



## Cardiopatía isquémica y diabetes: genética de una complicación macrovascular

Ana Cecilia Cepeda Nieto\*

Humberto Alejandro Cabello Valdés\*

Gustavo de la Peña Sosa\*

Víctor de Jesús Suárez Valencia\*

Alejandro Zugasti Cruz\*\*

\*Facultad de Medicina Unidad Saltillo, UAdeC

\*\* Facultad de Ciencias Químicas, UAdeC

acepedanieto@yahoo.com

La diabetes mellitus (DM) es una de las patologías crónicas degenerativas más comunes en el mundo. Existen dos tipos de DM, las insulino-dependientes (DM1) y las insulino-no dependientes (DM2). Dichas patologías son desordenes heterogéneos, con diversos mecanismos implicados en sus causas.

Las complicaciones de la DM2 pueden ser microvasculares (lesiones de los vasos sanguíneos pequeños) o macrovasculares (lesiones de vasos sanguíneos más grandes). La DM2 es uno de los factores de riesgos más importantes de presentación para la cardiopatía isquémica, una complicación macrovascular. Otras complicaciones de la DM2 son la enfermedad

coronaria, los accidentes cerebro-vasculares, la enfermedad arterial periférica, nefropatía, retinopatía y neuropatía [Haffner, 1998; Milievic, 2008].

Estudios epidemiológicos, clínicos y de laboratorio han confirmado la relación entre la cardiopatía y la diabetes mellitus [Asbun, 2006; Ress, 2005], sin embargo, no se ha encontrado información molecular que describa dicha relación [Gibbons, 2004].

Estudios de asociación del genoma han identificado que la misma región genómica en el cromosoma 9 se encuentra asociada con la DM2 [Scott,2007; Zeggini,2007] y la enfermedad arterial coronaria [McPherson, 2007; Helgadottir,2007]. Sin embargo, se ha repor-

tado que la susceptibilidad a la DM2 y enfermedad arterial coronaria son codificadas por diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) [Broadbent, 2008].

Las causas metabólicas de la DM2 son la combinación de la resistencia a la insulina y la secreción defectuosa de la insulina por medio de las células B pancreáticas.

La secreción de insulina disminuye con el avance de la edad, y esta disminución puede acelerarse por factores genéticos. La resistencia a la insulina usualmente precede a la aparición de la DM2, comúnmente acompañada por otros factores de riesgos cardiacos: obesidad, hipertensión, dislipidemias y aterosclerosis. Sin embargo, la lesión miocárdica primaria se ha presentado incluso en ausencia de la hipertensión y esclerosis en pacientes diabéticos [Tschöpe, 2004; Finck, 2003].



Diferencias reportadas en los polimorfismos de longitud en la región 5' del gen de la insulina humana, han sido encontradas

con mayor frecuencia en los sujetos con DM2 que en los sujetos no diabéticos, por lo que podrían ser consideradas como marcadores genéticos para la DM2 [Rotwein, 1983]. Se han notificado algunos marcadores genéticos asociados con el riesgo de enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina: GNB3 (proteína de unión a nucleótido de guanina  $\beta$  polipéptido 3), LPL (proteína Lipoproteína lipasa), ACE (enzima convertidora de angiotensina I 1), GP1BA (glicoproteína plasmática 1), NOS3 (óxido nítrico sintasa 3), RETN (resistina).

Existe evidencia reciente que la patogenia de la cardiopatía diabética implica la perturbación en el metabolismo de la energía cardiaca. El gen alpha del receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR) ha sido asociado con la cardiopatía diabética. PPAR alpha es un receptor nuclear que regula la transcripción de genes que están involucrados en las vías de utilización de los ácidos grasos, incluyendo el transporte, esterificación y oxidación [Finck, 2002].

Los estudios de la cardiomiopatía diabética han demostrado una acumulación de colágeno miocárdico que incluye los tipos I, III y IV, lo que lleva a la fibrosis intersticial y perivascular que se han correlacionado con la disfunción diastólica y sistólica precoz del ventrículo izquierdo [Mizushige, 2000]. Las ratas transgénicas que expresan el gen de la calcireína 1 (hKLLK1) bajo condiciones de cardiomiopatía diabética inducida por estrep-



tozotocina, mostraron un efecto cardioprotector en términos de la preservación de varias funciones del ventrículo izquierdo, relacionadas con la inhibición de la acumulación de contenido de colágeno [Tschope, 2004].

La cardiopatía diabética no es solamente un riesgo independiente de las complicaciones vasculares diabéticas, es también caracterizada por los defectos de la función de los cardiomiocitos que incluyen la contractilidad deteriorada y las propiedades electrofisiológicas anormales. Estudios realizados en ratas con DM1 han demostrado que la deficiencia de insulina en DM 1 se encuentra asociada a una regulación baja de la expresión de genes de los canales de potasio dependientes de voltaje cardiaco (Kv2.1, Kv4.2, kv4.3) que da como resultado la depresión de corrientes cardiacas de potasio [Qin,2004; Isbrandt,2000].

Las estrategias de manejo para las complicaciones diabéticas requieren de una detección temprana y un control glicémico óptimo para disminuir la progresión de la enfermedad. Esto se ve obstaculizado por el hecho de que el padecimiento generalmente es asintomático en estadios tempranos.

La identificación de mutaciones nuevas y polimorfismos asociados con la cardiopatía isquémica en la población mexicana del Estado de Coahuila podría tener grandes implicaciones en términos de la intervención clínica y manejo de la enfermedad.

Estudios realizados en la Facultad de Medicina Unidad Saltillo de la UAdeC en colaboración con Institutos de Investigación en el extranjero, han identificado 28 mutaciones novedosas asociadas a diabetes y cardiopatía isquémica, siendo un hallazgo de investigación importante para descripción y publicación científica.



## Referencias

- Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 47: 693-700.
- Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, Ongen H, Green F, Clarke R, et al. 2008. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 7(6): 806-814.
- Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, Han X, Gross RW, Kozak R, Lopaschuk GD, Kelly DP. 2002. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 109(1):121-30.
- Gibbons GH, Liew Ch, Goodarzi M, Rotter J, Hsueh W, Siragy H, Pratt R, Dzau V. 2004. *Circulation* 109: IV47-IV58.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. 1998. 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* 339:229-234.
- Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonassdottir A, et al. 2007. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 316: 1491-1493.
- Isbrandt D, Leicher T, Waldschutz R, Zhu X, Luhmann U, Michel U, Sauter K, Pongs O. 2000. Gene structures and expression profiles of three human KCND (Kv4) potassium Channels mediating A-type currents Ito and Isa. *Genomics* 64:144-154.
- McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. 2007. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 316:1488-1491.
- Milievic Z, Raz I, Beattie S, Campaigne B, Sarwat S, Gromniak E, Kowalska I, Galic E, Tan M, Hanefeld M. 2008. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 31: 155-160.
- Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation*. 2000;101(8):899-907.
- Qin D, Huang B, Deng L, El-Adawi H, Ganguly K, Sowers JR, El-Sherif N. 2001. Downregulation of K<sup>+</sup> channel genes expression in type I diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 283:549-553.
- Ress DA, Alcolado JC. 2005 Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 22:359-370.
- Rotwein PS, Chirgwin J, Province M, Knowler WC, Pettitt DJ, Cordell B, Goodman HM, Permutt MA. Polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene: a genetic



marker for non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1983; 308(2):65-71.

Scott JL, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos Mr, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, et al. 2007. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316:1341-1345.

Tschöpe C, Walther T, Königer J, Spillmann F, Westermann D, Escher F, Pauschinger M, Pesquero JB, Bader M, Schultheiss HP, Noutsias M. Prevention of cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in diabetic cardiomyopathy in rats by transgenic expression of the human tissue kallikrein gene. *FASEB J.* 2004;18 (7):828-35.

Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliot KS, Lango H, Timpson NJ, Perri JR, Rayner NW, Freathy RM et al. 2007. Replication of genome wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316: 1336-1341.