

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol. 34, No. 2 Abril-Junio 2011

pp 111-125

La diabetes mellitus y la cardioprotección

Dr. Pastor Luna,* Dr. Gustavo Pastelín,* Dr. Martín Martínez**

* Departamento de Farmacología.

** Departamento de Fisiología.

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»,
México, D.F.*Solicitud de sobretiros:*

Martín Martínez Rosas

Departamento de Fisiología

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»,
México, D.F.

Juan Badiano Núm. 1 Col. Sección 16

México, D.F. 14080

E-mail: martin5163@hotmail.com

Recibido para publicación: 10-12-11.

Aceptado para publicación: 09-05-11.

Este artículo puede ser consultado en versión
completa en<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que constituye un poderoso factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV). El 80% aproximadamente de estos pacientes mueren de ECV y cerca del 75% corresponden a muertes por enfermedad arterial coronaria (EAC). En la DM existen diversas alteraciones que hacen más susceptible al corazón al daño por isquemia-reperusión (I/R). Por otra parte, la cardioprotección constituye todas las intervenciones o estrategias que evitan o disminuyen el daño por I/R. Una de estas estrategias es el preconditionamiento por isquemia (PCI) el cual consiste en breves períodos de isquemia seguidos de un período isquémico prolongado, el cual también se puede inducir por fármacos. La cardioprotección inducida por el PCI es inhibida en condiciones de DM. En esta revisión se describen las alteraciones del metabolismo de los principales sustratos energéticos (ácidos grasos y glucosa) que se presentan en condiciones de DM. Además se estudia la influencia que ejerce el fenómeno de la memoria metabólica en el curso de la DM y constituye en la actualidad uno de los principales factores que favorecen la susceptibilidad del paciente diabético para desarrollar ECV, ya que induce complicaciones micro y macrovasculares; se describen también los mecanismos propuestos para la instalación de la memoria metabólica y cómo este fenómeno inhibe el PCI en animales de experimentación. Finalmente se presentan las estrategias para proteger al corazón diabético de los efectos deletéreos de la memoria metabólica. Se resalta la importancia de un diagnóstico temprano de la enfermedad y del control de la glucemia.

Palabras clave: Diabetes mellitus, memoria metabólica, cardioprotección.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease which is a powerful risk factor for cardiovascular disease (CVD). Approximately 80% of these patients die of CVD and about 75% were deaths due to coronary artery disease (CAD). In DM there are several changes that make the heart more susceptible to the ischemia-reperfusion (I/R) injury. Moreover, cardioprotection is defined as all interventions or strategies that prevent or reduce damage induced by I/R. One of these strategies is the preconditioning ischemia (PCI) which consists of brief periods of ischemia followed by a prolonged ischemic period, but can be induced by drugs. The PCI-induced cardioprotection is inhibited under conditions of DM. This review describes the changes in the metabolism of the major energy substrates (fatty acids and glucose) that occur in presence of DM. Besides studying the influence of the phenomenon of metabolic memory in the course of DM which is one of the main factors contributing to susceptibility of diabetic patients to develop CVD by inducing micro-and macrovascular complications. The mechanisms for the installation of metabolic memory are also described and how this phenomenon inhibits the PCI in experimental ani-

mals. Finally, we present strategies to protect the diabetic heart of deleterious effects of metabolic memory. The importance of early diagnosis of disease and glycemic control is highlighted.

Key words: *Diabetes mellitus, metabolic memory, cardioprotection.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica cuya frecuencia y prevalencia han aumentado significativamente en las últimas décadas. La DM tipo 2 representa casi el 90% de todos los casos. La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2025 existirán 300 millones de pacientes diabéticos, cifra que representa el 5.4% de la población mundial. Se ha observado que la prevalencia aumenta con la edad al menos hasta los 75 años. El aumento progresivo de la esperanza de vida en la población mundial podría explicar el mayor número de pacientes diabéticos⁽¹⁾.

La DM y sus complicaciones constituyen poderosos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV). El 80% aproximadamente de los pacientes con DM mueren de ECV de los cuales cerca del 75% corresponden a muertes por enfermedad arterial coronaria (EAC)⁽²⁾. Por esta razón algunos grupos han considerado a la DM como un equivalente a EAC con desorden metabólico^(3,4). En pacientes que ya han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) se considera a la DM como un factor de riesgo independiente que contribuye a la morbilidad^(5,6). De manera que el pronóstico de pacientes con DM después de un infarto agudo al miocardio (IAM) es poco alentador comparado con los individuos no diabéticos y este pronóstico ha sido atribuido al menos en parte, a un tamaño del infarto mucho más grande^(7,8). Este pronóstico se presenta tanto en SCA con elevaciones del segmento ST como sin elevación^(7,8). El reconocido estudio Framingham demostró una mayor mortalidad y una mayor frecuencia de IAM y de insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos, tanto durante la fase aguda como en el periodo postinfarto^(5,9). Adicionalmente es bien conocido que los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica tienen malos resultados después de procedimientos intervencionistas de las arterias coronarias cuando se comparan con pacientes no diabéticos⁽¹⁰⁾. Hasta la fecha no se conocen los mecanismos por los cuales el corazón diabético es más susceptible a la isquemia-reperusión. Algunos autores proponen que los mecanismos cardioprotectores endógenos están disminuidos en estos pacientes, sin embargo aún no se establecen claramente las vías involucradas⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la cardioprotección es un concepto que involucra a cualquier maniobra o terapia dirigida a reducir o prevenir el daño miocárdico que se produce durante el proceso de isquemia-reperusión⁽¹²⁾. Esta definición incluye a las estrategias de prevención primaria y secundaria de EAC, a los procedimientos cardioquirúrgicos y trombolíticos durante el

IAM; además de las estrategias médico-farmacológicas post-infarto. En general podemos llamar como cardioprotectores a todos los procesos o intervenciones que activan mecanismos adaptativos y compensatorios que directa o indirectamente contribuyen a la preservación del miocardio.

En este trabajo estudiamos la relación adversa entre DM y ECV. Revisamos las posibles alteraciones de los mecanismos de cardioprotección en condiciones de DM tanto a nivel experimental como en pacientes; además de analizar las posibles estrategias terapéuticas que se aplican actualmente para inhibir el efecto deletéreo de la DM sobre el preconditionamiento.

RELACIÓN ADVERSA ENTRE DM Y ECV

La asociación de DM y enfermedades cardiovasculares

El establecimiento epidemiológico de la asociación no deseada entre la DM y las ECV quedó completamente demostrado por un estudio llamado «Finnish» que terminó en 2005. En este estudio se comparó la incidencia de IAM durante un período de 18 años en 1,373 individuos sin DM y en 1,059 pacientes con esta enfermedad^(3,4). Los pacientes con DM y ninguna historia de IAM, tuvieron una incidencia de infarto del 20.2%. Los pacientes sin ninguna historia de DM pero con historia previa de IAM al inicio del estudio, tuvieron un 18.8% de incidencia de infarto, virtualmente un riesgo cardiovascular idéntico en ambos grupos^(3,4). Es decir, la mortalidad total por EAC en personas con DM tipo 2 sin un infarto previo es tan alta como la de los individuos no diabéticos que ya sufrieron de un IAM. La DM multiplica por cuatro el riesgo de muerte de causa cardiovascular. Previamente el estudio prospectivo de diabetes en el Reino Unido, (UKPDS por sus siglas en inglés)⁽¹³⁾ determinó que el riesgo a 10 años de complicaciones macrovasculares (EAC, accidente cerebral vascular y enfermedad vascular periférica) fue cuatro veces mayor que el riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) siendo la EAC la principal causa de muerte en estos pacientes⁽¹⁴⁾. El riesgo de ECV se multiplica por doce cuando el paciente diabético tiene ya enfermedad coronaria. Esta amplificación del riesgo se debe en parte a la prevalencia aumentada de otros factores de riesgo en los pacientes diabéticos^(15,16).

La morbilidad y mortalidad asociada con la DM tipo 2 son innegablemente de naturaleza cardiovascular. Las comorbilidades cardiovasculares asociadas a la DM empiezan a manifestarse muy tempranamente en el curso clínico de la

enfermedad y son las responsables primarias de los costos asociados con el tratamiento.

El objetivo de la terapéutica actual es proteger al corazón del diabético más efectivamente. Para alcanzarlo, es necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos que llevan a los pacientes diabéticos a presentar mayor riesgo cardiovascular. En ese sentido existe una gran cantidad de estudios sobre las condiciones/mecanismos que favorecen la adversidad en los pacientes con DM. Dentro de los mecanismos se encuentra el metabolismo anormal del corazón en condiciones de DM y la alteración de la fisiología vascular, a nivel micro y macrovascular. Así mismo, es diferente el mecanismo de daño por isquemia-reperfusión en los diabéticos y el proceso del preconditionamiento falla para producir un efecto protector en estos pacientes.

Mecanismos fisiopatológicos de la DM tipo 2

La DM se considera una enfermedad heterogénea con diversos efectos sistémicos y mecanismos involucrados. En términos simples, se puede decir que la DM tipo 2 es una consecuencia de un desbalance entre la sensibilidad de los tejidos a la insulina y/o la producción de esta hormona por las células β del páncreas. Uno de los primeros signos de la DM es la intolerancia a la glucosa debida a la resistencia al efecto de la insulina de los tejidos periféricos particularmente el hígado, el tejido graso y el músculo esquelético. Esta resistencia a la insulina es inicialmente compensada por una secreción aumentada de la hormona por las células β . Dependiendo de la plasticidad de estas células, el estado hiperinsulinémico podría sostenerse indefinidamente, o bien podría desarrollarse disfunción de estas células pancreáticas que podría llevar a disminuir su secreción (hipoinsulinemia), lo que llevaría a hiperglucemia y finalmente, a DM dependiente de insulina⁽¹⁷⁾. Los mecanismos de este proceso progresivo a nivel celular y subcelular aún no son bien entendidos y constituye un área de estudio que promete respuestas en el mediano plazo.

Breve revisión del metabolismo de un corazón sano

La contracción cardíaca continua requiere la síntesis de grandes cantidades de energía, es decir de grandes cantidades de ATP, el cual se genera predominantemente por el proceso llamado fosforilación oxidativa que ocurre a nivel de la mitocondria y es dependiente de oxígeno. Como una consecuencia, el corazón es exquisitamente sensible a los cambios en la concentración de oxígeno, que se presentan en condiciones fisiológicas y patológicas. Las variaciones en la concentración de oxígeno obligan al corazón a tener una capacidad de adaptación muy eficiente. En este sentido, el corazón es capaz de metabolizar un rango amplio de sustratos (ácidos grasos, glucosa, cuerpos cetónicos, lactato y aminoá-

cidos), para satisfacer su demanda continua de ATP⁽¹⁸⁾. Bajo condiciones fisiológicas normales, el 90% del ATP se produce vía la fosforilación oxidativa mitocondrial, el resto a partir de otras vías metabólicas como la glucólisis⁽¹⁹⁾.

Metabolismo normal de los ácidos grasos

En condiciones normales, el corazón, como ya se dijo, tiene la capacidad de cambiar el uso de los sustratos metabólicos para producir la energía que requiere. La preferencia por los sustratos depende de la disponibilidad de éstos y de las condiciones fisiológicas. La flexibilidad metabólica del corazón le permite maximizar la producción de ATP en función de las condiciones prevalentes, la cual es regulada por las concentraciones de sustrato, por las hormonas, la disponibilidad de oxígeno y por la carga de trabajo⁽¹⁸⁾. La comunicación entre las diferentes rutas metabólicas asegura que los múltiples sustratos que producen ATP no sean innecesariamente hidrolizados, y evita la utilización vana de sustratos a través de rutas catabólicas y anabólicas concurrentes⁽²⁰⁾. Dentro de esta flexibilidad metabólica, el corazón sano tiene preferencia por los ácidos grasos de cadena larga, los cuales proporcionan del 60-70% del ATP para la contracción⁽²¹⁾. Los ácidos grasos pueden transportarse al corazón como ácidos grasos no esterificados unidos a la albúmina, como triglicéridos de la dieta en quilomicrones, o como triglicéridos sintetizados endógenamente unidos a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁽²²⁾. Los triglicéridos exógenos y endógenos que son transportados por la sangre deben primero ser hidrolizados por la enzima *lipoprotein lipasa* unida al endotelio para generar ácidos grasos libres que puedan moverse a través de las membranas. El corazón tiene mayor preferencia por los ácidos grasos unidos a la albúmina y por los quilomicrones que por las VLDL, lo que indica selectividad y regulación de la selección de lípidos⁽²³⁻²⁵⁾. Los ácidos grasos libres cruzan pasivamente las barreras hasta llegar al sarcolema del cardiomiocito donde son transportados al interior celular predominantemente por diversos transportadores: la enzima *translocasa de ácidos grasos* (FAT/CD36), la *proteína que une ácidos grasos de la membrana plasmática* (FABPpm) y las *proteínas transportadoras de ácidos grasos* (FATP1 y FATP6) (Figura 1). De estos transportadores, la FAT/CD36 puede trasladarse desde vesículas intracelulares hasta el sarcolema en respuesta a la acción de la insulina y a la enzima *proteína cinasa activada por AMP* (AMPK), para incrementar abruptamente las tasas de captación de ácidos grasos^(26,27). Al aumento de la captación de ácidos grasos por los cardiomiocitos inducido por la insulina es uno de sus efectos principales anabólicos. Los ácidos grasos de cadena larga una vez dentro del citosol, son esterificados a un intermediario llamado *Acil-coenzima A de cadena larga* (LCFAaCoA) que constituye una forma activa de los ácidos grasos. Dependiendo de la demanda

metabólica del corazón, los ácidos grasos pueden entrar a la mitocondria para su β -oxidación o ser esterificados dentro de la reserva de lípidos miocárdicos. La captación de ácidos grasos por la mitocondria es regulada a su vez, por la enzima *carnitina palmitoil transferasa 1*⁽²⁸⁾, la cual determina las tasas de entrada hacia la β -oxidación. Por su parte, la ruta de la β -oxidación hace que los acarreadores de hidrógeno $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 , entren a la cadena de transporte de electrones (CTE) y que las moléculas de AcetilCoA entren al ciclo de Krebs (Figura 1), todo lo cual lleva finalmente a un aumento en la producción de ATP. Por otra parte, los cuerpos cetónicos, sintetizados a partir de ácidos grasos libres por el hígado, pueden ser metabolizados a AcetilCoA en el corazón y entrar al ciclo de Krebs de manera similar a los ácidos grasos. Es necesario resaltar que la utilización incrementada de cuerpos cetónicos suprime la utilización de ácidos grasos y de glucosa demostrando la integración metabólica y la regulación entre un número de sustratos fisiológicos⁽²⁹⁻³¹⁾.

Metabolismo normal de la glucosa

La captación de glucosa por el cardiomiocito se lleva a cabo por proteínas de membrana llamadas GLUTs. El GLUT4 se trasloca desde vesículas intracelulares hacia el sarcolema para incrementar la captación de glucosa en respuesta a la estimulación por insulina y en respuesta a la activación de la enzima AMPK (Figura 1). La glucosa intracelular es transformada

mediante una rápida fosforilación (se le une un grupo fosfato, PO_4) por la enzima *hexocinasa* (HK) y la convierte a *glucosa 6 fosfato*, la cual sirve como un punto central en el metabolismo, capaz de entrar a numerosas rutas que incluyen a la glucólisis y a la glucogénesis, además de las rutas biosintéticas de las pentosa fosfato y de la hexosamina. La glucólisis sólo genera pequeñas cantidades de ATP bajo condiciones independientes de oxígeno, sin embargo es, particularmente importante para la producción de energía bajo condiciones de hipoxia. El flujo de la glucólisis es regulado por la enzima *fosfofructocinasa* (PFK), la cual puede inhibirse (y con ello la glucólisis) por el citrato citosólico liberado del ciclo de Krebs bajo condiciones de abundancia de ATP⁽³²⁾ (Figura 1).

El piruvato es el producto final de la glucólisis, el cual, dependiendo de la disponibilidad de oxígeno, puede entrar a la mitocondria para su oxidación o puede ser reducido a lactato y reservado en el citosol. Si el piruvato entra a la mitocondria, es oxidado por la enzima *piruvato deshidrogenasa* (PDH) mitocondrial la cual lo convierte en AcetilCoA y permite que entre al ciclo de Krebs (Figura 1). Por lo tanto, la PDH es un complejo enzimático clave en el metabolismo de la glucosa⁽²⁰⁾. La enzima PDH es regulada a su vez por otras enzimas que en general son llamadas *piruvato deshidrogenasa cinasas* 1-4 (PDK 1-4). Estas enzimas fosforilan a la PDH y la inhiben (Figura 1). De manera similar, las PDKs son activadas por el NADH^+ y la AcetilCoA generadas cuando el estatus de energía del cardiomiocito es alto lo que hace que no se utilice más

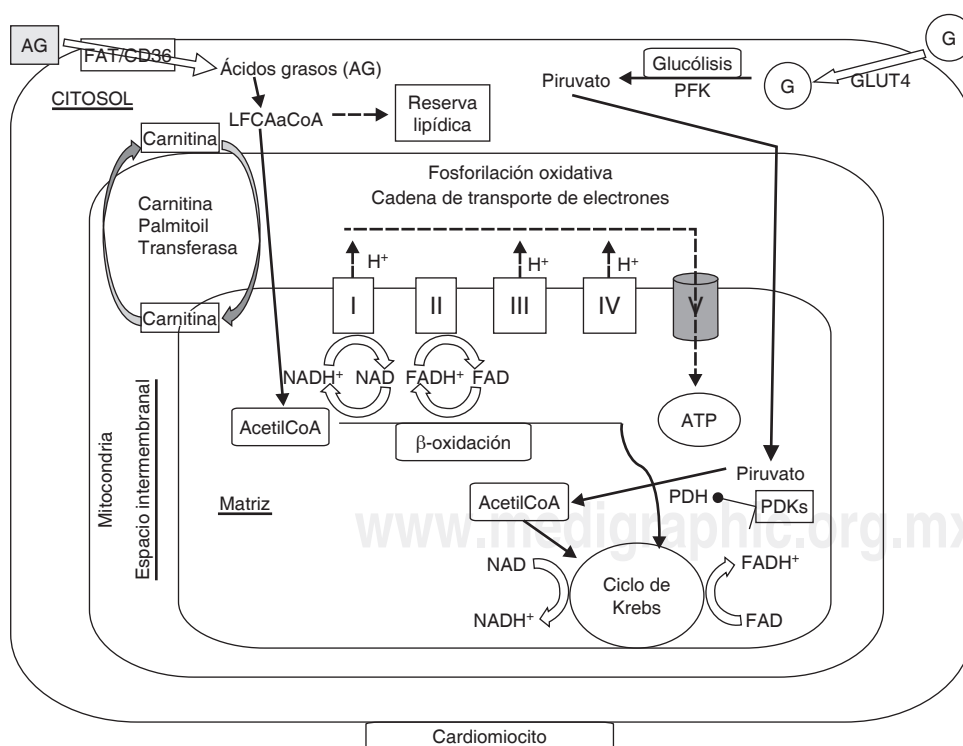


Figura 1. Se muestra el metabolismo oxidativo normal de la célula cardíaca. Se esquematiza la membrana celular, el citosol y la mitocondria; así como los complejos de la cadena respiratoria (I-V) de la membrana interna. G = glucosa; GLUT4 = Transportador de glucosa dependiente de insulina; LCFAAaCoA = Acil-CoenzimaA de cadena larga; FAT/CD36 = Traslocasa de ácidos grasos; PDH = Piruvato deshidrogenasa; PDK = Piruvato deshidrogenasa Cinasas; PFK = Fosfofructocinasa. NAD y NADH = Nicotinamida oxidada y reducida; FAD y FADH = Flavinadenosina oxidada y reducida.

piruvato proveniente de la glucólisis. También estas enzimas PDKs inhiben a la PDH cuando los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos son las combustibles predominantemente utilizados disminuyendo el flujo glucolítico^(33,34).

Energética miocárdica

La AcetilCoA derivada de un diverso número de sustratos, entra al ciclo de Krebs, donde es catabolizada a oxalacetato, generando aún más NADH + H⁺ y FADH₂ (Figura 1). Estos acarreadores de hidrógeno donan electrones a los complejos I y II de la CTE. Los electrones son lanzados a lo largo de la cadena de complejos de la membrana interna mitocondrial con el bombeo concomitante de protones dentro del espacio intermembranar, generando un gradiente electroquímico (Figura 1). El oxígeno es el aceptor de electrones terminal en el complejo IV y en el complejo V (la ATP sintasa) el ATP se sintetiza, facilitado por la reentrada de protones hacia la matriz mitocondrial vía el canal de protones F₀ (Figura 1). La capacidad de producción de ATP por estos procesos y su requerimiento de oxígeno es diferente para los distintos sustratos metabólicos. Los ácidos grasos son los que producen mayor cantidad de ATP por cada carbono de la cadena, pero requieren más oxígeno para lograrlo; además no producen ATP bajo condiciones independientes de oxígeno⁽³⁵⁾.

Disfunción metabólica en el corazón diabético

Influencias sistémicas sobre el corazón diabético

En la diabetes existen diversas condiciones alteradas que componen la diversa gama de manifestaciones de esta enfermedad. En general, los niveles de sustratos y hormonas a los cuales el corazón está expuesto son anormales. Una de las manifestaciones de la resistencia a la insulina es la falla de esta hormona para suprimir a la enzima *lipasa sensible a hormonas* en el tejido adiposo. Esta enzima activada mantiene liberando ácidos grasos de manera continua a la circulación. Además la insulina también falla para suprimir la secreción de VLDL en el hígado, por lo tanto, los niveles de lípidos circulantes están incrementados y exponen el corazón a concentraciones elevadas de ácidos grasos⁽³⁶⁾. Adicionalmente, la composición de los quilomicrones y de las VLDL se encuentra modificada. En el modelo de ratas diabéticas ZDF, las partículas VLDL son más grandes y los quilomicrones circulantes presentan un contenido más alto de apolipoproteínas E, C y A⁽³⁷⁾. De esta manera, el corazón está expuesto a un perfil de lípidos modificado. Este perfil altera la utilización de ácidos grasos por parte del corazón. Por otra parte, los cuerpos cetónicos sanguíneos están incrementados en los pacientes con DM tipo 2, con elevadas concentraciones arteriales de acetoacetato y de β-hidroxibutirato, lo cual correlaciona positivamente con las

concentraciones plasmáticas de glucosa y ácidos grasos^(38,39); además de que el aumento en la concentración de cuerpos cetónicos favorece un estado de acidosis sistémica.

Dependiendo del estado y severidad de la resistencia a la insulina y de la diabetes, el corazón podría estar crónicamente expuesto a concentraciones variantes de insulina y glucosa⁽³⁶⁾. La resistencia a la insulina que se presenta en el hígado y en los tejidos periféricos, particularmente en el músculo esquelético, resulta en hiperglucemia, como una consecuencia de gluconeogénesis incrementada hepática y de una disminución en la captación de glucosa tisular. Por otra parte, la concentración de insulina circulante depende de la severidad de la resistencia a la insulina y de la capacidad de las células β-pancreáticas para aumentar la secreción de esta hormona. De esta manera, las influencias sistémicas alteran la preferencia metabólica y la tasa de utilización de sustratos en el corazón. En un estudio prospectivo de una cohorte de 37,000 mujeres, el índice metabólico basal (IMB) fue un predictor independiente de incidencia de DM tipo 2⁽⁴⁰⁾, resaltando la significancia de la obesidad y adiposidad en la prevalencia de la diabetes^(41,42). El porcentaje de grasa corporal y el IMB correlacionan positivamente con las concentraciones de leptina plasmáticas⁽⁴³⁾, una adipocina que ha sido asociada con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que tiene efectos sobre el metabolismo sistémico y tiene un papel en la diabetes que aún no se ha determinado⁽⁴⁴⁾.

Metabolismo de ácidos grasos en el corazón diabético

Se ha reportado que en la mayoría de pacientes diabéticos y en animales de experimentación, se encuentran aumentadas la captación y el metabolismo cardíaco de ácidos grasos^(30,45-47). Los ácidos grasos plasmáticos elevados incrementan el gradiente de concentración de ácidos grasos a través de la membrana lo que favorece su entrada. Además parece ser que el cardiomiocito tiene la capacidad de adaptarse a un mayor transporte de ácidos grasos, aumentando el número de sus transportadores. En la rata diabética, el corazón tiene incrementado los niveles de proteínas de los transportadores de ácidos grasos FAT/CD36 y FABPpm, incrementando la capacidad total de la captación de estos sustratos⁽⁴⁸⁾. Además los transportadores se distribuyen de manera diferente en estas condiciones de un aumento del transporte, por ejemplo FAT/CD36 y FABPpm llegan a estar permanentemente localizados en el sarcolema^(48,49). Los ácidos grasos elevados intracelularmente incrementan el flujo a través de la ruta metabólica de los ácidos grasos, lo cual, suprime la oxidación de glucosa y su utilización por el corazón. Esta desviación inicial hacia la utilización de ácidos grasos eleva la concentración de los metabolitos derivados de ácidos grasos intracelularmente. Esto constituye una señal para activar al factor de transcripción del *receptor activado por la proliferación del peroxisomas α*

(PPAR α)⁽⁴⁵⁾. La activación del PPAR α transcripcionalmente aumenta la expresión de muchas enzimas del metabolismo de ácidos grasos, incluyendo a la enzima *deshidrogenasa de acilcoenzima A de ácidos grasos de cadena larga y media*, por lo tanto regulando a la alta de manera crónica, la capacidad de utilización de ácidos grasos por el corazón. En el corazón diabético, la acetil CoA es predominantemente generada a partir de ácidos grasos. Además, las elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos en el plasma de los pacientes diabéticos llevan a un aumento de la oxidación cardíaca del acetoacetato y del β -hidroxibutirato que contribuye a la reserva de AcetilCoA que proviene de sustratos que no son carbohidratos. Se ha hipotetizado que el incremento moderado en el metabolismo de los cuerpos cetónicos en la DM tipo 2, podría estar compensando los defectos en la transducción de energía asociados con la resistencia a la insulina^(50,51), sin embargo aún no se conoce con detalle esta relación. En general, podemos decir que el perfil sistémico alterado de lípidos, el gradiente, transporte y utilización de ácidos grasos por el corazón lleva a una disminución en la utilización de carbohidratos por parte del tejido miocárdico.

Metabolismo de glucosa en el corazón diabético

El grado de respuesta a la insulina en los corazones diabéticos tipo 2 es variable dependiendo del grado de severidad de la diabetes. En corazones de ratones diabéticos db/db y pacientes diabéticos, las tasas glicolíticas cardíacas son bajas, sin embargo éstas se incrementan y se normalizan las concentraciones plasmáticas de glucosa después de la estimulación por insulina similar a como se comportan los controles^(46,52). Podemos decir que la insulina induce mayormente la utilización de carbohidratos aunque en estados avanzados de la enfermedad este efecto es menor. Aún no tenemos estudios que nos permitan entender estas diferencias. Sin embargo, en modelos animales de DM tipo 2, se han identificado cambios en la utilización de la glucosa en diversos tejidos. En la mitocondria, la actividad de la PDH es suprimida lo que disminuye la conversión del piruvato a AcetilCoA disminuyendo el flujo glucolítico. Debido a las alteraciones transcripcionales, alostéricas y covalentes de los complejos enzimáticos que se presentan en la DM, la generación aumentada de AcetilCoA derivada de ácidos grasos y de NADH se activa a la PDK4, la cual fosforila y por lo tanto, inactiva, a la PDH, inhibiéndose la utilización de piruvato proveniente de la glucólisis. Además, la PDK4 es transcripcionalmente regulada a la alza tanto en ratones ob/ob como en ratones db/db, como consecuencia de la activación de los PPAR α ⁽⁴⁵⁾. Estos cambios disminuyen la actividad de la PDH cardíaca. La captación de glucosa puede ser regulada a la alza en el corazón del cobayo diabético después de la infusión de dobutamina, y la salida de lactato miocárdico se incrementa significativamente com-

parada con los controles, sugiriendo que, bajo una carga de trabajo incrementada, la actividad de PDH disminuida en el corazón diabético limita la utilización total de glucosa⁽⁵³⁾. El deterioro de la captación de glucosa también es importante en la disminución de la utilización total de este combustible por el corazón diabético. En ratas diabéticas tipo 2, las tasas de captación de glucosa estimuladas por insulina se encuentran disminuidas, y están asociadas con el contenido de GLUT1 y GLUT4^(53,54). En modelos animales con diabetes inducida tanto genéticamente o como por la dieta se encuentra que la fosforilación de tirosina del receptor de insulina (IRS-1) cardíaco, está disminuida, resultando en una disminución del reclutamiento de GLUT4 a la membrana plasmática del cardiomiocito. Con menor número de GLUT4 se genera una marcada disminución de la entrada de glucosa al corazón⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. En humanos, la acumulación de lípidos intracelulares en las células del músculo esquelético correlaciona con una menor utilización de glucosa estimulada por insulina, esta asociación es aún más fuerte que otros factores predisponentes para DM tipo 2, como el índice de masa corporal o el contenido total de grasa corporal, y aún más que aumentos previos de las concentraciones de glucosa sanguínea⁽¹⁷⁾.

En resumen, el corazón diabético es metabólicamente anormal presentando aumento de la oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos; además de una marcada disminución de la utilización de la glucosa. Adicionalmente existen reportes de que la función mitocondrial alterada que lleva a una disminución en la oferta energética para la célula. En la medida que conozcamos a nivel molecular estos cambios estaremos en la posición de diseñar fármacos más selectivos que nos permitan limitar/revertir las alteraciones.

El problema del fenómeno de la memoria metabólica

Recientemente ha tomado fuerza el concepto de memoria metabólica en el curso de la DM como uno de los factores que favorecen la susceptibilidad del paciente diabético para desarrollar ECV. Este concepto propone que la hiperglucemia de larga duración, por un manejo deficiente de la glucemia en los pacientes diabéticos, induce alteraciones permanentes en varios tejidos particularmente a nivel vascular, aun después de que la hiperglucemia se haya normalizado. Por el contrario, está implícito que un buen control de la glucosa sanguínea sobre todo en etapas tempranas, trae consigo beneficios duraderos. Se sabe en la actualidad que incluso unos cuantos años de buen control glicémico del paciente con DM pueden traer beneficios duraderos en la salud. Uno de los estudios pioneros sobre el concepto de memoria metabólica fue el estudio DCCT publicado en 1993⁽⁵⁷⁾ que fue realizado con 1,441 pacientes con DM tipo 1. Estos pacientes fueron aleatoriamente elegidos para recibir terapia convencional o terapia intensiva con insulina (TII). Los pacientes de ambos

grupos fueron representados en ambos tratamientos con la finalidad de determinar si el control estricto de la glucemia mediante la TII podría prevenir la retinopatía o afectar la progresión de la retinopatía moderada. Se estudiaron también los efectos sobre parámetros renales, neurológicos, cardiovasculares y neuropsicológicos, así como cualquier efecto adverso. El DCCT demostró contundentemente que, en pacientes con DM tipo 1, la TII retarda el inicio (prevención primaria) y enlentece la progresión (prevención secundaria) de la retinopatía asociada a la DM; además de disminuir otras complicaciones asociadas a la microvasculatura como la nefropatía y la neuropatía. El estudio subsecuente al DCCT se presentó durante la celebración de la Reunión Anual de la Asociación Americana de Diabetes en el año 2005 en San Diego, CA. En este estudio se presentaron los datos del seguimiento del estado del corazón de los mismos pacientes con DM tipo 1 del estudio CDT⁽⁵⁸⁾. Este estudio llamado EDIC (por las iniciales en inglés Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) demostró que el grado de control metabólico fue fundamental para prevenir la enfermedad coronaria. El estudio EDIC demostró claramente que manteniendo un buen control metabólico se puede reducir el riesgo de sufrir ECV en los pacientes con DM tipo 1 hasta en un 57%. Este estudio epidemiológico, aleatorizado y prospectivo a gran escala estableció que el control estricto de la glucemia establecido en etapas tempranas de la enfermedad reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto micro como macrovasculares. Al finalizar el DCCT, los pacientes eran todavía bastante jóvenes (edad media al acabar el estudio 27 años) para demostrar enfermedades de los grandes vasos y por eso no se pudo observar reducción de las enfermedades cardiovasculares, pero sin embargo el EDIC demuestra con bastante evidencia que el estricto control de la glucemia tiene no sólo beneficio en cuanto a la reducción de las complicaciones microvasculares, sino que a más largo plazo se demuestra beneficioso en las enfermedades de grandes vasos o complicaciones macroangiopáticas.

Estos dos estudios apoyan la influencia a largo plazo del control metabólico temprano sobre los eventos clínicos adversos. En particular el estudio EDIC demostró que un buen control de la glucemia –reflejado por el mantenimiento de la hemoglobina glucosilada (A1c) menor a 7% durante 6 años y medio– llevó a una reducción del 57% en todos los tipos de IAM, mortales o no, además de que los pacientes presentaron una disminución en la aparición de accidentes vasculares cerebrales, comparándolos con los que tuvieron una A1c cercana al 9% durante el mismo lapso de tiempo. Las diferencias en los desenlaces adversos se cuantificaron en los siguientes años al estudio, aun cuando las hemoglobinas glucosiladas de ambos grupos prácticamente se igualaron. Estos resultados son otra forma de ver la presencia del fenómeno de memoria metabólica.

No se conoce el período de tiempo en el cual se mantengan los beneficios después de un período de buen control de la glucemia, pero sí es muy claro que las personas que padecen DM deben beneficiarse si mantienen sus niveles de A1c menores a 7% el mayor tiempo posible.

A pesar de que los hallazgos de los estudios DCCT y EDIC se refieren a pacientes con diabetes tipo 1 es muy posible que también ocurra lo mismo con los pacientes con diabetes tipo 2. Sería muy importante determinarlo ya que sabemos que el riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2 está aumentado hasta 4 veces con respecto a los pacientes no diabéticos y que incluso este riesgo cardiovascular se encuentra aumentado años antes de que la diabetes sea diagnosticada.

Mecanismos posibles de la memoria metabólica

Los mecanismos propuestos de las alteraciones que caracterizan a este proceso son principalmente dos: la glicosilación no enzimática de proteínas y de lípidos celulares (la unión covalente de una o más moléculas de glucosa a estos sustratos); y el exceso de producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, en particular las originadas a nivel de las proteínas mitocondriales glicosiladas (Figura 2). Estos mecanismos propuestos como principales quizás se encuentren actuando en concierto un mecanismo con otro para mantener la señalización que da lugar al estrés metabólico crónico de esta condición.

El estrés oxidativo incrementado en los diabéticos

De los mecanismos subyacentes al proceso de la memoria metabólica debemos resaltar la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). Estas moléculas son radicales libres altamente reactivos y potencialmente dañinos si no son neutralizados rápidamente por los mecanismos antioxidantes endógenos. Las EROs se han perfilado como uno de los mecanismos que imparten mayor vulnerabilidad al paciente diabético para desarrollar ECV, en particular la EAC.

La hiperglucemia *per se* parece promover un desbalance entre la generación y eliminación de EROs aumentando la producción de éstos y llevando a un estado de mayor estrés oxidativo en los pacientes diabéticos (Figura 2). Este estado podría producirse por una variedad de mecanismos, como la producción excesiva de estos radicales libres a partir de la autooxidación de la glucosa (la cual incrementa sus niveles por disminución en su utilización), la glicosilación de proteínas y la glicosilación de enzimas antioxidantes (por exposición crónica a hiperglucemia), lo que limita su capacidad de detoxificar EROs. Estos cambios podrían resultar en daño a organelos y membranas celulares, los cuales podrían manifestarse como complicaciones diabéticas⁽⁵⁹⁾.

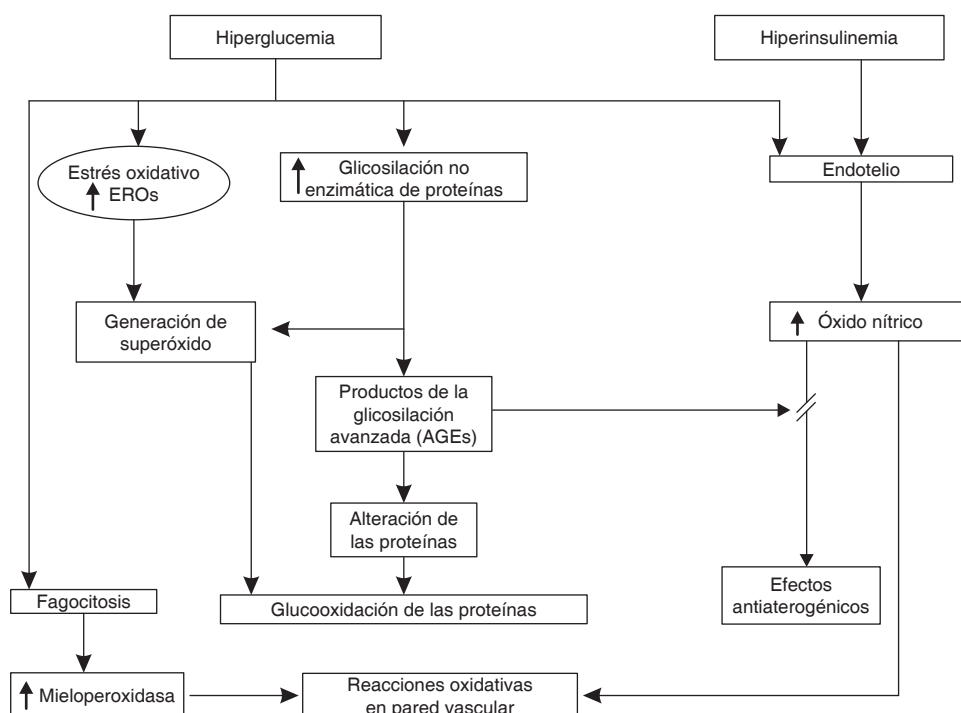


Figura 2. Mecanismos de estrés oxidativo y productos avanzados de glicosilación que se presentan en la memoria metabólica. EROs = Especies reactivas de oxígeno.

Ha sido demostrado que el estrés oxidativo juega un papel muy importante en el desarrollo y progresión de la remodelación miocárdica en los pacientes con diabetes⁽⁶⁰⁾. Estudios sobre la lesión de ischemia y reperfusión miocárdica han demostrado el valor terapéutico de los eliminadores de radicales libres de oxígeno. Entre ellos, extractos antioxidantes de una variedad de plantas y de polifenoles provenientes de algunos alimentos y del vino, así como de la vitamina E, vitamina C y los β -carotenos⁽⁶¹⁾. Se ha demostrado una asociación entre la cantidad de especies reactivas y la disminución de las alteraciones/lesiones miocárdicas.

El diagnóstico en los primeros años de la enfermedad permite que las intervenciones en el paciente, particularmente un buen control de la glucosa y cambios en el estilo de vida, tengan un impacto positivo en el proceso de memoria metabólica, es decir que la intervención temprana evitaría la formación de proteínas glicosiladas y particularmente de EROs que tienden a perpetuar el daño vascular.

Glicosilación no enzimática de proteínas

El segundo mecanismo de la memoria metabólica, la formación de productos avanzados de glicosilación de proteínas (AGEs) por sus siglas en inglés, está íntimamente relacionado con el primero. La acumulación de AGEs se lleva a cabo lentamente en el curso de la enfermedad. Los AGEs se forman durante los períodos de hiperglucemia y persisten por muchos años. Estos compuestos están formados de un

grupo heterogéneo de entidades químicas que se forman como resultado de reacciones no enzimáticas de la glucosa con proteínas celulares, con lípidos y ácidos nucleicos. El papel de los AGEs en la progresión y complicaciones de la diabetes se ha estudiado exhaustivamente en los últimos años. Los AGEs actúan directamente para inducir entrecruzamiento («cross-linking») de proteínas generando complejos estables con función alterada. La reacción no enzimática de glicosilación se da principalmente en proteínas de larga duración (bajo recambio) como la colágena, promoviendo la rigidez vascular, y alterando la estructura y función vascular, alteración típica de la DM. El aumento en los niveles de estos productos también se ha correlacionado con la migración transendotelial de monocitos, la producción alterada de factores de crecimiento, el depósito de sustancias aterogénicas por uniones covalentes al endotelio y la formación de productos oxidativos⁽⁶²⁾. En particular, la glicosilación de lipoproteínas puede hacer que éstas sean más aterogénicas y favorecer la internalización endotelial de las LDL por los macrófagos, por otro lado puede reducir la unión de las HDL a su receptor y disminuir la eficacia de estas lipoproteínas⁽⁶²⁾. Los AGEs interactúan también con ciertos receptores para inducir señalización intracelular que lleva a estrés oxidativo y elaboración de citocinas proinflamatorias y aterogénicas clave⁽⁶³⁾. La modificación por los AGEs de las proteínas mitocondriales podría ser irreversible y podría resultar en la declinación de la función mitocondrial con formación excesiva de especies reactivas que agravarían la situación⁽⁶⁴⁾.

La idea de la memoria metabólica sugiere la necesidad de establecer un tratamiento agresivo tempranamente dirigido a «normalizar» la glucemia y en general, a corregir el control metabólico; además de utilizar agentes que reduzcan las especies reactivas celulares y la glicosilación, a fin de minimizar las complicaciones diabéticas a largo plazo.

MECANISMO DE DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Durante un IAM, el aporte sanguíneo al corazón se disminuye lo que implica una caída en el aporte de oxígeno y nutrientes a la región isquémica. La reperfusión del miocardio isquémico es necesaria para evitar mayor daño y restaurar la fisiología normal del corazón. Sin embargo, la reperfusión abrupta del miocardio isquémico se realiza con cierto grado de riesgo, ya que llega a producir daño aumentado del miocardio; a este fenómeno se le conoce como daño por isquemia reperfusión (I/R)⁽⁶⁵⁾. Dentro de las estrategias de cardioprotección, uno de los principales abordajes es el preconditionamiento de isquemia (PCI). El PCI es el mecanismo por el cual breves períodos de isquemia subletal hacen al corazón más resistente a períodos subsecuentes de isquemia más prolongada. En general, se sabe que los episodios isquémicos pasajeros tienen un efecto protector contra la isquemia miocárdica subsecuente. El PCI fue descrito desde 1986, por Murry et al.⁽⁶⁶⁾ quien lo caracterizó en perros sometidos a isquemia cardíaca y demostró la protección que impartía este procedimiento ya que los perros presentaron una menor área de infarto que el grupo control. Desde entonces las investigaciones sobre este fenómeno han sido numerosas buscando su aplicación en los humanos. A través de las últimas dos décadas, se ha refrendado al PCI como una respuesta rápida y adaptativa, a una isquemia breve, que retarda la tasa de muerte celular durante un período posterior de isquemia prolongada. Los estudios sobre los mecanismos de este fenómeno han permitido afirmar que el PCI es un proceso complejo y multifactorial que posee un potencial muy grande para su explotación terapéutica. En relación a esto, se ha observado que en pacientes con angina de pecho que llegan a sufrir un IAM, el tamaño del infarto es menor que en pacientes que no presentan esta condición, además de que se mejora la función ventricular izquierda más rápidamente y se logra una mayor sobrevivencia después de un evento isquémico agudo^(67,68). Además del desarrollo de circulación colateral en estos pacientes, queda la posibilidad de que se presente también el fenómeno del PCI, aunque es difícil de demostrarlo en un escenario de este tipo. Se ha observado que tan sólo una breve oclusión previa a un período mayor de isquemia puede preconditionar al corazón. En el modelo canino, una única y breve oclusión durante un período de 90 a 150 s parece ser suficiente para lograr la cardioprotección; en el ser humano hay evidencias de que un inflado de 90 s durante una angioplastia produce cardioprotección⁽⁶⁹⁾.

En el estudio de los mecanismos del PCI, se ha descrito que la activación de la cascada de cinasas de sobrevida (Reperfusion Injury Salvage Kinase, RISK)⁽⁷⁰⁾ en el momento de la reperfusión, confieren un efecto cardioprotector potente contra la lesión de I/R miocárdica. Existen evidencias que sugieren que el fenómeno de la cardioprotección tanto por PCI y como por el recientemente descrito poscondicionamiento de isquemia, ejercen su efecto cardioprotector a través de reclutar estas vías de salvamento RISK⁽⁷⁰⁾ en el momento de la reperfusión y que la protección es mediada a través de la inhibición de la apertura de los *poros de transición de la permeabilidad de la membrana mitocondrial* (mPTP)⁽⁷¹⁾. Lo que hace de esta vía un área de estudio central en el entendimiento del PCI⁽⁷⁰⁾. El PCI se puede inducir por diversos fármacos incluyendo a los anestésicos⁽⁷²⁾. Algunos estudios experimentales y clínicos han reportado que el PCI se pierde en presencia de DM^(73,74). La inhibición de este mecanismo cardioprotector puede ser responsable de los malos resultados que se observan en los pacientes diabéticos que sufren un IAM o bien los resultados adversos que se observan en el perioperatorio.

El efecto cardioprotector del PCI se atenúa en caso de DM

La sensibilidad al miocardio a la isquemia está aumentada en caso de DM. De igual manera el nivel de protección que se alcanza con el PCI se encuentra atenuado en caso de DM^(74,75). El mecanismo de atenuación del efecto cardioprotector del PCI en presencia de esta enfermedad no está bien entendido, sin embargo pueden estar involucrados diversos mecanismos que revisaremos a continuación.

En la gran mayoría de estudios en animales, el corazón diabético tiene una tolerancia disminuida a la anoxia, hipoxia o isquemia⁽⁷⁶⁾. Tosaki et al⁽⁷⁷⁾ han demostrado que en el corazón de rata diabética producida con estreptozotocina, no se logra la cardioprotección. Estudios en animales han demostrado que el PCI no protege al corazón de animales independientemente de que sean obesos o no pero que presentan diabetes tipo 2. La DM es capaz de bloquear las dos fases del PCI, es decir tanto la fase temprana que se da en las primeras 2-4 horas llamada primera ventana⁽⁷⁷⁾, como la fase tardía que se da 24 horas después de un evento isquémico miocárdico, llamada segunda ventana⁽⁷⁸⁾. En pacientes diabéticos también existen evidencias de un bloqueo clínicamente relevante del PCI^(79,80).

En humanos se ha observado que el tamaño del infarto está directamente relacionado con las concentraciones de glucosa en sangre en los diabéticos y que esta relación es inhibida por concentraciones del anestésico inhalado isoflurano, uno de los ejemplos mejor estudiados de PCI inducido por anestésicos⁽⁷²⁾. Los resultados descritos en este caso indican que la glucosa en sangre y las concentraciones de isoflurano al final de la espiración, son importantes determinantes del

tamaño del infarto durante el PCI inducido por anestésicos. Esto demuestra que el PCI inducido por estos fármacos, es bloqueado por la hiperglucemia y por la DM^(81,82). Es probable que la DM interfiera con las vías bioquímicas responsables de la cardioprotección ya que en los pacientes diabéticos la ECV es la principal causa de muerte.

Por otra parte, aproximadamente el 30% de los pacientes que se operan de cirugía cardíaca presentan DM, de manera que potencialmente deberíamos esperar que la cardioprotección, ya sea con el pre o el postcondicionamiento del miocardio, pudiera estar alterada por los niveles altos de glucosa en sangre o por el tratamiento⁽⁸³⁾. En cuanto al tratamiento se debe considerar si se están usando sulfonilureas cuyo efecto es bloquear a los canales de potasio dependientes de ATP (KATP). Los canales KATP de las células β del páncreas son esenciales para la regulación de la secreción de insulina⁽⁸⁴⁾, sin embargo, también existen en el sistema cardiovascular, donde ellos juegan un papel importante en el PCI. Así, el bloqueo no selectivo de estos canales (como por ejemplo con la glibenclamida) podría empeorar la isquemia miocárdica al evitar el PCI⁽⁸³⁾.

Los canales KATP se encuentran en las membranas celulares en forma de un complejo canal/receptor (Kir6/SUR) donde el canal es la proteína Kir 6.0 y el receptor, la proteína SUR, la cual es ocupada por las sulfonilureas (SU) y este evento lleva al cierre del canal que a su vez induce la liberación de insulina de la célula β (Figura 3). La respuesta diferente de los canales KATP a las SU está determinada por las afinidades de las isoformas de los SUR, ya que múltiples regiones de ellos contribuyen al acoplamiento en el sitio que ocupa el antagonista de los canales KATP⁽⁸⁵⁾. La glimepirida, una

SU de segunda generación, diferente a la glibenclamida en sus propiedades para unirse al receptor⁽⁸⁶⁾. La glimepirida se une poco al canal KATP de la membrana del cardiomiocito y presenta mayor afinidad por el canal KATP de las células β . La administración aguda o el uso a largo plazo de las SU inespecíficas pueden inhibir la respuesta al PCI en humanos. El bloqueo de los canales KATP miocárdicos con glibenclamida a dosis terapéuticas se asocia con una alteración significativa de la cardioprotección y por lo tanto contribuye al aumento en la mortalidad⁽⁸³⁾. A diferencia de la glibenclamida, el glimepiride no bloquea los canales KATP mitocondriales por la unión más selectiva con los receptores SUR pancreáticos⁽⁸⁵⁾. Estos efectos son consistentes con el uso más seguro del glimepiride en los pacientes diabéticos tipo 2⁽⁸⁶⁾. Estos datos son especialmente importantes en los pacientes diabéticos de edad avanzada en los que la activación de los canales KATP se encuentra atenuada⁽⁸⁷⁾.

Efecto de la hiperglucemia sobre la función cardiovascular

Se ha sugerido que la glucosa es una molécula potencialmente tóxica que podría tener efectos deletéreos si su concentración no se regula estrechamente. La hiperglucemia deteriora las respuestas regulatorias de la microcirculación coronaria a la isquemia, reduce la disponibilidad de óxido nítrico, atenúa las respuestas vasculares dependientes de endotelio y aumenta la producción de radicales libres derivados de oxígeno. Mazumder et al⁽⁸⁸⁾, usando un modelo murino intacto (ob/ob) de DM tipo2, demostraron alteraciones de la contractilidad cardíaca en asociación con disminución y prolongación en la entrada de calcio en preparaciones de corazón aislado en

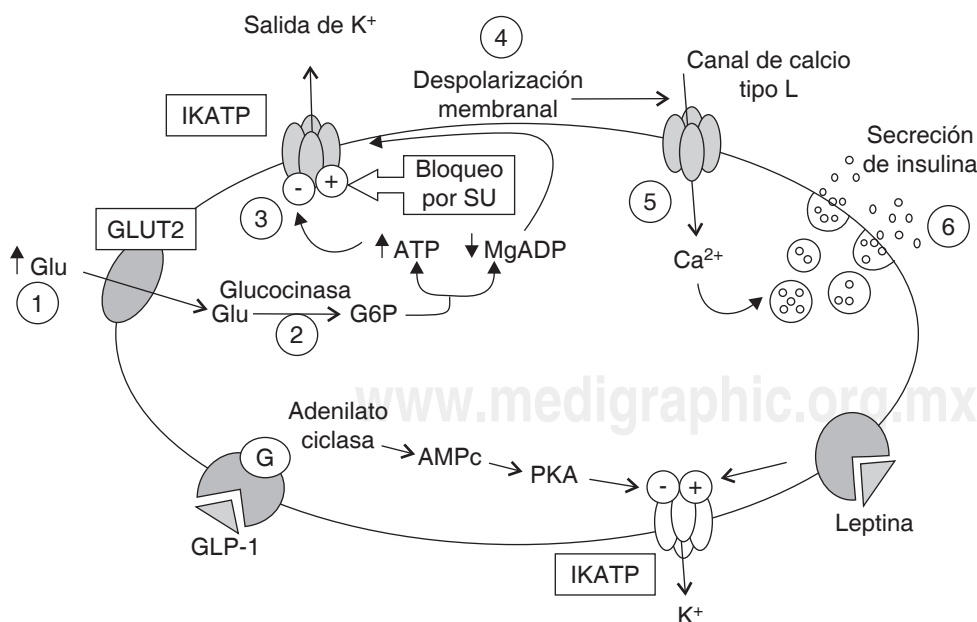


Figura 3. Mecanismo de liberación de insulina por las células β pancreáticas. Papel de los canales KATP y de las sulfonilureas (SU). ATP = Adenosin trifosfato; MgADP = Adenosin difosfato Magnesio; Glu = Glucosa; G6P = Glucosa 6 fosfato; GLP-1 = Péptido similar al glucagón-1; PKA = proteincinasa A; AMPc = Adenosin monofosfato cíclico.

los que la concentración de glucosa en plasma fue de 27 mM. Lo más importante de los hallazgos son las alteraciones en la relajación diastólica y anomalías en el llenado. Aunado a su acción deletérea sobre la contracción cardíaca, el efecto cardioprotector del PCI se suprime en condiciones de hiperglucemia aguda y crónica. La hiperglucemia aguda se ha observado que previene la cardioprotección en perros⁽⁸⁴⁾. Además, el efecto limitante del tamaño del infarto del PCI está abolido en los modelos caninos de DM, lo que confirma el efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre el PCI⁽⁸⁵⁾. Recientemente, ha sido demostrado que el PCI es incapaz de disminuir las arritmias inducidas por la reperfusión en los corazones de ratas diabéticas tipo 2, sujetas a isquemia y reperfusión⁽⁸⁶⁾. También, el PCI falla en producir cardioprotección en corazones de ovejas diabéticas y se sugiere que la falta de insulina induce disfunción de los canales KATP en la mitocondria y esto puede ser responsable de la inhibición de la cardioprotección⁽⁸⁷⁾. Otros estudios han demostrado que la hiperglucemia reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico, aumentando la generación de EROs, atenuando la respuesta vascular dependiente del endotelio⁽⁸⁹⁾, todos estos efectos en conjunto se sugiere que son los responsables de disminuir el efecto cardioprotector en condiciones de hiperglucemia.

Posibles mecanismos de inhibición de la cardioprotección por la diabetes

El mecanismo por el cual la diabetes inhibe la cardioprotección no está claramente definido, una causa podría ser la hiperglucemia *per se*. Sin embargo, podemos hablar de una miríada de mecanismos. Uno de ellos pueden ser las proteínas que modulan la compleja función mitocondrial, ya que se ha visto que la reversión de la producción de *superóxido*, un potente agente oxidante, generado por la mitocondria y que sería un reflejo del grado de estrés oxidativo mitocondrial, reduce las múltiples características patológicas de la diabetes⁽⁸⁸⁾. La eliminación de los radicales libres del oxígeno producido por la hiperglucemia puede también revertir la reducción del estrés de rozamiento («shear stress») inducido por el aumento en los niveles de glucosa⁽⁹⁰⁾. Por lo tanto, es posible que ocurran cambios en la señal miocárdica durante la diabetes y la hiperglucemia que afectan a la mitocondria. Los dos sitios de acción muy importantes en la mitocondria durante la cardioprotección incluyen: los mPTP y los canales KATP. Ambos sitios interactúan con la enzima multifuncional *glucógeno sintasa cinasa* β (GSK β) que es esencial para la cardioprotección en el momento de la reperfusión ya que esta enzima es una forma de protección celular contra los radicales libres⁽⁷¹⁾. La diabetes altera la señal de la insulina y disminuye la capacidad de la insulina para fosforilar y por lo tanto inactiva a la GSK β en corazones de rata⁽⁹¹⁾. La GSK β es un punto de convergencia pivote de múltiples vías celulares

incluyendo la *tirosina cinasa*, la *cinasa activada por janus* (JAK), la *fosfatidilinositol 3 cinasa* (PI3K) y los canales KATP⁽⁷¹⁾. Además la cardioprotección producida por morfina se anula en las ratas diabéticas con alteraciones en las vías que inhiben a la GSK β ⁽⁹²⁾. Modelos experimentales sugieren que el estado patológico de diabetes se relaciona con expresión elevada de GSK β tanto en humanos como en animales. Por ejemplo, en un estudio, donde se tomaron biopsias musculares de pacientes diabéticos y no diabéticos, se observa una actividad elevada de GSK β en diabéticos tipo 2 comparados con los no diabéticos⁽⁶⁴⁾. La inhibición farmacológica de la GSK β con SB16763 (0.6 mg/kilo) 5 minutos antes de la reperfusión puede ser una estrategia terapéutica novedosa para disminuir el tamaño del infarto en pacientes diabéticos cuando se administra al inicio de la reperfusión. Aunque en este último ejemplo se estaría utilizando una estrategia de postcondicionamiento, resalta la participación de la GSK β como inductora del daño oxidativo, lo cual debe considerarse para diseñar estrategias de PCI farmacológico⁽⁶⁴⁾.

ESTRATEGIAS PARA PROTEGER EL CORAZÓN DIABÉTICO

En cuanto a las estrategias terapéuticas ha resultado eficaz en el manejo adecuado de estos pacientes, el cambio en el estilo de vida, el cuidado de la dieta, las terapias antihipertensivas, hipolipemiantes, los fármacos antiagregantes plaquetarios, la utilización de β -bloqueadores y de fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona. Por otra parte, se recomienda un reconocimiento temprano de la enfermedad coronaria en pacientes con DM a fin de implementar una pronta y adecuada terapia que permita mejorar el pronóstico.

Ejercicio físico

Una de las primeras indicaciones es el ejercicio físico regular después de una buena evaluación del riesgo. Se puede conseguir cardioprotección mediante el ejercicio físico, ya que actúa sinérgicamente al mejorar otros factores de riesgo, además de los efectos directos que tiene sobre el miocardio, resultando en una cardioprotección mayor contra el daño por isquemia-reperfusión. El ejercicio mejora el metabolismo de la glucosa a varios niveles: páncreas, músculo esquelético y tejido graso; ayuda a controlar el peso corporal, los niveles de glucosa, la presión arterial, los niveles de colesterol, entre otros⁽¹⁰³⁾. El mecanismo de estos efectos cardioprotectores podrían incluir el desarrollo de arterias coronarias colaterales, inducción de proteínas de choque térmico miocárdicas y mayor capacidad antioxidante cardíaca, sin embargo aún no se conoce a nivel molecular todos los efectos que puede tener el ejercicio.

Fármacos hipoglucemiantes

Cardioprotección con metformina

La metformina es uno de los agentes hipoglucemiantes más usados para el tratamiento de la DM tipo 2. Sus efectos principales en términos de la glucosa sanguínea son mediados a través de una reducción de la producción de glucosa hepática y un incremento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina. Los efectos terapéuticos de la metformina, sin embargo, no se limitan sólo a su habilidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además presentan actividad sobre el sistema vascular. Estudios clínicos a gran escala han reportado que la metformina mejora la función vascular, disminuye la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares de la DM tipo 2, por mecanismos que no pueden ser atribuidos totalmente a su efecto hipoglucemiante.

Estudios recientes sugieren que los efectos pleiotrópicos de la metformina tal vez se encuentren mediados por la activación, de la *adenina monofosfato cinasa* (AMPK), una proteína cinasa que se activa en respuesta a alteraciones en los niveles de energía celular. Esta activación es mediada por un aumento de la conversión de AMP a ATP a través de mecanismos que incluyen la regulación alostérica de subunidades de AMPK. Los activadores metabólicos de la AMPK incluyen a la isquemia, el estrés oxidativo, el ejercicio y la privación de glucosa. Cuando se activa, el AMPK estimula la oxidación de ácidos grasos, promueve el transporte de glucosa, acelera la glucólisis e inhibe la síntesis de triglicéridos y proteínas. Adicionalmente la activación de la AMPK se ha observado que incrementa la fosforilación y la actividad de la *sinetasa de óxido nítrico* endotelial (eNOS). Investigaciones que han utilizado modelos aislados de corazones perfundidos han reportado que la metformina a las concentraciones tradicionales para disminuir la glucosa sanguínea, proporciona cardioprotección a los pacientes diabéticos contra el incremento de la precarga y en corazones no diabéticos, contra la isquemia. Sin embargo, aún permanecen preguntas abiertas con respecto a los mecanismos protectores de la metformina. En un estudio reciente, se utilizaron ratas diabéticas y no diabéticas a las cuales se les sometió a un período de isquemia por 30 minutos seguido de 2 horas de perfusión, previamente se les administró 125 ug/kg de metformina o un vehículo salino. La administración de metformina antes de la isquemia o de la perfusión disminuyó el daño miocárdico en ambos tipos de ratas, además de que no alteró de forma importante los niveles de glucosa sanguínea. Durante la perfusión temprana, el tratamiento con metformina aumentó la activación de la AMPK e incrementó significativamente la fosforilación del óxido nítrico endotelial. Estos resultados indican que la activación de la AMPK miocárdica por la metformina pone en marcha diversos procesos que producen la cardioprotección⁽⁹⁴⁾.

Fármacos cardiovasculares

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAII)

La activación del sistema renina-angiotensina y el aumento subsecuente de los niveles de angiotensina II (Ang II) y aldosterona contribuyen a los cambios de la vía de señalización de la insulina y promueve la formación de EROs, lo que produce disfunción endotelial a largo plazo⁽⁹⁵⁾. Varios estudios han demostrado que el bloqueo de la Ang II disminuye significativamente los niveles de mediadores proinflamatorios y productos del estrés oxidativo en diferentes modelos de inflamación. La administración de Cardesartán intraperitoneal previene la microangiopatía y preserva la función diastólica en las ratas diabéticas⁽⁹⁶⁾, y también disminuyó los niveles de citocinas inflamatorias IL-1 y IL-6. Recientemente se ha reportado que los bloqueadores del receptor a Ang II (BRAII), disminuyen la remodelación del ventrículo izquierdo inducida por hipoxia, parcialmente al inhibir el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y la metaloproteína 9, en ratas diabéticas. Así, los BRAII pueden producir cardioprotección efectiva aun en condiciones de hipoxia en pacientes diabéticos. Otros estudios han demostrado que también disminuye la frecuencia de fibrilación auricular y accidente cerebral vascular^(97,98).

Terapia con estatinas

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que las estatinas son efectivas en términos de prevención de eventos cardiovasculares. Se ha propuesto que estos efectos benéficos pudieran no sólo ser debidos a un perfil mejorado de lípidos, sino también a acciones directas sobre la pared vascular⁽⁹⁹⁾. Además de sus posibles efectos protectores vasculares directos, varias líneas de evidencia experimental apoyan la idea de que las estatinas tienen efectos cardioprotectores contra el daño por I/R. Este efecto parece deberse principalmente a la activación y regulación a la alza de eNOS. Sus efectos vasculares incluyen disminución de los niveles de colesterol, estabilización de la placa aterosclerótica, disminuyen la inflamación y la trombosis⁽¹⁰⁰⁾. En modelos animales, las estatinas han demostrado que atenúan el estrés oxidativo, previenen la progresión de la hipertrofia cardíaca y mejoran la función ventricular izquierda, disminuyen la frecuencia de fibrilación auricular, todas estas acciones son benéficas en los pacientes con DM, y producen cardioprotección⁽¹⁰⁰⁾.

CONCLUSIONES

En años recientes, se ha incrementado la importancia de la diabetes como un factor de riesgo cardiovascular. El meta-

bolismo cardíaco en pacientes diabéticos está significativamente alterado, debido a diversos factores que llevan a una importante disminución en los mecanismos que protegen al corazón. Durante el PCI se observa una inhibición de la cardioprotección en condiciones de DM. A fin de resolver esta situación, se ha dado un mayor énfasis en optimizar el tratamiento de la DM, predominantemente utilizando insulina

y fármacos hipoglucemiantes orales cardioprotectores, así como estrategias terapéuticas antiisquémicas. En el futuro cercano, el conocimiento detallado de los mecanismos moleculares obtenidos por la investigación básica, podrán ofrecer a los pacientes diabéticos un mejoramiento significativo en la cardioprotección, que disminuirá la morbilidad y la mortalidad asociadas a la DM tipo 2.

REFERENCIAS

1. Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC. Epidemiology of diabetic heart. *Coronary Artery Disease* 2005;16:S3-S10.
2. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JD, Haffner SM, et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005;111:3489-93.
3. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901-2907.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular diseases: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
6. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
7. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
8. Lago RM, Nesto RW. Type 2 diabetes and coronary heart disease: focus on myocardial infarction. *Curr Diab Rep* 2009;9:73-78.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-126.
10. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89.
11. Stone PH, Muller JE, Hartwell T. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:49-57.
12. Kluber W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* 1996;75:330-333.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
14. Kennell WB. Role of diabetes in cardiac disease: conclusion from population studies. In: Zonaraich S, editor. *Diabetes and the Heart*. Springfield, Illinois: Thomas Publishers, 1979:97-112.
15. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, et al. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:2231-2239.
16. Schnell O, Doering W, et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2004;27:455-460.
17. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
18. Taegtmeyer H, Golfman L, Sharma S, Razeghi P, van Arsdall M. Linking gene expression to function: metabolic flexibility in the normal and diseased heart. *Ann NY Acad Sci* 2004;1015:202-213.
19. Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:289-329.
20. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
21. Bing RJ, Siegel A, Ungar I, Gilbert M. Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. *Am J Med* 1954;16:504-515.
22. Van der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, Reneman RS. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992;72:881-940.
23. Hauton D, Bennett MJ, Evans RD. Utilization of triacylglycerol and non-esterified fatty acid by the working rat heart: myocardial lipid substrate preference. *Biochim Biophys Acta* 2001;1533:99-109.
24. Niu YG, Hauton D, Evans RD. Utilization of triacylglycerol-rich lipoproteins by the working rat heart: routes of uptake and metabolic fates. *J Physiol* 2004;558:225-237.
25. Augustus AS, Kako Y, Yagyu H, Goldberg IJ. Routes of FA delivery to cardiac muscle: modulation of lipoprotein lipolysis alters uptake of TG-derived FA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E331-339.
26. Luiken JJ, Koonen DP, Willems J, Zorzano A, Becker C, Fischer Y, et al. Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FA/CD36. *Diabetes* 2002;51:3113-3119.
27. Luiken JJ, Coort SL, Willems J, Coumans WA, Bonen A, van der Vusse GJ, et al. Contraction-induced fatty acid translocase/CD36 translocation in rat cardiac myocytes is mediated through AMP-activated protein kinase signaling. *Diabetes* 2003;52:1627-1634.
28. Shepherd D, Yates DW, Garland PB. The rate-limiting step in the oxidation of palmitate or palmitoyl-coenzyme A by rat-liver mitochondria. *Biochem J* 1966;98:3c-4c.
29. Stanley WC, Meadow SR, Kivilo KM, Roth BA, Lopaschuk GD. Beta-hydroxybutyrate inhibits myocardial fatty acids oxidation *in vivo* independent of changes in malonyl-CoA content. *Am J Physiol -heart circ physiol* 2003;285:H1626-H1631.
30. Hasselbaink DM, Glatz JF, Luiken JJ, Roemen TH, Van der Vusse GJ. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rat. *Biochem J* 2003;371:753-60.
31. Pelletier A, Coderre L. Ketone bodies alter dinitrophenol induced glucose uptake through AMPK inhibition and oxidative stress generation in adult cardiomyocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1325-1332.
32. Garland PB, Randle PJ, Newsholme EA. Citrate as an intermediary in the inhibition of phosphofructokinase in rat heart muscle by fatty acids, ketone bodies, pyruvate, diabetes, and starvation. *Nature* 1963;200:169-70.

33. Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J* 1998;329:191–6.
34. Kerbey AL, Randle PJ, Cooper RH, Whitehouse S, Pask HT, Denton RM. Regulation of pyruvate dehydrogenase in rat heart. Mechanism of regulation of proportions of dephosphorylated and phosphorylated enzyme by oxidation of fatty acids and ketone bodies and of effects of diabetes: role of coenzyme A, acetyl-coenzyme A and reduced and oxidized nicotinamide-adenine dinucleotide. *Biochem J* 1976;154:327–48.
35. Opie LH. Heart physiology: from cell to circulation. 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins; 2004.
36. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988;37:1020–4.
37. Niu YG, Evans RD. Myocardial metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *J Physiol* 2009;587:3301–15.
38. Avogaro A, Crepaldi C, Miola M, Maran A, Pengo V, Tiengo A, et al. High blood ketone body concentration in type 2 non-insulin dependent diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 1996;19:99–105.
39. Avogaro A, Nosadini R, Doria A, Fioretto P, Velussi M, Vigorito C, et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol* 1990;258:E606–18.
40. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188–94.
41. Wilding JP. The importance of free fatty acids in the development of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:934–45.
42. Venables MC, Jeukendrup AE. Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:S18–23.
43. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155–61.
44. Al-Daghri N, Bartlett WA, Jones AF, Kumar S. Role of leptin in glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:147–55.
45. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, Chakrabarti G, Roberts MW, Yun UJ, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 2005;146:5341–9.
46. Hafstad AD, Solevag GH, Severson DL, Larsen TS, Aasum E. Perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice show metabolic responsiveness to insulin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H1763–9.
47. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191–6.
48. Luiken JJ, Arumugam Y, Bell RC, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, et al. Changes in fatty acid transport and transporters are related to the severity of insulin deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E612–21.
49. Carley AN, Atkinson LL, Bonen A, Harper ME, Kunnathu S, Lopaschuk GD, et al. Mechanisms responsible for enhanced fatty acid utilization by perfused hearts from type 2 diabetic db/db mice. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:65–75.
50. Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, Tsuchiya N, King MT, Radda GK, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J* 1995;9:651–8.
51. Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH. Effect of non-insulindependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2001;103:1734–9.
52. Hall JL, Stanley WC, Lopaschuk GD, Wisneski JA, Pizzurro RD, Hamilton CD, et al. Impaired pyruvate oxidation but normal glucose uptake in diabetic pig heart during dobutamine-induced work. *Am J Physiol* 1996;271:H2320–9.
53. Desrois M, Sidell RJ, Gauguier D, King LM, Radda GK, Clarke K. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovasc Res* 2004;61:288–96.
54. Menard SL, Croteau E, Sarrhini O, Gelinas R, Brassard P, Ouellet R, et al. Abnormal *in vivo* myocardial energy substrate uptake in diet-induced type 2 diabetic cardiomyopathy in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E1049–57.
55. Deng JY, Huang JP, Lu LS, Hung LM. Impairment of cardiac insulin signaling and myocardial contractile performance in high-cholesterol/fructose-fed rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H978–87.
56. Tabbi-Anneni I, Buchanan J, Cooksey RC, Abel ED. Captopril normalizes insulin signaling and insulin-regulated substrate metabolism in obese (ob/ob) mouse hearts. *Endocrinology* 2008;149:4043–50.
57. The Diabetes Control and Complications Trial Research group: The effect of the intensive treatment of diabetes on the development and progressions of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977–986.
58. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in patients with type-1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
59. Tappia PS, Dent MR, Dhalla NS. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease. *Free Radic Biol Med* 2006;41:349–361.
60. Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, et al. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism* 1999;48:1414–7.
61. Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:215–27.
62. Semenkovich CF, Heinecke JW. The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 1997;46:327–344.
63. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002;106:1211–8.
64. Rosca MG, Mustata TG, Kinter MT, Ozdemir AM, Kern TS, Szveda LI, et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation. *Am J Physiol* 2005;289:F420–F30.
65. Vernardos KM, Kaye DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems and selenium: a review. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14:1539–1549.
66. Murry CE, Jennings RB, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
67. Ottani F, Galvani M, Ferrini DL. Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291–7.
68. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina *versus* outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 1998;97:1042–5.
69. Przyklenk K, Kloner RA. Ischemic preconditioning: Exploring the paradox. *Progr Cardiovasc Dis* 1998; 40:517–47.
70. Hausenby DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004;61:448–460.
71. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, Pepe S, Fu Q, Fishbein KW, et al. Glycogen synthase kinase-3 beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest* 2004;113:1535–1549.
72. Martínez M, Carbó R, Luna P. Anestésicos y protección miocárdica. En el libro: *Anestesia en el cardiópata*. Editorial Alfíl. 2da. Edición 2009:115–130.
73. Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, Das DK. The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 1996;31:526–36.

74. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Physiol* 2000;278:H218-H224.
75. Nieszner E, Posa I, Kocsis E, Pogátsa G, Préda I, Koltai MZ. Influence of diabetic state and that of different sulfonylureas on the size of myocardial infarction with and without ischemic preconditioning in rabbits. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:212-218.
76. Hearse DJ, Steward DA, Chain EB. Diabetes and the survival and recovery of the anoxic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1975;7:397-415.
77. Tosaki A, Pali T, Droy-Lefaix M-T. Effects of ginkgo biloba extract and preconditioning on diabetic rat myocardium. *Diabetologia* 1996;39:1255-62.
78. Ebel D, Mullenheim J, Frassdorf J, Heinen A, Huhn R, Bohlen T, Ferrari J, Sudkamp H, Preckel B, Schlack W, Thamer V. Effect of acute hyperglycaemia and diabetes mellitus with and without short-term insulin treatment on myocardial ischaemic late preconditioning in the rabbit heart *in vivo*. *Pflügers Arch* 2003;446:175-182.
79. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1007-1011.
80. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M. Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:288-291.
81. Tanaka K, Kehl F, Gu W, Krolikowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2018-H2023.
82. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002;96:183-188.
83. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:119-124.
84. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the β -cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994;1191:267-277.
85. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab* 1996;28:496-507.
86. Legtenberg RJ, Houston RJF, Oeseburg B, Smits P. Effects of sulfonylurea derivatives on ischemia-induced loss of function in the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol* 2001;419:85-92.
87. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105:334-340.
88. Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, Buchanan J, Yun UJ, Cooksey RC, et al. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse heart. *Diabetes* 2004;53:2366-74.
89. Giugliano D, Marfella R, Copolla L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine, evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997;95:1783-90.
90. Gross ER, LaDisa Jf Jr, Weinrauch D, Olson LE, Kress TT, Ethrick DA, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1552-H1559.
91. Laviola L, Belsanti G, Davalli AM, Napoli R, Perrini S, Weir GC, Giorgino R, Giorgino F. Effects of streptozocin diabetes and diabetes treatment by islet transplantation on *in vivo* insulin signaling in rat heart. *Diabetes* 2001;50:2709-2720.
92. Gross ER, Hsu AK, Gross JG. Opioid induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat heart. *Circ Res* 2004;94:960-966.
93. Sigal R, Glen K, Boulton N, Wells, G, Prud'homme D, Fortier M, Reid R, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings & Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2007;147:357-369.
94. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes* 2008;57:696-705.
95. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, et al. Renin-angiotensin-aldosterone and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2009-23.
96. Hayashi T, Sohmiya K, Ukimura A, et al. Angiotensin II receptor blockade prevents microangiopathy and preserves diastolic function in the diabetic rat heart. *Heart* 2003;89:1236-42.
97. Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and preventions of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:46-50.
98. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-9.
99. Liao JK. Statins: potent vascular anti-inflammatory agents. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;143:41-58.
100. Davignon J. Cardioprotective and other emerging effects of statins. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;143:49-57.