardiaco:

Los efectos a nivel cardiaco son en conjunto las acciones beneficiosas de los *isglt2* tanto a nivel renal como hemodinámico, ya que la natriuresis ejerce efectos sobre la reducción de la presión arterial, disminución de la rigidez arterial, con disminución en la poscarga, disminución del volumen plasmático por el efecto diurético generando una disminución en la precarga.

Con respecto al efecto de los *iSGLT2* Los datos experimentales en ratones obesos y diabéticos demostraron que el inhibidor *SGLT2* empagliflozina mejora significativamente la fibrosis cardíaca, el engrosamiento arterial coronario, así como la infiltración de macrófagos cardíacos que sugiere un efecto cardíaco directo junto con una atenuación del estrés oxidativo en el miocardio⁽³⁴⁾.

■ Cotransportador sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1):

Clásicamente las isoformas GLUT, GLUT1 y GLUT4, son responsables de la captación de la glucosa en los miocitos cardíacos. Sin embargo, se ha determinado que *SGLT1* está altamente expresado en miocitos cardíacos, con localización preferencial en el sarcolema. La expresión de *SGLT1* está alterada en la miocardiopatía diabética e isquémica, la expresión de *SGLT1* puede estar regulada en parte por leptina

y es mediada en parte del aumento de la captación de glucosa cardíaca en respuesta a la insulina. La expresión inesperadamente es mayormente elevada de *SGLT1* en el corazón humano, que en el tejido renal. En fracciones proteicas, *SGLT1* se colocaliza con GLUT1 y, en menor medida con GLUT4, que puede transferirse de las reservas intracelulares al sarcolema cuando sea necesario. Curiosamente, al menos en ratones, la expresión de *SGLT1* cardíaco parece aumentar con la edad⁽³⁵⁾.

■ Fibrosis:

En un estudio que involucraba métodos experimentales en ratones con infarto al miocardio y con el uso de dapagliflozina atenúa la fibrosis cardíaca a través del fenotipo de macrófago regulador mediante una vía dependiente de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en ratas postinfarto, ya que durante el infarto de miocardio, los macrófagos infiltrados desempeñan un papel fundamental en la remodelación cardíaca y la transición del fenotipo se considera uno de los principales factores de remodelación ventricular adversa⁽³⁶⁾.

En un estudio que involucraba métodos experimentales en ratones que habían surgido con infarto al miocardio y los resultados demostraron que la dapagliflozina disminuía la fibrosis miocárdica a través de la atenuación de especies reactivas de oxígeno por medio de la vía de mediada por la vía de señalización de activación de STAT3. El estudio proporciona información novedosa sobre los mecanismos de la dapagliflozina como agente antifibrogénico potencial en la prevención y el tratamiento de la fibrosis cardíaca después del infarto de miocardio⁽³⁶⁾.

En varios estudios con modelos de roedores con el uso de empagliflozina por 10 semanas se demostró una reducción significativa de hipertrofia del cardiomiocito, fibrosis intersticial, al igual que se produjo una reducción en el estrés oxidativo e inflamación a nivel miocárdico⁽³⁶⁾.

Teorías con respecto al efecto de inhibidores cotransportador sodio-glucosa tipo 2 a nivel cardiaco:

Se ha formulado la hipótesis de que este grupo de antihiperlipemiantes puede optimizar el metabolismo de la energía cardíaca, y que al mejorar la eficiencia energética y del sustrato del miocardio, la empagliflozina puede reducir la insuficiencia cardíaca. Curiosamente, además de disminuir los niveles de glucosa en sangre, los inhibidores de SGLT2 también aumentan los niveles de beta-hidroxibutirato (BOHB) en la sangre. Se ha sugerido que este aumento en los niveles circulantes de BOHB ofrece una cardioprotección significativa para pacientes con diabetes de alto riesgo⁽³⁷⁾.

Cetonas fuente de energía alternativa en el miocardio

En el corazón diabético se produce una afectación en el manejo de sustratos metabólicos tradicionales y en especial el miocardio utiliza y oxida los cuerpos cetónicos en grandes cantidades. Con el uso de empagliflozina genera un aumento en la formación de cuerpos de cetonas, cambia el metabolismo del combustible a cuerpos cetónicos. Las cetonas se sintetizan casi exclusivamente en el hígado cuando las concentraciones elevadas circulantes de ácidos grasos y la producción de acetil-CoA exceden los requerimientos de energía celular hepática. Estos cuerpos cetónicos se difunden en la circulación para su uso en tejidos extrahepáticos, especialmente el corazón y el riñón, que tienen la mayor capacidad para la utilización del cuerpo cetónico, y en el cerebro como fuente de energía principal durante el ayuno prolongado⁽³⁸⁾.

Uso de los cuerpos cetónicos a nivel miocárdico

Los estudios experimentales en animales han demostrado que la oxidación del cuerpo cetónico se origina por la oxidación de los ácidos grasos y la oxidación de la glucosa. Sin embargo, en el contexto del estudio EMPA-REG OUTCOME, es importante saber si el miocardio defectuoso puede usar cetonas. Por lo tanto, a pesar de las deficiencias en la utilización del cuerpo cetónico en el músculo esquelético, la utilización del cuerpo cetónico del miocardio se conservó en la insuficiencia cardíaca⁽³⁸⁾.

Relación de los cuerpos cetónicos y eficiencia del trabajo cardíaco

En el contexto de selección restringida de combustible y baja reserva energética, los cuerpos cetónicos son una fuente de adenosina trifosfato (ATP) que produce mayor cantidad de energía de manera más eficiente que la glucosa o los ácidos grasos libres. A partir de estos datos, en el corazón diabético con que evoluciona a insuficiencia cardíaca, una ventaja metabólica está relacionada con el uso de cuerpos cetónicos como fuente principal de energía⁽³⁸⁾.

Los niveles corporales de la cetona son elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca y en aquellos en el tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. El aumento de los cuerpos cetónicos con el tratamiento con empagliflozina influye favorablemente en el metabolismo de la fuente de energía del miocardio y la eficiencia del trabajo cardíaco, llevando a los impresionantes resultados a nivel cardiovascular visto en el estudio EMPA-REG OUTCOME en pacientes con insuficiencia cardíaca y en aquellos sin falla cardíaca⁽³⁸⁾.

Los niveles de insulina desempeñan un papel importante en el flujo de energía después del bloqueo del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Los niveles de insulina disminuyen tanto en el ayuno como a nivel postprandial después del tratamiento en el bloqueo del cotransportador generando mayor lipólisis, mayores niveles de ácidos grasos libres, mayor oxidación de grasas y niveles elevados de beta-hidroxibutirato⁽³⁸⁾.

De acuerdo con la hipótesis propuesta en el estudio, el aumento en la oxidación de ácidos grasos libres tendría lugar principalmente en el músculo esquelético, mientras que la oxidación de BHOB aumentaría en el corazón y riñones. Para precisar evaluar esta posibilidad, las medidas de glucosa, insulina, ácidos grasos libres, beta-hidroxibutirato y lactato/piruvato deberán evaluarse simultáneamente con tratamiento inhibidor de SGLT2 para determinar el modelado el efecto de estos cambios en el corazón o riñones de una manera más sistemática⁽³⁸⁾. Tabla I.

Las pocas cantidades de proteínas mitocondriales involucradas en la transducción de energía y la producción de ATP están reguladas en las primeras etapas de la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca en los modelos de ratones.⁽³⁴⁾ El corazón de un roedor hipertrofiado y defectuoso oxida los cuerpos cetónicos como energía alternativa para la producción oxidativa de ATP⁽³⁹⁾.

En primer lugar, los cuerpos cetónicos son competitivos con otros sustratos para el corazón, especialmente los ácidos grasos.⁽³⁹⁾ El cambio observado a la oxidación del cuerpo cetónico en el corazón hipertrofiado y con insuficiencia ocurre en el contexto de la oxidación reducida de ácidos grasos, el sustrato principal para el corazón adulto normal. La regulación por disminución de la expresión génica de la oxidación de ácidos grasos es una respuesta bien caracterizada en el corazón hipertrofiado y fallido, impulsada, al menos en parte, por el control transcripcional de los genes implicados en la utilización de ácidos grasos activados por el proliferador de peroxisomas⁽³⁹⁾.

En segundo lugar, la administración de cuerpos cetónicos aumenta en el corazón defectuoso. De hecho, estudios previos han demostrado que el corazón de los mamíferos es capaz de absorber y oxidar el cuerpo cetónico.³⁴ Cabe la posibilidad de que la síntesis de cuerpos cetónicos se active en el miocito cardíaco, aunque nuestros datos de expresión genética no respaldan esta idea. En tercer lugar, los resultados indican que el miocardio con falla e hipertrofia se somete a una reprogramación reguladora de genes para aumentar la capacidad de captación y oxidación de cuerpos cetónicos⁽³⁹⁾.

Dentro de la hipótesis señala que el cambio hacia la utilización del cuerpo cetónico en el corazón hipertrofiado es una respuesta de adaptación temprana para mantener un suministro adecuado de combustible para la producción oxidativa de ATP en el contexto de la oxidación de ácidos grasos reducida. De acuerdo con esta idea, un estudio reciente demostró que la disrupción selectiva de la succinil-CoA: 3-oxoácido-CoA transferasa, una enzima clave en la ruta metabólica del cuerpo cetónico, dio como resultado un fenotipo de insuficiencia cardíaca en ratones en el contexto de sobrecarga de presión. Sin embargo, es posible que, a largo plazo, las altas tasas de utilización de cetonas produzcan consecuencias desadaptativas⁽³⁹⁾.

Teoría sobre disminución de sodio citoplasmático en el miocardio a través de la inhibición del intercambiador sodio/ hidrogeniones.

En un estudio donde se evaluó en corazones de animales el efecto de empagliflozina en la modificación de los niveles de sodio intracelular, calcio citoplasmático, calcio mitocondrial y la actividad en el intercambiador sodio-hidrogenión (NHE) en los cardiomiocitos⁽⁴⁰⁾.

Con respecto a los resultados la administración de empagliflozina demostró una disminución del sodio citoplasmático y calcio citoplasmático y un aumento del calcio mitocondrial. También se demostró que la empagliflozina afecta la actividad del intercambiador de sodio-hidrogenión generando una reducción del sodio intracelular⁽⁴⁰⁾.

Los efectos de empagliflozina fueron independientes de la presencia de glucosa de acuerdo con una observación previa de que SGLT2 el cual está ausente del tejido cardíaco, aunque los SGLT1 se encuentran en el corazón. Potencialmente explicando el aumento de sodio citoplasmático con un aumento de la glucosa circulante, recientemente se informó que SGLT1 en el corazón humano enfermo se localiza principalmente en capilares y no en cardiomiocitos. Esto contrasta con otras observaciones de que SGLT1 está localizado en los túbulos T de los cardiomiocitos aislados. En el estudio actual, los efectos de la glucosa en el sodio citoplasmático se detectaron en cardiomiocitos aislados; por lo tanto, es poco probable que la liberación de glucosa de los capilares juega un papel en este efecto⁽⁴⁰⁾.

Estudios previos han demostrado que el aumento de sodio citoplasmático da como resultado una disminución de calcio mitocondrial a través del flujo de salida mitocondrial. Es muy probable que este sea el mecanismo que subyace a la elevación inducida por empagliflozina en el calcio mitocondrial.⁴⁰ El calcio mitocondrial se considera un activador importante de la síntesis de ATP y de la red enzimática antioxidante. La deficiencia de energía y el aumento del estrés oxidativo son características de cardiomiopatías, se predice que restaurar el calcio mitocondrial es beneficioso en esta condición⁽⁴⁰⁾.

En un estudio reciente, se demostró que el aumento del calcio mitocondrial durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca se asoció con la prevención de la muerte súbita y descompensaciones agudas en la insuficiencia cardíaca crónica. La hiperglucemia y la diabetes también producen carga intracelular de sodio y calcio⁽⁴⁰⁾.

Estudios previos han demostrado que la inhibición del intercambiador sodio-hidrogenión previene la insuficiencia cardíaca en modelos animales. Aunque se han realizado estudios clínicos de inhibición de NHE en el contexto de síndromes coronarios agudos, no se han realizado estudios clínicos usando la inhibición de NHE en el contexto crónico de insuficiencia cardíaca y diabetes.

Se podría suponer que los efectos cardiovasculares beneficiosos de empagliflozina se atribuyen, al menos en parte, a la inhibición de NHE. Las reducciones en el sodio citoplasmático cardíaco y de calcio citoplasmático con empagliflozina y el efecto de calcio mitocondrial elevado contribuyen a los mecanismos primarios subyacentes a los beneficios cardiovasculares observados en el ensayo EMPA-REG OUTCOME lo cual deben examinarse en futuras investigaciones⁽⁴⁰⁾.

Al disminuir el sodio y restablecer el manejo de calcio mitocondrial, empagliflozina puede mejorar el desajuste energético mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno interrumpiendo así el círculo vicioso que subyace a la sobrecarga de sodio y estrés oxidativo en cardiomiocitos. El aumento de calcio mitocondrial también reduce la incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca⁽⁴¹⁾.

Los iSGLT2 pueden inhibir al intercambiador sodio-hidrogenión tipo 1 a nivel cardíaco, posiblemente a través de un sitio de unión para SGLT2 en NHE1. Tal acción puede ser la base de la observación de que los inhibidores de SGLT2 tienen efectos estructurales y funcionales pueden mejorar la lesión cardíaca, la hipertrofia y la fibrosis, independientemente de sus efectos sobre la reabsorción de sodio o la presión sanguínea⁽⁴²⁾. Tabla I.

El aumento de sodio intracelular después de la activación de NHE1 conduce a un aumento en el calcio intracelular, lesión de cardiomiocitos y cardiomiopatía. La inhibición de NHE1 disminuye la necrosis cardíaca y el tamaño del infarto; reduce el desarrollo de hipertrofia cardíaca, fibrosis, remodelación y disfunción sistólica⁽⁴³⁾.

En un estudio que involucraba el uso de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina en corazones de ratones, el objetivo era determinar a nivel cardíaco si la canagliflozina y la dapagliflozina también generaban una inhibición del intercambiador de sodio-hidrogenión y su interacción. En los resultados se demostró que la empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina inhibieron la actividad del intercambiador sodio-hidrogenión y una reducción en los niveles de sodio citoplasmático posiblemente uniéndose al sitio de unión al sodio de NHE-1⁽⁴⁴⁾.

Teoría del tercer sustrato:

La hipótesis sobre el tercer sustrato se menciona sobre condiciones de hipercetonemia leve y persistente, como las que prevalecen durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2.

El transporte de b-hidroxibutirato es independiente de la insulina. En ayunas, el b-hidroxibutirato es absorbido por el corazón humano, junto con glucosa, lactato, piruvato, glicerol y ácidos grasos libres. El beta-hidroxibutirato compite por la entrada en el ciclo de Krebs con el acetyl-CoA que se origina de la oxidación de FFA y el piruvato derivado de glucosa. Es importante destacar que la energética de la oxidación de b-hidroxibutirato mitocondrial se compara favorablemente con la oxidación de piruvato. El beta-hidroxibutirato es utilizado y oxidado a nivel cardíaco, lo cual mejora el consumo de oxígeno en la a nivel mitochondrial⁽⁴⁵⁾.

En un modelo de ratón con insuficiencia cardíaca, las concentraciones de metabolitos de la oxidación de ácidos grasos se reducen, mientras que las concentraciones de la oxidación de cuerpos cetónicos (por ejemplo, b-hidroxibutirato deshidrogenasa) aumentan. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de cetonas circulantes está alterado en un 50% en el músculo esquelético, pero se conserva en los tejidos del miocardio⁽⁴⁵⁾.

El beta-hidroxibutirato contribuye con un 15% en el gasto de energía cardíaca en reposo en comparación con el 45% de ácidos grasos libres y el 8% de glucosa/lactato/piruvato. Como consecuencia, en el corazón, el beta-hidroxibutirato aumenta el trabajo cardíaco al mismo tiempo que reduce el consumo de oxígeno, mejorando hasta en un 24% de la eficacia cardíaca. Finalmente, se ha demostrado que los cuerpos cetónicos regulan la biogénesis de la mitocondrial y estabiliza el potencial de la membrana celular y muestra un potencial antiarrítmico. Mejora el uso y distribuye de una forma elevada el oxígeno hacia los tejidos y la eficiencia mecánica a través de un sustrato energéticamente ahorrativo, lo cual debería por lo tanto beneficiar la mayoría de las condiciones de daño por enfermedad cardiovascular extenso en un plazo de tiempo relativamente corto, precisamente como en el ensayo EMPA-REG OUTCOME⁽⁴⁵⁾. Tabla 1

Conclusiones

Dentro de las conclusiones del presente artículo, dentro de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis de la cardiomiopatía diabética son muy variados, complejos y que todos se interrelacionan entre sí, a pesar de que esta entidad tempranamente no genera un cuadro clínico específico sino hasta que la enfermedad tenga una evolución más prolongada hasta el punto de presentar síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.

Es de suma importancia conocer los métodos diagnósticos más precisos y específicos para establecer la presencia de la enfermedad, el cual se realiza principalmente por métodos de imágenes como lo es el ecocardiograma strain global longitudinal y circunferencial, strain rate, los cuales dan un detallado mapeo de la contractibilidad miocárdica y de la función cardíaca diastólica y sistólica más allá de la fracción de eyección, de ahí que indiscutiblemente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una fase controlada de la enfermedad se puede realizar el ecocardiograma para investigar el desarrollo de la cardiomiopatía diabética.

Por último, el manejo terapéutico en esta entidad a partir de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 por sus efectos pleiotrópicos generan un gran impacto beneficioso a nivel cardiovascular, sin embargo, se han establecido diferentes teorías e hipótesis para establecer un efecto terapéutico directo de los iSGLT2 sobre el miocito y la fibra miocárdica. Actualmente se necesitan mayores estudios e investigaciones para establecer un mecanismo de acción directa, es probable que los nuevos estudios que están realizándose se encuentren grandes hallazgos y nos generen respuestas muy beneficiosas para la práctica clínica con el uso de este grupo de antihiper glucemiantes sobre la cardiomiopatía por diabetes mellitus tipo 2.

Bibliografía

1. Acar E, Ural D, Bildirici U, Şahin T, Yılmaz I. Diabetic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 732-7.
2. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia M. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options. *Am J Med.* 2008; 121:748-57.
3. Brahma M, Pepin M, Wende A. My Sweetheart Is Broken: Role of Glucose in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2017; 41: 1–9.
4. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, Fuster V, Kovacic JC. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution Part 3 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:230–51.
5. Paneni F, Beckman J, Creager M. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013; 34:2436-43.
6. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers A. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018; 61:21-28.
7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018; 122:624-638.
8. Shah M, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res.* 2016; 118:1808-29.
9. Gilca GE, Stefanescu G, Badulescu O, Tanase DM, Bararu I, Ciocoiu M. Diabetic Cardiomyopathy: Current Approach and Potential Diagnostic and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:1310265.
10. Wang C, Hess C, Hiatt W, Goldfine A. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016; 133:2459–2502.
11. Hu X, Bai T, Xu Z, Liu Q, Zheng Y, Cai L. Pathophysiological Fundamentals of Diabetic Cardiomyopathy. *Compr Physiol.* 2017; 7:693-711.
12. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Invest* 2014; 5: 623–634.

13. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8:47-56.
14. Kovács A, Oláh A, Lux A, et al. Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308:H743-8.
15. Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, Vujisic-Tesic B. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16:242.
16. Yang H, Wang Y, Negishi K, Nolan M, Marwick T. Pathophysiological effects of different risk factors for heart failure. *Open Heart.* 2016; 3(1): e000339.
17. Aronsen JM, Swift F, Sejersted OM. Cardiac sodium transport and excitation-contraction coupling. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 61:11-9.
18. Despa S, Bers D. Na⁺ transport in the normal and failing heart — Remember the balance. *J Mol Cell Cardiol.* 2013; 61:2-10.
19. Lambert R, Srodulski S, Peng X, Margulies K, Despa F, Despa S. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺-Glucose Cotransport. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(9): e002183.
20. Bertero E, Roma L, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium Hypothesis. *Cardiovasc Res.* 2018; 114:12-18.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
23. Cefalu W, Bakris G, Blonde L, et al. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40: S4-S5.
24. Hattersley A, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N Engl J Med.* 2015; 373:974-6.
25. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med.* 2017; 130: S30-S39.
26. Marx N, McGuire D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2016; 37:3192-3200.
27. Heerspink H, Perkins B, Fitchett D, Husain M, Cherney D. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016; 134:752-72.
28. Taylor S, Blau J, Rother K. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2849-52.
29. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:1025-1029.
30. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17:5.
31. Baker WL, Buckley LE, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005686.
32. Kimura G. Diuretic Action of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Its Importance in the Management of Heart Failure. *Circ J.* 2016; 80:2277-2281.
33. McMurray J. EMPA-REG: the “diuretic hypothesis.” *J Diabetes Complications* 2016; 30:3-4.
34. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev.* 2018 May; 23(3):419-437.
35. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo R. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016; 39:717-725.
36. Lee TM, Changd NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017; 104:298-310.
37. Lopaschuk G, Verma S. Empagliflozin's Fuel Hypothesis: Not so Soon. *Cell Metab.* 2016; 24:200-2.
38. Mudaliar S, Alloju S, Henry R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal

Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1115–1122.

39. Aubert G, Martin O, Horton J, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016; 133:698-705.

40. Baartscheer A, Schumacher C, Wüst R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* (2017) 60:568–573.

41. Bertero E, Roma LP, Ameri P, Maack C. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018; 114:12-18.

42. Packer M. Role of the Sodium-Hydrogen Exchanger in Mediating the Renal Effects of Drugs Commonly Used in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20:800-811.

43. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus with That of Heart Failure. *Circulation*. 2017; 136:1548–1559.

44. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2017; 61:722-726.

45. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108–111.

Agradecimientos

Los autores extienden su agradecimiento al personal del BINASSS por la ayuda en la obtención de la información utilizados en el presente artículo.

Declaración Conflicto de interés

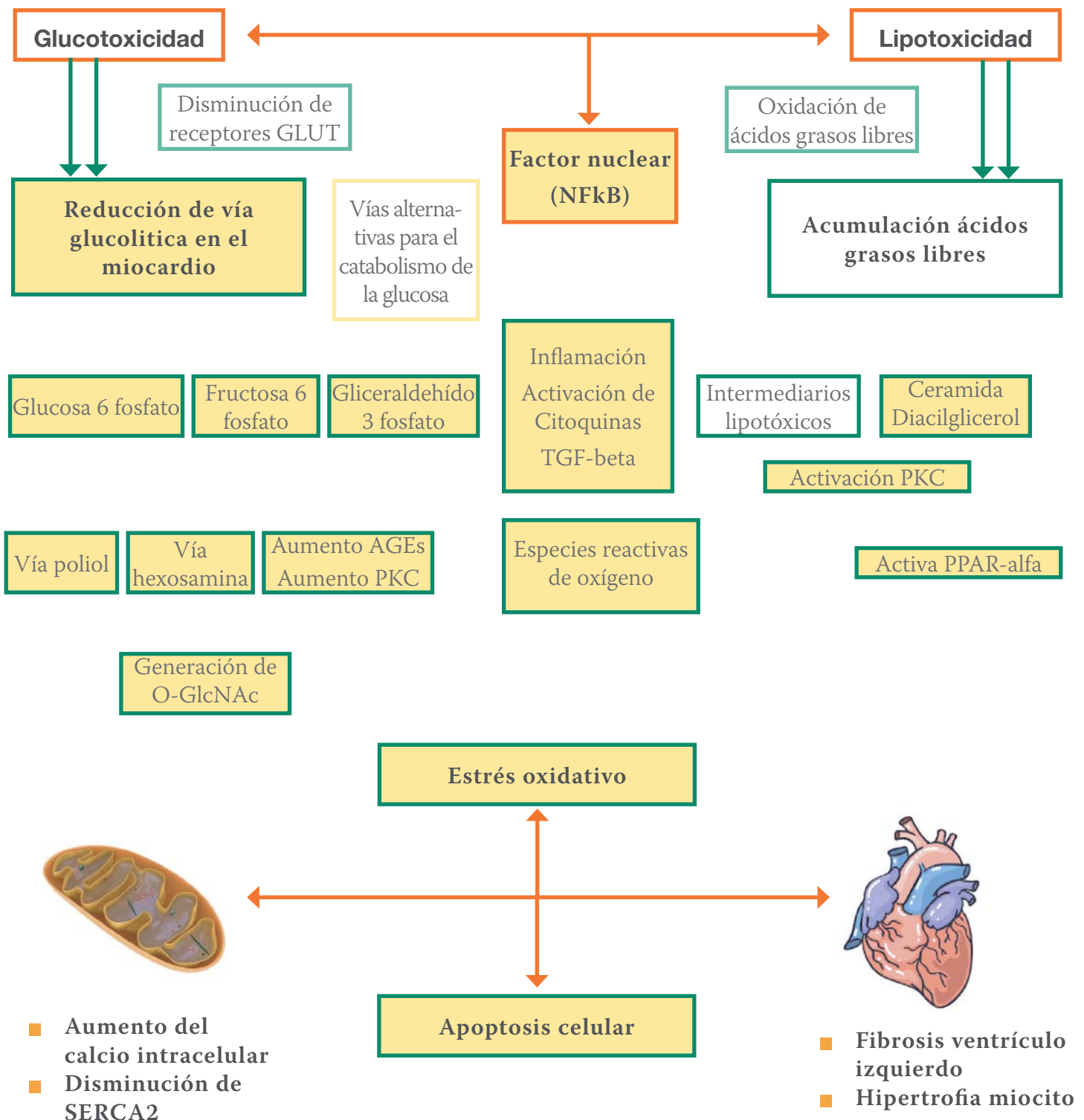
Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Anexos

■ **Figura I.** Elementos metabólicos y bioquímicos en la cardiomiopatía diabética. La glucotoxicidad a través de vías alternativas en el catabolismo de la glucosa, la vía del polirol, hexosamina, la del gliceraldehído que en conjunto generan especies reactivas de oxígeno, por otro lado la lipotoxicidad en sus intermediarios ceramida y diacilglicerol que activan la PKC y la PPAR-alfa que genera efectos perjudiciales en el miocardio, tanto la glucotoxicidad como lipotoxicidad generan estrés oxidativo y apoptosis. La activación del factor nuclear (NFκB) genera procesos inflamatorios por medio de citoquinas y activa a TGF-beta el cual genera fibrosis miocárdica. A nivel mitocondrial se genera efectos nocivos como alteraciones en el metabolismo del calcio con aumento en la disponibilidad del calcio intracelular y reducción en la recaptación por medio del retículo sarcoplásmico. Todo en conjunto produce fibrosis en el ventrículo izquierdo e hipertrofia de los cardiomiocitos.

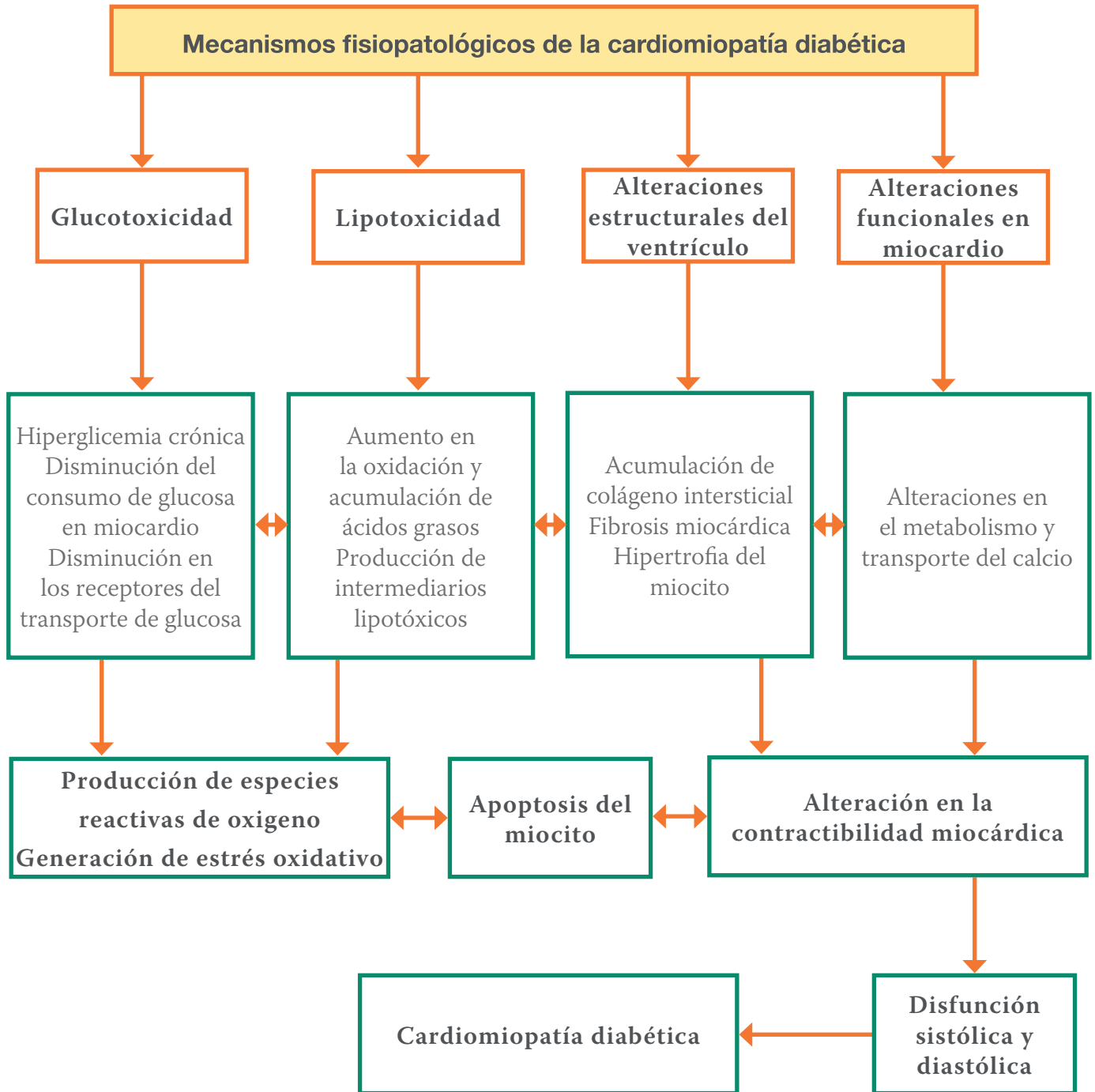
■ **Figura II.** Esquema de la fisiopatología de la cardiomiopatía diabética. Se basa en cuatro pilares fundamentales que pueden darse independientemente pero que luego se interrelacionan para generar una vía común la afectación miocárdica por disfunción diastólica. La glucotoxicidad debido a la hiperglicemia crónica que caracteriza a la diabetes mellitus. En el metabolismo cardíaco se genera una disminución del consumo de la glucosa en asociación en disminución de los receptores transportadores de glucosa. La lipotoxicidad que se genera por aumento en la oxidación de ácidos grasos libres, los cuales la acumulación supera la oxidación de los mismos generando intermediarios lipotóxicos, en conjunto ambos procesos generan especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo produciendo apoptosis. Por otro lado, las alteraciones estructurales como la hipertrofia y fibrosis miocárdica en conjunto con las alteraciones funcionales en la afectación del metabolismo y almacenamiento del calcio generan afectación en la contractibilidad miocárdica causando disfunción diastólica y desarrollar la cardiomiopatía diabética.

■ **Figura I.**



Fuente: elaboración de los autores 2019

■ Figura II.



Fuente: elaboración de los autores 2019

■ **Tabla I.** Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo2 en el miocardio

Efecto pleiotrópicos	Efectos de las teorías e hipótesis
<p>Efecto metabólico:</p> <p>Reducción de peso de hasta de 3 kilogramos el cual se puede mantener a largo plazo con el uso del fármaco.</p> <p>Reducción en los niveles de glicemia.</p> <p>Reducción en los niveles de hemoglobins glicosilda de hasta 0.8%.</p>	<p>Uso de los cuerpos cetónicos en miocardio:</p> <p>Aumento en la oxidacion y en la utilizacion de cuerpos cetonicos debido a la diabetes mellitus tipo 2, generando mayores concentraciones de ATP. La captación de cetonas en el corazón es una adaptación temprana para la funcionalidad miocárdica.</p>
<p>Efecto hemodinámico:</p> <p>El efecto diuretico que se genera es a causas de la natriuresis en el asa de Henle y Tambien por la glucosuria que genera el efecto osmotico con disminucion en la contracción del volume plasmático.</p> <p>Reduccion en la presión arterial de hasta 4-5 mmHg</p> <p>Aumento del hematocrito con mejoría en la disponibilidad de oxígeno en el miocito.</p>	<p>Inhibición del intercambiador sodio/ hidrogenión:</p> <p>Los iSGLT2 producen uan reduccion en los niveles de sodio y calcio citoplasmático y aumentan los niveles de calcio mitocondrial ocasionan una remodelación ventricular y mejora la eficiencia cardíaca.</p>
<p>Efecto Renal:</p> <p>Disminución de la presión intraglomerular.</p> <p>Vasoconstricción de la arteriola aferente</p> <p>Vasodilatación de la arteriola eferente.</p> <p>Disminucion transitoria de la tasa de filtración glomerular.</p>	<p>Teoría del tercer sustrato:</p> <p>El beta-hidroxibutirato aumenta la contractibilidad miocárdica asociado a la reducción del consume de oxígeno.</p>
<p>Efecto cardíaco:</p> <p>Disminucion de precarga y poscarga.</p> <p>Disminiucion en la rigidez arterial.</p> <p>Disminucion de la presión arterial.</p> <p>Reduccion de la fibrosis intersticial y de la hipertoria de los miocitos.</p> <p>Mejoria en la contractibilidad miocardica.</p>	<p>Efectos cardíacos:</p> <p>Aumento del trabajo ventricular con los distintos sustratos energéticos.</p> <p>Impacto beneficioso con el uso del calcio mitocondrial mejorando la funcionalidad del miocito.</p>

Fuente: elaboración de los autores 2019