

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y DIABETES MELLITUS: ASOCIACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LOS ARN LARGOS NO CODIFICANTES (ARNInc)

Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Pathophysiological Association of Long Non-Coding RNAs (lncRNAs)

Sayira Mueses¹, Armando Peguero², Robert Paulino-Ramírez³

Recibido: 21/08/2024 • Aceptado: 11/10/2024

Cómo citar: Mueses, S., Peguero, A., Paulino-Ramírez, R. (2025). Enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus: asociación fisiopatológica de los ARN largos no codificantes (ARNInc). *Ciencia y Salud*, 9(3), 109-116. <https://doi.org/10.22206/cisa.2025.v9i3.3269>

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) están claramente asociadas y constituyen un problema de salud creciente, de proporción epidemiológica en todo el mundo, incluida la República Dominicana, consideradas como la nueva epidemia del siglo XXI. **Materiales y método:** Este artículo se realizó una revisión narrativa (N=76,759) de la asociación fisiopatológica de los ARN largos no codificantes (ARNInc) entre la DM2 y ECV, comprendiendo así la evolución epidemiológica, genética y epigenética de ambas enfermedades verificando n=20 artículos. **Resultados:** Diversos ARNInc, como *ANRIL*, *LINC-PINT*, *MALAT-1*, *LIPCAR*, *SENCR* y *MIAT*, han sido identificados en pacientes con DM2 y complicaciones cardiovasculares, sugiriendo su posible rol en la predicción de eventos cardiovasculares. **Conclusiones:** La investigación sobre los ARNInc en el contexto de la ECV en pacientes con DM2 puede ofrecer nuevas soluciones innovadoras para abordar el alto riesgo cardiovascular asociado con la DM2.

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD) are clearly associated and represent a growing health problem of epidemiological proportions worldwide, including in the Dominican Republic, and are considered the new epidemic of the 21st century. **Materials and Methods:** This article narrative reviews the pathophysiological association of long non-coding RNAs (lncRNAs) between T2DM and CVD, thereby understanding the epidemiological, genetic, and epigenetic evolution of both diseases. **Results:** Various lncRNAs, such as ANRIL, LINC-PINT, MALAT-1, LIPCAR, SENCN, and MIAT, have been identified in patients with T2DM and cardiovascular complications, suggesting their potential role in predicting cardiovascular events verifying n=20 articles. **Conclusions:** Research on lncRNAs in the context of CVD in patients with T2DM may offer innovative solutions to address the high cardiovascular risk associated with T2DM.

¹ Instituto de Medicina Tropical & Salud Global, Universidad Iberoamericana, Hub de Investigación, Santo Domingo República Dominicana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4396-8129>, email: s.mueses@unibe.edu.do

² Instituto de Medicina Tropical & Salud Global, Universidad Iberoamericana, Hub de Investigación, Santo Domingo República Dominicana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-1523>, email: armandogpj@outlook.com

³ Instituto de Medicina Tropical & Salud Global, Universidad Iberoamericana, Hub de Investigación, Santo Domingo República Dominicana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3676-0357>, email: r.paulino1@unibe.edu.do



Palabras clave: ARNlnc, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, expresión génica, factores de riesgo.

Keywords: lncRNA, diabetes mellitus, cardiovascular disease, gene expression, risk factors.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada una enfermedad crónica con mayor prevalencia en todo el mundo, alcanzando proporciones epidémicas. Estimando que, debido al aumento de la obesidad, los patrones de comportamiento, la inactividad física y la esperanza de vida de la población, para el 2025 existirán más de 300 millones de personas en el mundo con DM2^{1,2}. En el 2018, se realizó un estudio de caracterización de la DM2 en República Dominicana, en donde los resultados obtenidos mostraron que 13.45% de la población padece de esta patología y que de ellos 11.10%, la tiene diagnosticada y el 2.3% desconocía padecer esta enfermedad². Un año más tarde, a nivel mundial se identificó que aproximadamente 4,2 millones de adultos de entre 20 y 79 años fallecieron como resultado de la DM2 y sus complicaciones, destacando la enfermedad cardiovascular (ECV)^{2,3}.

La ECV es la principal causa de muerte en personas con diabetes tipo 1 (DM1) (44%) y en los DM2 (52%), siendo más elevada en los pacientes DM2 superando la hipoglucemia como causa de morbilidad¹⁻⁴. La predisposición de la DM2 a la miocardiopatía diabética, así como la ECV, asociada a la incidencia de insuficiencia cardíaca, las lleva a considerarse patologías de bases fisiopatológicas comunes. Postulando, que ambas condiciones comparten factores genéticos y ambientales que influyen en su asociación, los factores ambientales como la dieta, la actividad física y el estrés modulan la expresión de los genes involucrados en la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos^{5,6}. Sin embargo, aunque los factores de riesgo comunes de las ECV y la DM2, como la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e inflamación, se pueden identificar en la mayoría de los pacientes afectados,

sabemos que estos factores no solo afectan la fisiología, sino que también inducen a cambios epigenéticos, como la metilación del ADN y la regulación de los ARN largos no codificantes (ARNlnc), que alteran la expresión genética sin modificar las secuencias de ADN⁵⁻⁷.

Estas patologías son complejas y multifactoriales que surgen de las interacciones combinadas entre factores genéticos/epigenéticos y/o ambientales. Recientemente, la utilización de tecnologías genómicas ha permitido la identificación de una serie de ARNlnc que ejercen un impacto significativo en las enfermedades de DM2 y ECV^{6,8}. Los ARNlnc son un grupo de ARN no codificantes de proteínas de más de 200 nucleótidos, involucrados en la expresión génica en niveles epigenéticos, transcripcionales y postranscripcionales⁹. Estudios recientes, demostraron que los ARNlnc se expresan de manera significativa en los tejidos cardíacos en personas con diabetes, y que la regulación de la expresión específica de ARNlnc conduce a cambios fisiopatológicos de ambas enfermedades^{9,10}.

Debido a la necesidad creciente de conocer el papel genético/epigenético de los ARNlnc en los pacientes con DM2 y ECV, se precisa de un registro de estos ARNlnc involucrados en ambos procesos patológicos, siendo necesario esfuerzos para una comprensión más integral de estas enfermedades. La caracterización de los ARNlnc en la complicación de ECV de la DM2, permitirá la detección y diagnosticar los pacientes con DM2 con riesgo a ECV de manera oportuna, tomar acciones y evaluar la toma de decisiones en las políticas públicas, que permitan la estratificación del riesgo, y convertir esto en una nueva estrategia terapéutica para mejorar el manejo de los pacientes con estas afecciones,

lo que se traducirá como una mejor calidad de vida de la población afectada.

Epidemiología de la DM2 y la ECV

En las últimas tres décadas, la prevalencia de la DM2 ha aumentado drásticamente en todo el mundo, afectando aproximadamente entre 340 y 536 millones de personas. Estas cifras son especialmente elevadas en diez países donde la diabetes es prevalente en individuos de entre 20 y 79 años, con una distribución equitativa entre ambos sexos^{11,2}. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 62 millones de personas en las Américas viven con DM2. Este número se ha triplicado en la región desde 1980 y se estima que alcanzará los 109 millones para el 2040, según el *Diabetes Atlas* (novena edición) en el 2019. En América Latina y el Caribe, se espera un incremento del 60% en el número de personas afectadas por esta enfermedad para el 2035. En la República Dominicana, en 2018, aproximadamente el 13.45% de la población tenía DM2, con un 11.10% de ellos diagnosticados y un 2.3% que desconocía su condición^{2, 12, 13}.

La DM2 está estrechamente asociada con la ECV, considerada una de las principales causas de muerte y discapacidad¹¹. Históricamente, las personas con diabetes presentan una mayor prevalencia de ECV en comparación con los adultos sin diabetes¹¹. La mortalidad de personas con DM2 ronda el 15.4% en aquellos sin antecedentes de infarto de miocardio (IM) y el 42.0% en aquellos con antecedentes de IM, lo que representa una tasa de mortalidad por ECV de entre 2.1% y 15.9%¹¹⁻¹³. Un estudio longitudinal realizado por Hateren et al 2024, con 881 pacientes con DM2 durante 10 años mostró que el riesgo de ECV aumentaba constantemente cada año. Es probable que una carga creciente de DM2 sea seguida por un aumento correspondiente en ECV. Aunque los factores ambientales, como una dieta poco saludable, un estilo de vida sedentario, y el consumo de alcohol y tabaco, contribuyen

a la susceptibilidad a estas enfermedades, la predisposición genética también juega un papel crucial en su combinación¹¹⁻¹³.

Por lo tanto, el enfoque más eficaz para la prevención de las complicaciones macrovasculares parece ser la reducción de los factores de riesgo multifactoriales, incluyendo el control de la glucemia, el abandono del hábito de fumar, una dieta saludable, ejercicio regular, el control agresivo de la presión arterial y el tratamiento de la dislipidemia, así como el manejo de los factores genéticos.

Asociación de los ARNlnc en la DM2 y la ECV

Los ARNlnc son moléculas altamente diversas en términos de longitud y secuencia, y sus funciones abarcan desde la regulación transcripcional y la inducción de cambios epigenéticos hasta la regulación directa de la actividad proteica¹. Actualmente, se han identificado aproximadamente 27,919 ARNlnc humanos, de los cuales alrededor del 70% se consideran funcionales. Entre sus funciones reguladoras, los ARNlnc interactúan con los complejos modificadores de la cromatina para facilitar la remodelación cromática y promover la transcripción de genes específicos^{1, 14}.

Entre los estudios sobre ARNlnc como biomarcadores, los más prometedores son aquellos relacionados con el infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca en DM2, debido a sus valores predictivos consistentes. Ejemplos de ARNlnc que se han medido en individuos con DM2 y complicaciones cardiovasculares incluyen *ANRIL*, *LINC-PINT*, *MALAT-1*, *LIPCAR*, *SENCR* y *MIAT*, los cuales podrían prever eventos cardiovasculares en estos pacientes^{14, 15, 16}.

Aunque se han descrito ARNlnc como *GAS5*, *H19*, *HOTAIR*, *HOTTIP*, *LINC-P21*, *MEG3*, *MIRT2* y *TINCR* en individuos con DM2 y ECV por separado, se requiere una mayor validación de estos

biomarcadores en el contexto de la progresión de la ECV en pacientes con DM2. La desregulación de los lncRNAs involucrados en el desarrollo y la función de las células β pancreáticas podría contribuir al fracaso o disminución de la secreción de insulina (ver Tabla 1 y Figura 1), lo cual es un evento clave en la evolución de la DM2^{14, 15}.

En este proceso, las células β pancreáticas no logran secretar suficiente insulina para compensar la resistencia a la insulina. Con la identificación de más ARNlnc y una comprensión creciente de sus

mecanismos moleculares y funciones, el uso de estos ARNlnc como nuevos biomarcadores podría facilitar la identificación temprana de complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2 de alto riesgo, mejorando así las estrategias de prevención y tratamiento^{14, 15}.

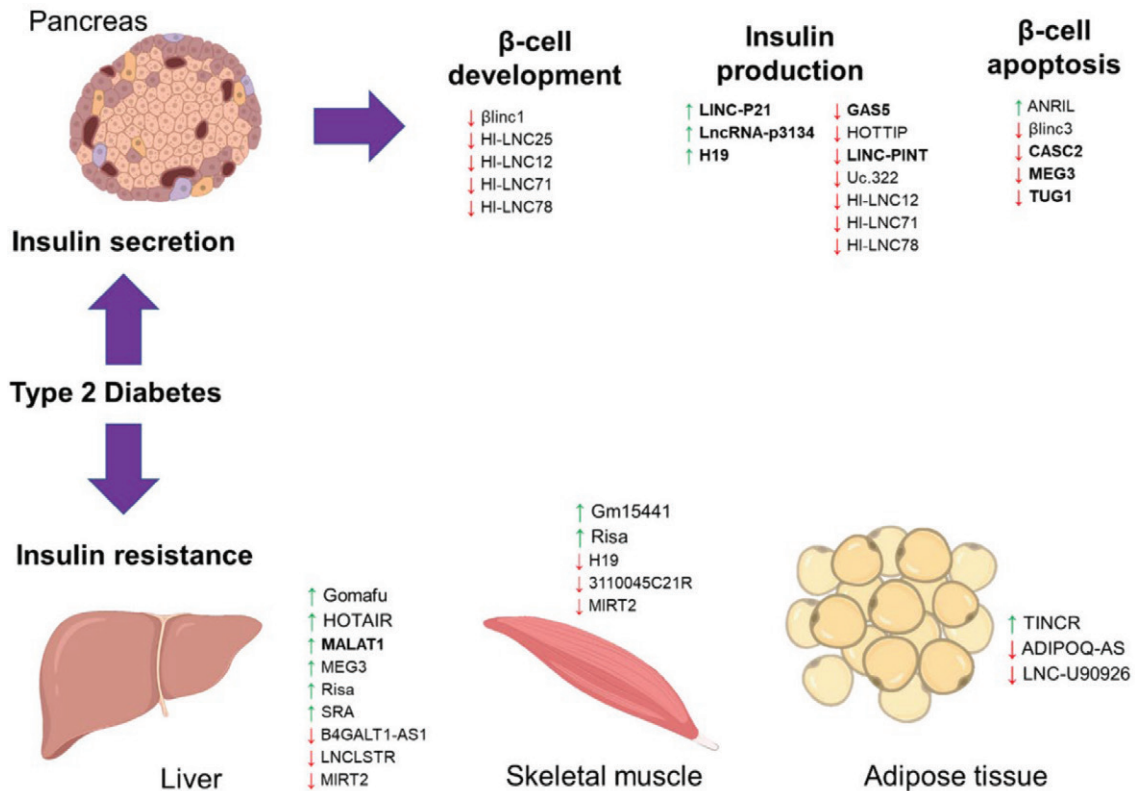
Metodología

Para esta revisión narrativa se utilizaron las bases de datos de PubMed, Scopus, y Google Scholar. Se identificaron inicialmente alrededor de 76,759

Tabla 1. Resumen de los ARN largos no codificantes (ARNlnc) reportados en la diabetes tipo 2 (DM2)

ARNlnc	Expresión en DM2	Función	Referencia
<i>KCNQ1OT1</i>	Alto	Desconocido, pero se encuentra en la región cercana a los loci T2D	9
<i>LINC-P21</i>	Alto	Reduce la secreción de insulina de las células β	18
<i>ARNnc-p3134</i>	Alto	Participa en la secreción de insulina de las células β .	9
<i>GAS5</i>	Bajo	Regula la síntesis y secreción de insulina.	17
	Bajo	Regula la secreción de insulina.	17
<i>H19</i>	Bajo	Correlacionado con hipertensión y pérdida de peso	17
<i>HI-LNC45</i>	Bajo	Desconocido, pero se encuentra en la región cercana a los loci T2D	9
<i>HI-LNC78</i>	Bajo	Participa en el desarrollo de las células β y la secreción de insulina.	19
<i>HOTTIP</i>	Bajo	Regula la secreción de insulina y el ciclo de las células β .	9
<i>LINC-PINT</i>	Bajo	Regula la síntesis y secreción de insulina.	19
<i>MEG3</i>	Bajo	Participa en la apoptosis de las células β	9
	Bajo	Participa en la producción de insulina y la apoptosis de las células β .	9
<i>TUG1</i>	Bajo	Participa en la apoptosis de las células β y promueve la secreción de insulina.	9
Uc.322	Bajo	Promueve la secreción de insulina de las células β	9
<i>MALAT1</i>	Alto	Promueve la resistencia a la insulina.	9
<i>LNCLSTR</i>	Bajo	Regula el nivel de triglicéridos.	18
<i>H19</i>	Bajo	Previene la resistencia a la insulina	9
	Bajo	Promueve la sensibilidad a la insulina.	18

Figura 1. El diagrama esquemático ilustra el papel de los ARNlnc en la diabetes mellitus tipo 2 (DT2). El diagrama muestra la participación de los ARNlnc publicados anteriormente en la DT2, centrándose en la secreción y la resistencia a la insulina. Una flecha verde hacia arriba indica la regulación positiva de la expresión del ARNlnc, una flecha roja hacia abajo indica la expresión reducida y los ARNlnc en negrita existen en las muestras biológicas circulantes para el potencial diagnóstico



artículos. Se encontraron 417 artículos con acceso abierto después de aplicar filtros basados en el año de publicación y la relevancia con respecto a la asociación fisiopatológica entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en relación con los ARN largos no codificantes (lncRNA). Se seleccionaron 20 artículos de estos que se consideraron más actuales y relevantes para abordar el tema en cuestión.

Limitaciones

- Limitaciones de los datos accesibles
- Escasez de investigación sobre ARNlnc

Conclusiones

Pese a la disponibilidad de múltiples tratamientos para la ECV y la DM2, el riesgo de mortalidad asociado a la ECV en pacientes con DM2 sigue siendo alto. Debido al impacto en los indicadores de salud, decodificar los mecanismos que facilitan la aparición de manifestaciones clínicas agravadas podría allanar las vías hacia una medicina con características culturales competentes.

A pesar del conocimiento existente en la literatura científica global, poder dilucidar los mecanismos en los que los ARNlnc intervienen en poblaciones con una alta mestizaje como la dominicana puede

facilitar el desarrollo de fármacos más específicos y adecuados. Este avance es posible gracias a la evolución de la farmacogenética, una especialidad emergente que promete personalizar y optimizar las estrategias terapéuticas. La terapia génica, un campo en expansión, presenta un futuro prometedor para el tratamiento de enfermedades con componentes genéticos, como la DM2 y la ECV.

Comprender las funciones de los ARNlnc en el contexto de la ECV en pacientes con DM2 podría ofrecer soluciones innovadoras para abordar el alto riesgo cardiovascular asociado con la DM2. Esto podría traducirse en nuevas alternativas para el pronóstico y diagnóstico, mejorando la capacidad para prever y prevenir complicaciones, así como optimizar las estrategias de tratamiento para estos pacientes. La integración de ARNlnc en el diagnóstico y manejo clínico tiene el potencial de transformar la forma en que se aborda esta compleja interacción entre la DM2 y la ECV, con un impacto positivo en la salud pública y en la calidad de vida de los pacientes.

Financiamiento

Los autores han sido financiados por el Ministerio de Educación Superior y Ciencias de la República Dominicana (MESCYT) a través del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONDOCYT-2022-2C35-060).

Contribución de los autores

Sayira Mueses, Armando Peguero y Robert Paulino-Ramírez contribuyeron por igual a la conceptualización y redacción de estas notas teóricas. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Declaración ética

Este artículo no involucra experimentación ni recolección de datos en seres humanos o animales.

Descargo de responsabilidad

Las conclusiones de este artículo son únicamente responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones, políticas o posiciones de Ciencia y Salud, sus editores, o del Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC).

Agradecimientos

Agradecemos al equipo del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahles (INDEN), en especial a su director, el Dr. Ammar Ibrahim, la Dra. Yinette Read y al equipo de toma de muestras de dicho hospital, por su colaboración y apoyo. También extendemos nuestro agradecimiento al Instituto de Medicina Tropical y Salud Global (IMTSAG) por su valiosa contribución. De manera particular, reconocemos el apoyo de la Dra. Jenny Cepeda, Dr. Ronier Villa, Licda. Maridania Javier Frías, Licda. Paula Cuevas, Dr. Diego Mendoza, Dr. Danilo Peralta, Dra. Gabriela Landin, Dra. Laura Pérez, Dra. Isabel Pichardo, Dr. Enrique Capellán, Dr. Ronaldo Pichardo, Dr. Yousef Samuel Ebrahim, Dra. Maria O'Reilly, Dra. Maria Gomez, y Dra. Ashley Soriano.

Referencias

1. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbun B. Diabetes and cardiovascular disease. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2021;36(1). Available from: <https://doi.org/10.29277/cardi.36.1.4>
2. Ibrahim A, Camilo A, Matuk CR, Cepeda J, Ibrahim YSE. Characterization of diabetes mellitus in the Dominican Republic. *International Journal of Health Science* [Internet]. 2024;4(65):2–14.: Available from <http://dx.doi.org/10.22533/at.ed.1594652404071>
3. Hernández A, Del Rosario J, De Jesús Jd. Situation of the Dominican health sys-

- tem: Challenges for integration and quality of care. *Bol Observ Polít Soc Desarro*. 2019;03(8):1-11. ISSN: 2613-8891
4. Tabatabaiefar MA, Sajjadi RS, Narrei S. Epigenetics and common non communicable disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019;1121:7–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-10616-4_2
 5. Bacuilima P, Ochoa A. Estudio Transversal: Riesgo Cardiovascular en Diabetes Mellitus II según ScoreUKPDS en pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga. *Rev Med HJCA*. 2020;12(3):178-187. <http://dx.doi.org/10.14410/2020.12.3.ao.26>
 6. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: Genetic and epigenetic links. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018;9(Jan):1-13. ISSN: 1664-2392. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
 7. Arrieta F, Pedro-Botet J, Iglesias P, Obaya JC, Montanez L, Maldonado GF, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2021). *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis* [Internet]. 28 de julio de 2021;34(1):36-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002>
 8. Ismail N, Abdullah N, Abdul Murad N, Jamal R, Sulaiman SA. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in cardiovascular disease complication of type 2 diabetes. *Diagnostics* [Internet]. 2021;11(1). ISSN: 2075-4418. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010145>
 9. Guo Y, Feng X, Wang D, Kang X, Zhang L, Ren H, et al. Long non-coding RNA: A key regulator in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;8(April):1-10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.655598>
 10. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2012;81:145-166. ISSN: 0066-4154. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
 11. Sánchez-Delgado J, Sánchez-Lara N. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Rev Finlay* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];12(2):[approx. 8 p.]. Available from: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1121>
 12. Peña-Rodríguez G, Gallardo-Hernández AG, Llerena-García CG, Maldonado-Burgos MA, Escobedo-Naurisa E. Impacto de la diabetes en el riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemia [Impact of diabetes on cardiovascular risk in patients with dyslipidemia]. *Arch Cardiol Mex*. 2024 Feb 12;94(2):161-168. Spanish. <https://doi.org/10.24875/ACM.23000042>. PMID: 38346327; PMCID: PMC11160545
 13. Pan American Health Organization. Diabetes. PAHO/WHO [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
 14. Ismail N, Abdullah N, Abdul Murad N, Jamal R, Sulaiman SA. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in cardiovascular disease complication of type 2 diabetes. *Diagnostics* [Internet]. 2021;11(1):145. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010145>
 15. Mueses Jimenez SP. Long non-coding RNAs and ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. 2021. Available from <http://hdl.handle.net/2183/29291>
 16. Toraih EA, El-Wazir A, Alghamdi SA, Alhazmi AS, El-Wazir M, Abdel-Daim MM, et al. Association of long non-coding RNA MIAT and MALAT1 expression profiles in

- peripheral blood of coronary artery disease patients with previous cardiac events. *Genetics And Molecular Biology* [Internet]. 8 de junio de 2019;42(3):509-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2018-0185>
17. Alfai M, Verma AK, Alshahrani MY, Joshi PC, Alkhathami AG, Ahmad Assessment of Cell-Free Long Non-Coding RNA-H19 and miRNA-29a, miRNA-29b Expression and Severity of Diabetes', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2020;13:3727-3737. Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S273586>
18. Li M, Wang YF, Yang XC, Xu L, Li WM, Xia K, Zhang DP, Wu RN, Gan T. Circulating Long Noncoding RNA LIPCAR Acts as a Novel Biomarker in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Med Sci Monit*. 2018 Jul 21;24:5064-5070. Available from: <https://doi:10.12659/MSM.909348>
19. de Gonzalo-Calvo D, Kenneweg F, Bang C, et al. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2016;6:37354. Published 2016 Nov 22. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep37354>