

# “Queremos **anticiparnos** a la *cardiomiopatía* diabética”

ENTREVISTA A **JOSEP JULVE**, INVESTIGADOR DEL GRUPO DE BASES METABÓLICAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR, DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU DE BARCELONA.

Por **MANEL TORREJÓN**



**JOSEP JULVE**

INVESTIGADOR SÉNIOR DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, DE BARCELONA, Y FORMA PARTE DEL PROGRAMA MIGUEL SERVET DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Josep Julve obtuvo el doctorado en Biología en el año 2000 en la Universitat de Barcelona. A lo largo de su trayectoria científica, ha estudiado las características aterogénicas de las lipoproteínas en pacientes y modelos experimentales de diferentes enfermedades de naturaleza cardiometabólica, entre las que se incluyen la obesidad y la diabetes mellitus.

El grupo de investigación adscrito a CIBERDEM persigue la identificación de marcadores que ayuden a diagnosticar la cardiomiopatía diabética, un factor de riesgo crítico de insuficiencia cardíaca.

## ■ **Cómo empieza en el mundo de la investigación?**

Empecé en un grupo de la Universitat de Barcelona dedicado al estudio de la fisiología de los lípidos. En concreto, este grupo prestaba atención al papel de una lipasa plasmática [enzima que se usa en el organismo para disgregar las grasas de los alimentos, de manera que se puedan absorber] en el metabolismo de lípidos o grasas circulantes en el torrente sanguíneo. Se trata de una investigación en la que estudiamos a animales.

## ■ **Ya hace años que los investigadores relacionan la acumulación de grasa (obesidad) con la diabetes...**

Así es. La obesidad es un factor de riesgo de diabetes. Las personas con obesidad tienen una probabilidad muy alta de desarrollar diabetes. Y tanto la obesidad como la diabetes suelen estar

frecuentemente asociadas con el desarrollo de hígado graso no alcohólico y la enfermedad cardiovascular. El hígado y el corazón, de hecho, son órganos diana, muy a tener en cuenta en la patogenia de la obesidad y diabetes.

## ■ **Al incorporarse al grupo de trabajo del Hospital de Sant Pau, usted pasa a estudiar la relación entre las lipoproteínas, unos complejos de lípidos y proteínas que transportan las grasas en sangre, y la arteriosclerosis, que se produce por la acumulación de placa en las arterias.**

Entonces estudiaba el efecto ateroprotector [prevención del aumento de grosor y la obstrucción de las arterias] de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, en sus siglas en inglés). Estas lipoproteínas transportan en sangre el colesterol popularmente conocido como *bueno*.

**“La cardiomiopatía es una causa común de insuficiencia cardíaca, que se encuentra asociada a cambios en la estructura y función del miocardio en los pacientes diabéticos”**



## ■ **¿Qué líneas de trabajo dirige usted en el grupo?**

Nos centramos en las complicaciones principales de la diabetes y en el papel de las lipoproteínas del plasma de la sangre en el desarrollo de una de ellas, la cardiomiopatía diabética.

## ■ **¿Qué es la cardiomiopatía diabética?**

La cardiomiopatía, o daño en músculo cardíaco, es un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes. En estos pacientes se ha identificado una forma de cardiomiopatía de difícil diagnóstico, definida como cardiomiopatía diabética. Esta forma de cardiomiopatía se encuentra asociada a la disfunción cardíaca y es una causa común de insuficiencia cardíaca.

Actualmente no existen biomarcadores específicos que permitan detectarla o analizar su evolución clínica. De ahí nuestro interés. Por otro lado, no es la única forma de cardiomiopatía que pueden padecer las personas con diabetes. Así, existen otras formas de cardiomiopatía que progresan asociadas a enfermedad arterial coronaria. A

**“Cuando la enfermedad progresa de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo a disfunción sistólica, el pronóstico clínico empeora y su manejo se complica. Por eso es tan importante una detección precoz”**

diferencia de otras formas de cardiomiopatía, la diabética altera la estructura y función del miocardio, pero se manifiesta en ausencia de enfermedad cardiovascular isquémica [sin arteriosclerosis de las arterias coronarias] e hipertensión. En su manifestación intervienen mecanismos no isquémicos, que en pacientes diabéticos resultan de niveles elevados de glucosa y de sus consecuencias.

## ■ **¿Cómo se llega a desarrollar la cardiomiopatía diabética?**

Son muchos los factores implicados. La diabetes por sí misma es el promotor de los cambios a nivel molecular y celular del cardiomiocito, las células musculares del miocardio. Estos cambios culminan en las anomalías cardíacas, tanto estructurales como funcionales de esta condición.

Además de un metabolismo deficiente de la glucosa, las personas con diabetes suelen presentar unos niveles de lípidos plasmáticos alterados, condición que se define como dislipemia aterogénica, y que se encuentra asociada a un riesgo cardiovascular alto. En diabetes se produce una movilización de triglicéridos del tejido adiposo, lo que aumenta la presencia de ácidos grasos en sangre. Así es como las grasas llegan al corazón. En personas con diabetes y/o obesidad, esta movilización de triglicéridos de tejido adiposo puede darse de una manera más acentuada.

## ■ **En resumen, las personas con diabetes tienen más números de tener más ácidos grasos en la sangre que el resto de la población...**

Sí. Y esos ácidos grasos pueden causar lipotoxicidad en el miocardio.



**¿Lipotoxicidad?**

Los tejidos almacenan los ácidos grasos, que también emplean como fuente de energía. En personas con diabetes o resistencia a la insulina, la llegada de ácidos grasos al miocardio aumenta a niveles que superan los que este tejido es capaz de asimilar o metabolizar. El excedente de estos lípidos acaba transformándose en una amenaza para el miocardio; de ahí el concepto de *lipotoxicidad*.

**¿Qué desea averiguar su grupo sobre la cardiomiopatía diabética?**

Trabajamos de forma conjunta con un grupo de investigación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujoll, dirigido por la doctora Núria Alonso Pedrol y por el doctor Dídac Mauricio -recientemente trasladado al Hospital de Sant Pau-, también miembros de CIBERDEM. Nuestro objetivo es encontrar nuevos biomarcadores para el diagnóstico precoz de cardiomiopatía diabética. Queremos anticiparnos a su desarrollo, e intervenir antes de la mani-

festación clínica de la enfermedad, para cuando el manejo es más complicado. Se trata de una patología pobremente diagnosticada y que progresa de forma silenciosa, es decir, no se manifiesta hasta que no se produce un problema cardíaco. Desde el grupo del Hospital de Sant Pau buscamos nuevos biomarcadores de naturaleza lipídica, que circulan asociados a lipoproteínas circulantes en sangre de alta o baja densidad.

**Con estos biomarcadores, con este diagnóstico temprano, las personas con diabetes podrían prevenir muchos problemas cardiovasculares...**

La cardiomiopatía diabética afecta a entre un 10% y un 25% de las personas con diabetes. Siendo la cardiomiopatía

diabética una causa común de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes, nuestra investigación está centrada en mejorar el diagnóstico de pacientes diabéticos con un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca.

Podría darse el caso que esta forma de cardiomiopatía incluso se iniciara en pacientes que se encuentran en un estadio previo a la diabetes o de prediabetes, situación en la que existe una resistencia a la acción de la insulina. En

este sentido, las típicas analíticas de sangre en ayunas habituales no nos revelan si tenemos una buena función insulínica, puesto que suelen determinarse solamente los niveles de glucosa en sangre, pero no se realizan pruebas funcionales del metabolismo de la glucosa, ni se determinan los niveles de insulina. En una fase de prediabetes y ante unos niveles de glucosa normales, podría darse la circunstancia de que aunque estuviéramos desarrollando una resistencia a la insulina, ésta no fuera detectada, al estar nuestro organismo compensando con más insulina el déficit de acción de la insulina. Ello podría ocurrir durante largos períodos de tiempo antes de la diabetes. De este modo, la identificación de biomarcadores que permitieran detectar esta cardiomiopatía, permitiría anticipar la aplicación de terapias dirigidas a combatirla y, con ello, frenar su desarrollo a fases clínicas desfavorables.

**¿Cuán de precoz debe ser el diagnóstico?**

En el diagnóstico de cardiomiopatía diabética es importante la evaluación y análisis de la función cardíaca. Resulta importante alcanzar el diagnóstico de la función diastólica y sistólica en pacientes diabéticos mediante ecocardiografía en estadios iniciales. Sin embargo, la preselección de pacientes

**“Aunque las bases metabólicas son aún poco conocidas, diferentes evidencias sugieren la lipotoxicidad como uno de los mecanismos involucrados en el desarrollo de cardiomiopatía diabética”**

posiblemente afectados, y que deban someterse a esta ecocardiografía, mediante la determinación de biomarcadores sanguíneos, sería un gran paso adelante. La detección temprana de una disfunción diastólica puede ser beneficiosa de cara al tratamiento precoz de esta complicación y en prevenir que ésta evolucione a una disfunción, la sistólica, de peor manejo.

**¿Es reversible la cardiomiopatía diabética?**

Lo que sabemos es que una disfunción diastólica es más corregible en estadios iniciales. Lo importante es poder prevenir que la disfunción cardíaca pase a un estadio de disfunción sistólica, en cuyo caso el manejo es mucho más difícil.

Las estrategias empleadas en terapia se basan en un buen control glucémico, acompañado de una intervención nutricional y consejo de práctica de ejercicio moderado. Sin embargo, a día de hoy, los resultados de diferentes estudios que investigan la asociación entre el control glucémico con la mejora de

las funciones cardíacas y reducción de la progresión de la enfermedad, arrojan cierta controversia.

**Todas estas pautas de tratamiento y de estilo de vida son las que ya debería estar siguiendo una persona con diabetes. De modo que, ¿qué ganamos si averiguamos que un paciente tiene un alto riesgo de cardiomiopatía diabética?**

El diagnóstico de cardiomiopatía diabética se encuentra subestimado, al tener esta enfermedad una fase silenciosa, sin síntomas, muy larga. Dado que puede progresar a disfunción sistólica, con peor pronóstico, existe una necesidad clínica de disponer de marcadores para su diagnóstico precoz y, de este modo, adoptar medidas terapéuticas más agresivas. ●

**“En la actualidad no existen biomarcadores en sangre específicos para el diagnóstico de cardiomiopatía diabética cuando esta aún no se manifiesta de forma clínica”**

