

Cardiopatía diabética: una amenaza silenciosa

Diabetic cardiopathy: A silent threat

Ángel Morales Carrasco, Od^{1,2}, Gissela Arias de la Vega, MD^{1,2}, Norma Pilataxi Carmilema, MD^{1,2}, Lourdes Carrasco Guananga, MD^{1,2}, César Quinteros Romero, MD^{1,2}, María José Siguencia Guerra, MD^{1,2}, Karla Lissett Tarira Cerezo, MD^{1,2}, Jaime Valverde Acurio, MD^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

*Autor de correspondencia: Ángel Morales Carrasco Od. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: dami_morales87@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6049757>

Resumen

En la actualidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial, dada su prevalencia muy elevada. La DM2 y las enfermedades cardiovasculares tienen un nexo fisiopatológico y clínico bastante evidente; sin embargo, existe un posible escenario en donde un individuo con DM2 sin otros factores de riesgo cardiovascular desarrolle anomalías estructurales en el miocardio que conlleven a una función ventricular disminuida. Este escenario se reconoce actualmente con el nombre de cardiomiopatía diabética (CMD). A pesar de ser una entidad relativamente antigua, sigue infravalorada en la atención del paciente diabético, principalmente por desconocimiento por parte del personal de salud. Es imperativo profundizar su estudio para ofrecer mejores alternativas al paciente con DM2. Por el momento, la mejor aproximación a esta condición es previniéndola a través de un cuidadoso régimen de seguimiento y tratamiento farmacológico, y no farmacológico. Múltiples alternativas terapéuticas están actualmente en estudio para el manejo de esta condición, pero se requiere mayor investigación para verificar su eficacia. El objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos clave de la CMD, como su epidemiología, mecanismos fisiopatológicos y aproximaciones terapéuticas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, cardiomiopatía diabética, cardiomiocito.

Abstract

Currently, type 2 diabetes mellitus (DM2) represents one of the most important health problems worldwide, given its very high prevalence. DM2 and cardiovascular disease share a very evident pathophysiological and clinical bond; however, there's a possible scenario where an individual with DM2 without other cardiovascular risk factors may develop structural anomalies in the myocardium, leading to decreased ventricular function. This scenario is recognized at present time as diabetic cardiomyopathy (CMD). Despite being a relatively old entity, it remains undervalued in the care of diabetic patients, primarily due to lack of recognition by healthcare workers. It is imperative to enhance studies on CMD in order to offer enhanced alternatives for patients with DM2. At present, the best approach is to prevent this condition through a careful follow-up, as well as pharmacological and non-pharmacological treatment. Multiple therapeutic options are currently in study for the management for this condition, yet further research is required to verify their efficacy. The objective of this review is to evaluate key aspects of CMD, such as its epidemiology, pathophysiological mechanisms, and treatment approaches.

Keywords: Diabetes mellitus, cardiovascular disease, cardiovascular risk, diabetic cardiomyopathy, cardiomyocyte.

Introducción

En la actualidad, la diabetes mellitus (DM) supone uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial dado al elevado número de individuos afectados y la tendencia que ha mostrado hacia un incremento desproporcionado en su prevalencia¹. A pesar de que la incidencia de casos ha disminuido en algunos países, la prevalencia de la DM ha incrementado en las últimas décadas en una gran multitud de países, independientemente del estatus económico². De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF), se estima que 451 millones de adultos padecían de DM para el 2017, con proyecciones a alcanzar los 693 millones para el 2045³.

En líneas generales, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa la mayor proporción de casos de DM y, además, se relaciona con infinidad de comorbilidades como la obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad renal⁴. Asimismo, existe un gran acervo de evidencia que respalda que la DM2 está íntimamente relacionada con un riesgo incrementado de mortalidad por infecciones, ictus, ECV, enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer⁵. Adicionalmente, estudios recientes indican que el paciente diabético tiene 2 a 3 veces más riesgo de fallecer por cualquier causa⁶.

La DM2 y las ECV tienen un nexo fisiopatológico y clínico bastante evidente, sin embargo, existe un posible escenario en donde un individuo con DM2 sin otros factores de riesgo cardiovascular desarrolle anomalías estructurales en el miocardio que conlleven a una función ventricular disminuida. Este escenario se reconoce actualmente con el nombre de cardiomiopatía diabética (CMD)⁷. Esta condición fue descrita por primera vez en 1972⁸, y ha sido ampliamente estudiada desde entonces. En la actualidad, la tasa de infradiagnóstico de esta condición es considerablemente alta⁹. Por otro lado, su prevalencia responde a un 1,1% de la población general y un 17% de los pacientes con DM2, una proporción no despreciable¹⁰.

Dada la frecuencia de esta condición, su estudio resulta de vital importancia para brindar al paciente diabético las alternativas terapéuticas más eficientes para mejorar su calidad y expectativa de vida. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos clave de la CMD como su epidemiología, mecanismos fisiopatológicos y aproximaciones terapéuticas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA

Las ECV representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con DM. En particular, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en pacientes diabéticos¹¹ y, en conjunto con los eventos isquémicos, representan la principal causa de insuficiencia cardíaca (IC) en este grupo de pacientes¹². Asimismo, una cantidad sustancial de evidencia respalda que la DM está

independientemente asociada con el riesgo de desarrollar IC. Este riesgo parece duplicarse en la población masculina, y se quintuplica en la población femenina¹³.

La IC resulta ser sumamente prevalente entre los pacientes con DM; 25% de los pacientes con IC crónica presentan DM, y hasta un 40% de los pacientes diagnosticados con IC aguda presentan DM¹². Más aún, los individuos con DM presentan 75% más riesgo de desarrollar IC, y aquellos en los que coexisten la IC y la DM tienen 4 veces mayor mortalidad¹⁴. En sumatoria, se debe considerar la elevada tasa de infradiagnóstico en relación a la IC en los pacientes con DM. Se estima que cerca del 27% de los pacientes con DM2 tienen algún grado de IC sin diagnosticar¹⁵.

La mayor parte de los estudios en relación a la IC y la DM no consideran la CMD dentro de sus estadísticas, por lo que no se dispone de cifras exactas de la prevalencia de esta entidad. Esto se ha atribuido a que se considera controversial la propia existencia de esta condición, cuestionando la evidencia actual^{16,17}. Sin embargo, en un estudio que buscó identificar específicamente la prevalencia de CMD en una población de 2042 individuos, 136 individuos padecían DM, de los cuales 23 (17%) cumplieron con los criterios establecidos por el estudio para CMD. Además, 83% de los individuos con CMD padecían de disfunción diastólica, mientras que solo un 7,3% presentó disfunción sistólica¹⁰.

También se reportó que entre los individuos con CMD, en proyecciones de 9 años, la probabilidad acumulada de fallecer fue del 18%, y la probabilidad acumulada de desarrollar IC fue de 22%. Asimismo, se demostró que la DM está asociada con un riesgo elevado de desarrollar disfunción sistólica y diastólica, incluso después de realizar ajustes para edad y sexo¹⁰. En conclusión, la CMD supone un factor de riesgo importante tanto para el desarrollo de IC, como para mortalidad.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOMIOPATÍA DIABÉTICA

Los mecanismos detrás del origen de la CMD no están completamente dilucidados, pero se cree que guarda relación con alteraciones en el metabolismo energético del miocardiocito, estrés oxidativo incrementado, disfunción mitocondrial y un metabolismo disfuncional del calcio (Ca^{++})^{18,19}. Algunos autores suponen que la CMD es la conjunción de alteraciones sistémicas y en el miocardiocito que evolucionan en modificaciones estructurales del corazón, definidas por un remodelamiento concéntrico. Esto, sumado a las alteraciones funcionales del miocardiocito, resulta en disfunción ventricular, tanto diastólica como sistólica⁹.

Primeramente, se piensa que el metabolismo trastornado del Ca^{++} en los cardiomiocitos es uno de los sellos distintivos de la CMD. Es ampliamente conocido que el corazón del paciente diabético tiende a presentar potenciales de acción prolongados²⁰, lo cual es un signo indirecto de la alteración en el manejo de los iones. Además, se ha demostrado en modelos animales que existe una actividad reducida de los receptores de rianodina y un eflujo de Ca^{++}

desde el citosol francamente disminuido²¹. Por otro lado, la actividad de la bomba de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico (SERCA) también está disminuida, lo que se traduce en una relajación muscular disfuncional y potenciales de acción prolongados. Esto se correlaciona clínicamente con los hallazgos de disfunción diastólica²². Este deterioro en la actividad de la SERCA puede ser producto de una expresión disminuida, o por modificaciones postraduccionales relacionadas a la glicosilación no enzimática²³.

El corazón diabético también muestra dificultades para gestionar apropiadamente sus sustratos energéticos, mostrando una marcada preferencia por los ácidos grasos libres (AGL) por sobre la glucosa²⁴. En contraste, un corazón sano tiene la capacidad de alternar fácilmente entre un sustrato energético y otro, siendo los AGL responsables por el 70% de la energía producida, mientras que el restante corresponde a la glucosa y otros sustratos menos relevantes²⁵. Sin embargo, en el paciente con DM2 la insulinoresistencia dificulta la absorción de glucosa, así como su oxidación y, además, la biodisponibilidad de los AGL incrementa debido a la lipólisis aumentada, obligando al corazón a trabajar con los mismos²⁶.

La priorización de los AGL como sustrato energético supone dos grandes problemas para el corazón: primero, el metabolismo de los AGL es mucho más demandante en términos de utilización de oxígeno en comparación con el metabolismo de la glucosa, por lo tanto, se genera un estado relativo de isquemia²⁷; segundo, la oxidación de los AGL rinde menor cantidad neta de ATP en comparación con la glucosa, resultando en un estado de ineficiencia metabólica²⁸. Además, la capacidad oxidativa del corazón es incapaz de manejar los elevados niveles de flujo de AGL. Esto resulta en la producción de derivados lipídicos no oxidativos como las ceramidas y el diacilglicerol, los cuales son tóxicos para el cardiomiocito y pueden inducir apoptosis y fibrosis²⁹.

Se presume que los miocardiocitos son las células con mayor número de mitocondrias en el organismo, por lo que el mal funcionamiento de las mismas genera repercusiones considerables en el correcto funcionamiento del corazón¹⁸. Entre los múltiples mecanismos comprendidos en la disfunción mitocondrial, uno de los más relevantes en relación a la instauración de la CMD es la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Dada las elevadas tasas de oxidación de lípidos en este contexto, es esperable que la producción de ERO también aumente³⁰. Las ERO causan estrés oxidativo debido a que desestabilizan biomoléculas cruciales para la supervivencia de la célula como los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos³¹. Altas tasas de estrés oxidativo se han relacionado con fibrosis, hipertrofia, disfunción contráctil e IC³².

Por otro lado, la hiperglicemia también parece tener un rol central en la patogénesis de la CMD. La exposición prolongada de las proteínas a niveles elevados de glucosa suscita una serie de reacciones no enzimáticas que eventualmente conllevan a la formación de productos de glicosilación

avanzada (PGA)³³. Los PGA se han asociado positivamente con aumento en la rigidez de las arterias y el miocardio. De igual forma, se han relacionado con la formación de placas ateromatosas y la instauración de disfunción endotelial^{34,35}. Asimismo, los PGA parecen activar mecanismos profibróticos en el corazón, lo cual afecta directamente su capacidad de relajación y de contracción, traduciéndose tanto en disfunción sistólica como diastólica³⁶.

Se debe enfatizar que todos los mecanismos anteriormente expuestos tienen un punto ontogénico en común, la hiperglicemia e insulinoresistencia. En consecuencia, el correcto manejo de estas entidades supone el principal objetivo al momento de idear estrategias terapéuticas que permitan prevenir la CMD, o enlentecer su progresión³⁷.

Aproximaciones terapéuticas de la cardiomiopatía diabética

La hiperglicemia y la hiperinsulinemia sostenida han mostrado tener múltiples mecanismos que conllevan a complicaciones de índole macro y microvascular. Por lo tanto, mantener niveles óptimos de glucosa forma parte fundamental del manejo del paciente con DM2. Sin embargo, múltiples estudios observacionales han fallado en demostrar una disminución en la hospitalización por IC en aquellos pacientes tratados con terapia hipoglicemiante³⁸. En consecuencia, las opciones terapéuticas para el paciente con DM2 han sido divididas en aquellas que se limitan únicamente al control glicémico y aquellas con efectos pleiotrópicos, como disminución del riesgo cardiovascular o renal, entre otros.

En efecto, diversas drogas han mostrado tener un efecto positivo en la salud cardiovascular de los individuos, independientemente del control glicémico que generan^{39,40}. Los grupos de medicamentos con mayor evidencia son los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores de los SGLT2 (iSGLT2). En específico, los iSGLT2 han mostrado tener una marcada mejoría del riesgo cardiovascular en diversos estudios clínicos. Un estudio realizado por Zinman y cols.⁴¹ reportó una disminución del 14% en las muertes de origen cardiovascular, infarto no letal e ictus no letal en aquellos pacientes tratados con empagliflozina. En general, se reportó un Hazard ratio de 0,62 (95%IC, 0,49-0,77; $P < 0,0001$) para muertes cardiovasculares en el grupo tratado con iSGLT2.

Alternativamente, se han propuesto otras medidas que busquen atacar mecanismos específicos cadena abajo, como el estrés oxidativo. Recientemente, se ha propuesto la utilización de medicamentos inductores de proteínas antioxidantes como el sulforafano, el cual ha demostrado disminuir la producción de ERO en el corazón de ratones diabéticos⁴², así como también una disminución del remodelado cardíaco en modelos animales⁴³. Por otro lado, la utilización de coenzima Q_{10} ha demostrado disminuir la presión sistólica y diastólica en pacientes diabéticos, actuando como un vasodilatador⁴⁴. Además, el uso de coenzima Q_{10} se ha relacionado con disminución de fenómenos locales en el corazón como la inflamación, fibrosis e hipertrofia en modelos animales de ratones con DM⁴⁵.

Conclusión

La CMD es una complicación relativamente frecuente de la DM2 capaz de generar desenlaces fatales debido a su estrecha relación con el desarrollo de IC. A pesar de ser una entidad relativamente antigua, sigue infravalorada en la atención del paciente diabético, primariamente por desconocimiento por parte del personal de salud. Es imperativo profundizar su estudio para ofrecer mejores alternativas al paciente con DM. El origen de esta condición subyace en el común denominador de los pacientes diabéticos, la insulinorresistencia y la hiperglicemia, las cuales desencadenan múltiples vías fisiopatológicas. Por lo tanto, la mejor aproximación a esta condición es previniéndola a través de un cuidadoso régimen de seguimiento y tratamiento farmacológico y no farmacológico. Múltiples alternativas terapéuticas están actualmente en estudio para el manejo de esta condición, pero se requiere mayor investigación para verificar su eficacia.

Referencias

1. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):14790.
2. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999–2012. *Dia Care*. septiembre de 2016;39(9):1556-62.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. abril de 2018;138:271-81.
4. Akin S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*. octubre de 2020;14(5):431-4.
5. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, et al. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups. *Dia Care*. marzo de 2017;40(3):338-45.
6. Salehidoost R, Mansouri A, Amini M, Aminorroaya Yamini S, Aminorroaya A. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):3183.
7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*. 16 de febrero de 2018;122(4):624-38.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. noviembre de 1972;30(6):595-602.
9. Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. enero de 2019;10:2042018819834896.
10. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. The Prevalence of Diabetic Cardiomyopathy: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Journal of Cardiac Failure*. mayo de 2014;20(5):304-9.
11. Aronson D, Edelman ER. Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Cardiology Clinics*. agosto de 2014;32(3):439-55.
12. Rosano GM, Clinical Academic Group Cardiovascular, St George's Hospital NHS Trust Medical School, London, UK, Vitale C, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy, Seferovic P, Department of Cardiology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):52-5.
13. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 14 de octubre de 2013;34(39):3035-87.
14. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Dia Care*. enero de 2018;41(1):11-3.
15. Boonman-de Winter IJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. agosto de 2012;55(8):2154-62.
16. Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality? *Archives of Cardiovascular Diseases*. abril de 2012;105(4):218-25.
17. Zaveri MP, Perry JC, Schuetz TM, Memon MD, Faiz S, Cancarevic I. Diabetic Cardiomyopathy as a Clinical Entity: Is It a Myth? *Cureus*. 22 de octubre de 2020;12(10):e11100.
18. Verma SK, Garikipati VNS, Kishore R. Mitochondrial dysfunction and its impact on diabetic heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. mayo de 2017;1863(5):1098-105.
19. Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, Abboud HE. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 years. *Korean Circ J*. 2015;45(4):266-72.
20. Ramirez AH, Schildcrout JS, Blakemore DL, Masys DR, Pulley JM, Basford MA, et al. Modulators of normal electrocardiographic intervals identified in a large electronic medical record. *Heart Rhythm*. febrero de 2011;8(2):271-7.
21. Pereira L, Matthes J, Schuster I, Valdivia HH, Herzig S, Richard S, et al. Mechanisms of [Ca²⁺]_i Transient Decrease in Cardiomyopathy of db/db Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes*. 1 de marzo de 2006;55(3):608-15.
22. Wold L, Dutta K, Mason M, Ren J, Cala S, Schwanke M, et al. Impaired SERCA function contributes to cardiomyocyte dysfunction in insulin resistant rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. agosto de 2005;39(2):297-307.
23. Zarain-Herzberg A, García-Rivas G, Estrada-Avilés R. Regulation of SERCA pumps expression in diabetes. *Cell Calcium*. noviembre de 2014;56(5):302-10.
24. Sowton AP, Griffin JL, Murray AJ. Metabolic Profiling of the Diabetic Heart: Toward a Richer Picture. *Front Physiol*. 31 de mayo

- de 2019;10:639.
25. Martínez MS, García A, Luzardo E, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Salazar J, et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *VP*. 28 de diciembre de 2017;1(12):130-41.
 26. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 21 de diciembre de 2018;39(48):4243-54.
 27. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy: Fatty acid oxidation in heart disease. *Br J Pharmacol*. abril de 2014;171(8):2080-90.
 28. Lopaschuk GD. Fatty Acid Oxidation and Its Relation with Insulin Resistance and Associated Disorders. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(Suppl. 3):15-20.
 29. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep*. junio de 2013;10(2):109-21.
 30. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. *J Diabetes Invest*. noviembre de 2014;5(6):623-34.
 31. Therond P. Oxidative stress and damages to biomolecules (lipids, proteins, DNA). *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006;64(6):383-9.
 32. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. diciembre de 2011;301(6):H2181-90.
 33. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*. 8 de agosto de 2006;114(6):597-605.
 34. Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced Glycation End Products: Potential Mechanism and Therapeutic Target in Cardiovascular Complications under Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 6 de diciembre de 2019;2019:e9570616.
 35. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Molecular Metabolism*. abril de 2014;3(2):94-108.
 36. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 26 de abril de 2012;4(4):90-102.
 37. Chaudhary AK, Aneja GK, Shukla S, Razi SM. Study on Diastolic Dysfunction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin (HbA1C). *J Clin Diagn Res*. agosto de 2015;9(8):OC20-22.
 38. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, Sourij H, Houser SR, Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol*. 30 de octubre de 2018;9:1514.
 39. von Lewinski D, Kolesnik E, Wallner M, Resl M, Sourij H. New Antihyperglycemic Drugs and Heart Failure: Synopsis of Basic and Clinical Data. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-10.
 40. Nath M, Bhattacharjee K, Choudhury Y. Pleiotropic effects of anti-diabetic drugs: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*. octubre de 2020;884:173349.
 41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2117-28.
 42. Velmurugan GV, Sundaresan NR, Gupta MP, White C. Defective Nrf2-dependent redox signalling contributes to microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Research*. 1 de octubre de 2013;100(1):143-50.
 43. Zhang Z, Wang S, Zhou S, Yan X, Wang Y, Chen J, et al. Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. diciembre de 2014;77:42-52.
 44. Chew GT, Watts GF, Davis TME, Stuckey BGA, Beilin LJ, Thompson PL, et al. Hemodynamic Effects of Fenofibrate and Coenzyme Q10 in Type 2 Diabetic Subjects With Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Diabetes Care*. 1 de agosto de 2008;31(8):1502-9.
 45. Huynh K, Kiriazis H, Du X-J, Love JE, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA, et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. julio de 2013;60:307-17.