

Obesidade e Resistência a Insulina: “Janela” para a Disfunção Miocárdica

Obesity and Insulin Resistance: “Window” to Myocardial Dysfunction

Marcel Liberman

Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa - Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP-Brasil

A obesidade é uma epidemia mundial¹, cuja prevalência aumenta progressivamente. As implicações cardiovasculares e metabólicas da obesidade são múltiplas (especialmente o diabetes melito e a resistência a insulina) e podem ocorrer mesmo em fases precoces da doença. Assim, o estudo publicado pela Dra. Ana Paula Lima-Leopoldo e cols.² avaliou os efeitos da obesidade no desempenho miocárdico, investigando especificamente a variação da concentração de cálcio extracelular, o efeito do potencial pós-pausa e a estimulação beta-adrenérgica com isoproterenol, utilizando preparação de músculo papilar isolado de ratos Wistar submetidos a dieta hipercalórica (Ob) por 15 semanas, ou a dieta padrão (C).

De forma muito interessante, os animais Ob, apesar de não apresentarem aumento de peso corporal final, tiveram incremento da gordura corporal (96,1%) e maior resistência a insulina após sobrecarga oral a glicose quando comparados aos ratos controles. Ainda, apesar de o desempenho do músculo papilar isolado ter sido semelhante entre os grupos em condições basais, houve comprometimento funcional do músculo papilar de ratos Ob quando exposto a concentrações progressivamente maiores de cálcio extracelular (2,5 a 8 mM) e diante do efeito do potencial pós-pausa, demonstrado especialmente pela menor resposta da tensão máxima desenvolvida (TD) e pela menor velocidade máxima da variação de decréscimo da tensão desenvolvida (-dT/dt) em comparação aos C. Além disso, a estimulação beta-adrenérgica com isoproterenol diminuiu a velocidade máxima da variação positiva da tensão desenvolvida (+dT/dt) em animais Ob versus C.

Apesar de outros estudos terem observado alterações funcionais em cardiomiócitos de ratos obesos, mesmo em condições basais^{3,4}, os autores do presente trabalho concluem que a obesidade pode promover disfunção dos canais regulatórios de Ca^{+2} , mais especificamente relacionada ao trocador Na^{+} / Ca^{+2} , canais tipo -L do sarcolema, Retículo Sarcoplasmático (RS) e alteração na sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{+2} , avaliados indiretamente pelos resultados funcionais obtidos diante da elevação da concentração de Ca^{+2}

extracelular e do potencial pós-pausa de músculos papilares em preparação isolada. Além disso, a diminuição da -dT / dt encontrada diante de altas concentrações de Ca^{+2} citosólico fizeram que os autores especulassem que a ativação da SERCA2 via Ca^{+2} -calmodulina quinase poderia estar deprimida em ratos obesos, reduzindo, assim, a captação de cálcio pelo RS de cardiomiócitos, o que resultaria em decréscimo de estoques de Ca^{+2} e em menor liberação de Ca^{+2} pelos receptores rianodina. Contudo, a expressão e a atividade dessas proteínas não foram estudadas no presente estudo, assim como o fluxo, a concentração e a compartimentalização intracelular do cálcio. Ainda, os autores concluem que a redução da -dT / dt em ratos obesos após estímulo com isoproterenol pode ter ocorrido por diminuição de fosforilação de fosfolambam via Ca^{+2} -calmodulina quinase.

Publicação recente de Howarth e cols.⁵ coincidentemente demonstrou que os tempos de contração máxima e de relaxamento de cardiomiócitos de ratos Zucker diabéticos eram mais prolongados (aproximadamente 30%) em relação aos cardiomiócitos de ratos controles. Apesar de a amplitude de fluxo de Ca^{+2} ser normal, o tempo para o influxo de Ca^{+2} estava aumentado em cardiomiócitos de ratos Zucker. Isso foi explicado pela diminuição da densidade de corrente pelos canais tipo-L, que foi atribuída à alteração na expressão de genes que sintetizam a cadeia pesada da miosina, canais de Ca^{+2} tipo-L e proteínas de regulação do transporte de Ca^{+2} intracelular. Além do tratamento e da prevenção do diabetes, da obesidade e da resistência a insulina, a investigação de novos mecanismos moleculares que possam explicar as alterações fisiopatológicas iniciais da disfunção miocárdica e, especificamente, de cardiomiócitos, certamente possibilitará o diagnóstico precoce, além de potenciais alvos terapêuticos para a insuficiência cardíaca relacionada à obesidade mesmo em fases subclínicas.

“Editorial sob responsabilidade do Cardiosource em Português. <http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/default.asp>”

Palavras-chave

Obesidade, diabetes melito / metabolismo, miocárdio/ fisiopatologia, resistência à insulina, ratos Zucker.

Correspondência: Marcel Liberman •

Av. Albert Einstein, 627- Piso 2SS, Morumbi - 05652-900 - São Paulo, SP, Brasil
E-mail: malib@einstein.br

Artigo recebido em 08/07/11, revisado recebido em 13/07/11,
aceito em 13/07/11.

Referências

1. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.*2005;330(6):273-9.
2. Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Sugizaki MM, Bruno A, Nascimento AF, Luvizotto RAM et al. Myocardial dysfunction and abnormalities in intracellular calcium handling in obese rats. *Arq Bras Cardiol* 2011 May 13 [Epub ahead of print].
3. Relling DP, Esberg LB, Fang CX, Johnson WT, Murphy EJ, Carlson EC. High-fat-diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. *J Hypertens.* 2006;24(3):549-61.
4. Carroll JF, Jones AE, Hester RL, Reinhart GA, Cockrell K, Mizelle HL. Reduced cardiac contractile responsiveness to isoproterenol in obese rabbits. *Hypertension.* 1997; 30(6):1376-81.
5. Howarth FC, Qureshi MA, Hassan Z, Al Kury LT, Isaev D, Parekh K, et al. Changing pattern of gene expression is associated with ventricular myocyte dysfunction and altered mechanisms of Ca²⁺ signaling in young type 2 Zucker diabetic fatty rat heart. *Exp Physiol.*2011;96(3):325-37.