

CARTA AL EDITOR

“Medicina mitocondrial” y diabetes mellitus: aspectos importantes

“Mitochondrial medicine” and diabetes mellitus: highlights

Recibido: 25-10-2022 **Publicado:** 31-03-2023

DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/1/2023/81-84>

Revista **MetroCiencia**
Volumen 31, Número 1, 2023
ISSNp: 1390-2989 **ISSNe:** 2737-6303
Editorial Hospital Metropolitano

“Medicina mitocondrial” y diabetes mellitus: aspectos importantes

“Mitochondrial medicine” and diabetes mellitus: highlights

Señor Editor:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad derivada de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, caracterizada por cifras de glucemia elevadas sumada a la presencia de otros síntomas propios de la enfermedad, el desarrollo de esta enfermedad tiene gran repercusión en la salud de los pacientes. Se estima que aproximadamente 422 millones de personas en el mundo viven con la enfermedad. Se le atribuye a dicha enfermedad, un aproximado de 1,5 millones de muertes por año, como también un porcentaje del 40% relacionado a pacientes que se encuentran sin diagnosticar. Se estima que 1 de cada 2 pacientes en las Américas, portador de la enfermedad, se encuentra mal controlado¹.

Dado lo anterior, la DM supone una entidad de alto interés a nivel global, por lo que es una enfermedad que es blanco de innovación y desarrollo de nuevas tecnologías para mantener un control metabólico adecuado de la misma. Dentro de los blancos de acción de los diferentes fármacos para el manejo de la DM, están enfocados en lograr impactar una reducción en la resistencia a la insulina (RI), dado que el concepto

de RI se encuentra comprendido por una incapacidad metabólica de los tejidos para responder a la señal de la insulina, que se traduce en un metabolismo erróneo de los carbohidratos, actuando de forma que se descomponen estos últimos, por una disfunción en la captación de insulina².

A nivel molecular la medicina mitocondrial, pauta a dicha organela (mitocondria) como eje central del metabolismo celular, responsable de llevar al interior de la célula múltiples reacciones relacionadas con procesos de fosforilación oxidativa y beta oxidación de ácidos grasos, lo anteriormente relacionado de forma estrecha con el metabolismo de la glucosa, lípidos y en la génesis del adenosín trifosfato (ATP). *Llopis et al* y *Patti et al* explican la asociación de la diabetes con la disfunción mitocondrial, dado que un deterioro en dicha función puede generar la acumulación intracelular de productos lipídicos y un aumento paralelo de la producción de especies reactivas del oxígeno, lo cual finalmente se traduce en más resistencia a la insulina y del metabolismo energético, sin embargo lo anterior obedece a modelos moleculares que pretenden explicar dicha génesis de la diabetes basada en medicina traslacional^{3,4}.



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

*Correspondencia: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Se han observado en diferentes ensayos in vitro mediante la observación de marcadores de disfunción mitocondrial como la aparición de características clínicas que abarcan compromiso multiorgánico, relacionado a niveles elevados de lactato sérico (por incapacidad de producción efectiva de ATP), generando una progresión más rápida a la terapia con insulina y la aparición más temprana de complicaciones relacionadas con la diabetes⁵. La funcionalidad mitocondrial tiene diferentes métodos para ser medida, una de ellas se enfoca en el contenido mitocondrial mediante reacciones enzimáticas mostrando número, volumen, actividad de enzimas marcadoras o número de copias de ADN mitocondrial. Otra forma de medir actividad mitocondrial es la expresada en morfología o biogénesis mitocondrial (ARN mitocondrial o proteínas asociadas a la presencia de subunidades del complejo de la cadena respiratoria y de la fosforilación oxidativa expresadas en la matriz y membrana mitocondrial)⁶.

El papel importante de las mitocondrias a nivel muscular se encuentra definido, ya que la presencia de estas organelas le confiere al músculo características de tejido metabólico altamente activo, como uno de los blancos en la RI. En la diabetes se ha visto trastornado esta organela a nivel muscular mediante la medición enzimática oxidativa y glucolítica, donde se ve favorecida la glucólisis y se reduce la fosforilación oxidativa, afectando la respiración celular y por consiguiente la generación de ATP y en la disponibilidad de sustratos. A nivel hepático se ha mostrado disfunción mitocondrial por acumulo de grasa impactando en la insulina sérica en ayunas, lo cual induce o condiciona condiciones de hígado graso no alcohólico, que se traduce en disfunción mitocondrial por dichos acúmulos, no permite la producción efectiva de ATP y aumenta especies reactivas del oxígeno al interior de la mitocondria⁷. A nivel sanguíneo se han encontrado en pacientes con DM, estas organelas en tamaños más disminuidos en

comparación con la población en general, lo cual conlleva una disminución de la masa mitocondrial condicionando una producción aumentada de superóxido mitocondrial, traduciéndose en menor consumo de oxígeno y menor producción de ATP, favoreciendo la resistencia a la misma⁸.

Existen múltiples intervenciones direccionadas o basadas en medicina mitocondrial para el manejo de la diabetes, la principal está direccionada en el ejercicio o la actividad física, dado que exhibe en las mitocondrias una actividad mayor de concentración de calcio y mayores proporciones de ATP y NAD/NADH lo cual se traduce en mayor respiración celular y una respuesta transitoria de producción de especies reactivas del oxígeno y no de forma crónica como en la DM. De forma adicional, altas captaciones de oxígeno durante el ejercicio aeróbico pueden disminuir la brecha de factor limitante en la fosforilación oxidativa mitocondrial y traducirse en mejor producción de ATP y por consiguiente una eliminación óptima de depósitos de grasa optimizando la beta oxidación de ácidos grasos. El uso de farmacoterapia de agentes asociados a inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), inhiben el complejo 1 en hepatocitos y aumentan la expresión de proteínas en la biogénesis mitocondrial, mejorando la cadena de respiración celular⁹. El uso de estatinas se relacionó con la inhibición de especies reactivas del oxígeno adheridas al complejo II de la cadena de fosforilación oxidativa, lo anterior obedece al mecanismo empleado por el *Acipimox* de igual manera^{9,10}.

El desarrollo de múltiples intervenciones enfocadas en medicina mitocondrial, podría conllevar a importantes blancos terapéuticos susceptible de mejoría, con la finalidad de impactar en el pronóstico de la DM a nivel global, aunque ya existen múltiples moléculas prometedoras para esta entidad desde el punto de vista mitocondrial, se hace necesario reforzar la evidencia disponible.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés

Financiamiento

Autofinanciado.

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Bibliografía

1. **OMS-OPS.** Diabetes [Internet]. OMS- OPS. 2022 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
2. **Nolan CJ, Damm P, Prentki M.** Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9786):169–81. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(11)60614-4
3. **Patti ME, Corvera S.** The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2010;31(3):364–95. Available from: doi:10.1210/er.2009-0027
4. **Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM.** Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol* [Internet]. 2017;11(January):637–45. Available from: doi:10.1016/j.redox.2017.01.013
5. **Li Yee M, Wong R, Datta M, Fazio TN, Ebrahim MM, McNamara EC, et al.** Mitochondrial disease: An uncommon but important cause of diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* [Internet]. 2018;2018(1):1–6. Available from: doi:10.1530/EDM-18-0091
6. **Szendroedi J, Phielix E, Roden M.** The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;8(2):92–103. Available from: doi:10.1038/nrendo.2011.138
7. **Arnold C.** Alterations in Liver ATP Homeostasis in Human Nonalcoholic Steatohepatitis A Pilot Study. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 1999;282(17):1659–64. Available from: doi:10.1001/jama.282.17.1659
8. **Widlansky ME, Wang J, Shenouda SM, Hagen TM, Smith AR, Kizhakekuttu TJ, et al.** Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononuclear cells of humans with type 2 diabetes. *Transl Res* [Internet]. 2010;156(1):15–25. Available from: doi:10.1016/j.trsl.2010.04.001
9. **Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al.** Simvastatin effects on skeletal muscle: Relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(1):44–53. Available from: doi:10.1016/j.jacc.2012.09.036
10. **Van De Weijer T, Phielix E, Bilet L, Williams EG, Ropelle ER, Bierwagen A, et al.** Evidence for a direct effect of the NAD⁺ precursor acipimox on muscle mitochondrial function in humans. *Diabetes* [Internet]. 2015;64(4):1193–201. Available from: doi:10.2337/db14-0667

Juan Santiago Serna-Trejos

Departamento de Epidemiología,
Universidad Libre – Seccional Cali. Cali,
Colombia; Departamento de Docencia Univer-
sitaria, Universidad Piloto - Bogotá, Colombia;
Grupo interdisciplinario de investigación en
epidemiología y salud pública, Cali, Colombia,
Hospital Universitario del Valle, Unidad de
Cuidado Intensivo, Cali, Colombia

 <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>

Mónica Andrea Giraldo-Murillo

Facultad de Medicina,
Universidad Central del Valle, Tuluá, Colombia

 <https://orcid.org/0000-0001-6951-9626>

Luis Miguel Ramírez-Burbano

Facultad de Medicina, Universidad de Caldas,
Manizales, Colombia

 <https://orcid.org/0000-0001-7532-7727>

Laura Carolina Neira-Ruiz

Facultad de Medicina, Universidad Santiago de
Cali, Palmira, Colombia

 <https://orcid.org/0000-0002-3095-6711>

Cómo citar: Serna-Trejos JS; Giraldo-Murillo MA; Ramírez-Burbano LM; Neira- Ruiz LC. "Medicina mitocondrial" y diabetes mellitus: aspectos importantes. *MetroCiencia* [Internet]. 31 de marzo de 2023; 31(1):81-84. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/1/2023/81-84>