

Obesidad y Resistencia a la Insulina: “Ventana” para la Disfunción Miocárdica

Marcel Liberman

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

La obesidad es una epidemia mundial¹ cuya prevalencia aumenta progresivamente. Las implicaciones cardiovasculares y metabólicas de la obesidad son múltiples (especialmente la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina) y pueden ocurrir aun en fases precoces de la enfermedad. Así, el estudio publicado por la Dra. Ana Paula Lima-Leopoldo et al² evaluó los efectos de la obesidad en el desempeño miocárdico, investigando específicamente la variación de la concentración de calcio extracelular, el efecto del potencial post pausa y la estimulación betaadrenérgica con isoproterenol, utilizando preparación de músculo papilar aislado de ratones Wistar sometidos a dieta hipercalórica (Ob) por 15 semanas, o a dieta estándar (C).

De forma muy interesante, los animales Ob, a pesar de *no* presentar aumento de peso corporal final, tuvieron incremento de la grasa corporal (96,1%) y mayor resistencia a la insulina después de sobrecarga oral a glucosa cuando fueron comparados a los ratones control. También, a pesar de que el desempeño del músculo papilar aislado fue semejante entre los grupos en condiciones basales, hubo compromiso funcional del músculo papilar de ratones Ob cuando fueron expuestos a concentraciones progresivamente mayores de calcio extracelular (2,5 a 8 mM) y frente al efecto del potencial post pausa, demostrado especialmente por la menor respuesta de la tensión máxima desarrollada (TD) y por la menor velocidad máxima de la variación de disminución de la tensión desarrollada (-dT/dt) en comparación a los C. Además de eso, la estimulación betaadrenérgica con isoproterenol disminuyó la velocidad máxima de la variación positiva de la tensión desarrollada (+dT / dt) en animales Ob *versus* C.

A pesar de que otros estudios han observado alteraciones funcionales en cardiomiocitos de ratones obesos, aun en condiciones basales^{3,4}, los autores del presente trabajo concluyen que la obesidad puede promover disfunción de los canales regulatorios de Ca⁺², más específicamente relacionada al intercambiador Na⁺/Ca⁺², canales tipo -L del sarcolema, Retículo Sarcoplasmático (RS) y alteración en la sensibilidad de los miofilamentos al Ca⁺², evaluados indirectamente por los resultados funcionales obtenidos frente a la elevación

de la concentración de Ca⁺² extracelular y del potencial post pausa de músculos papilares en preparación aislada. Además de eso, la disminución de la -dT/dt encontrada frente a altas concentraciones de Ca⁺² citosólico hicieron que los autores especulasen que la activación de la SERCA2 vía Ca⁺²-calmodulina quinasa podría estar deprimida en ratones obesos, reduciendo, así, la captación de calcio por el RS de cardiomiocitos, lo que resultaría en disminución de stocks de Ca⁺² y en menor liberación de Ca⁺² por los receptores rianodina. Con todo, la expresión y la actividad de esas proteínas no fueron estudiadas en el presente estudio, así como el flujo, la concentración y la compartimentación intracelular del calcio. También, los autores concluyen que la reducción de la -dT/dt en ratones obesos después de estímulo con isoproterenol puede haber ocurrido por disminución de fosforilación de fosfolambam via Ca⁺²-calmodulina quinasa.

Publicación reciente de Howarth et al⁵ coincidentemente demostró que los tiempos de contracción máxima y de relajación de cardiomiocitos de ratones Zucker diabéticos eran más prolongados (aproximadamente 30%) en relación a los cardiomiocitos de ratones control. A pesar de que la amplitud de flujo de Ca⁺² era normal, el tiempo para el influjo de Ca⁺² estaba aumentado en cardiomiocitos de ratones Zucker. Eso fue explicado por la disminución de la densidad de corriente por los canales tipo-L, que fue atribuida a la alteración en la expresión de genes que sintetizan la cadena pesada de la miosina, canales de Ca⁺² tipo-L y proteínas de regulación del transporte de Ca⁺² intracelular. Además del tratamiento y de la prevención de la diabetes, de la obesidad y de la resistencia a la insulina, la investigación de nuevos mecanismos moleculares que puedan explicar las alteraciones fisiopatológicas iniciales de la disfunción miocárdica y, específicamente, de cardiomiocitos, ciertamente posibilitará el diagnóstico precoz, además de potenciales blancos terapéuticos para la insuficiencia cardíaca relacionada a la obesidad aun en fases subclínicas.

“Editorial bajo responsabilidad del Cardiosource en Portugués. <http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/default.asp>”

Palabra clave

Obesidad, diabetes mellitus / metabolismo, miocardio/ fisiopatología, resistencia a la insulina, ratones zucker

Correspondencia: Marcel Liberman •

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

Artículo recibido el 08/07/11, revisado recibido el 13/07/11, aceptado el 13/07/11.



Referencias

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.