

Cambios en el metabolismo energético cardíaco en ratas con sobrepeso alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa

Modrego J, de las Heras N, Zamorano-León J.J, Mateos-Cáceres P.J, Martín-Fernández B, Valero-Muñoz M, et al. Changes in cardiac energy metabolic pathways in overweighted rats fed a high-fat diet. Eur J Nutr. 2012.

Antecedentes: El corazón produce ATP a través de la betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga.

Objetivo: Analizar si una dieta con elevado contenido en grasa podría modificar la expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo energético en el miocardio ventricular antes de que la función cardíaca se afecte.

Metodología: Se utilizaron ratas Wistar Kyoto divididas en 2 grupos: a) ratas alimentadas con una dieta control (control; n=6) y b) ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa (HFD; n=6). Las proteínas aisladas del ventrículo izquierdo se analizaron mediante electroforesis bidimensional, espectrofotometría de masas y *Western Blot*.

Resultados: Las ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasas mostraron un incremento del peso corporal así como un aumento de los niveles plasmáticos de insulina, glucosa, leptina y colesterol total en comparación con los animales alimentados con una dieta control. Sin embargo, los parámetros funcionales miocárdicos no fueron diferentes entre los 2 grupos. La expresión proteica de 3-cetoacil-CoA tiolasa, el precursor mitocondrial de la acil-CoA hidrolasa y la enoil-CoA hidratasa, 3 enzimas relacionadas con la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga, y la carnitin-O-palmitoiltransferasa I, se encontraban significativamente aumentadas en el ventrículo izquierdo de las ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa. La expresión proteica de la triosafosfato isomerasa se encontraba aumentada en ventrículo izquierdo de ratas HFD en comparación con los animales control. Los isotipos α/β -enolasa y la gliceraldehído-3P-isomerasa fueron significativamente mayores en los animales con dieta hipercalórica en comparación con los animales control. El contenido en lactato y piruvato fue similar entre los 2 grupos. La expresión de proteínas relacionadas con el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa mitocondrial fue mayor en ratas HFD.

Conclusión: La expresión de proteínas implicadas en el metabolismo energético del ventrículo izquierdo se encuentra incrementada en ratas alimentadas con una dieta hipercalórica, sin que haya cambios funcionales a nivel miocárdico. Estos resultados podrían indicar un aumento del requerimiento energético cardíaco debido a un incremento de peso inducido por la dieta con alto contenido en grasa.

Comentario

La obesidad se asocia con alteraciones en la estructura y la función cardíaca y vascular responsables del elevado riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares. Las alteraciones en el metabolismo energético del corazón se consideran marcadores precoces de futuro daño funcional. El trabajo de Modrego et al. analiza el efecto de la obesidad inducida por una dieta con alto contenido en grasa sobre el metabolismo energético cardíaco sin que existan cambios funcionales a nivel miocárdico.

El corazón posee un elevado requerimiento energético, siendo la betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga la principal ruta metabólica encargada de la producción de ATP. Esta vía, a pesar de que requiere aproximadamente un 11% más de oxígeno, produce una cantidad equivalente de ATP a la obtenida por la oxidación de la glucosa con 3 veces menos moléculas. En condiciones de hipoxia o de isquemia, el metabolismo cardíaco cambia de ser dependiente de ácidos grasos a carbohidratos para optimizar así la obtención de energía. El cambio en el sustrato utilizado alteraría el metabolismo energético cardíaco, pudiendo desencadenar una cardiomiopatía diabética. Este estudio revela cómo la ganancia de peso y la resistencia a la insulina alteran las principales rutas implicadas en el metabolismo energético cardíaco.

Las ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasas mostraron un incremento del peso corporal así como un aumento de los niveles plasmáticos de insulina, glucosa, leptina y colesterol total en comparación con los animales alimentados con una dieta control. Sin embargo, los parámetros funcionales miocárdicos no fueron diferentes entre los 2 grupos.

Los autores refieren un aumento de enzimas implicadas en la betaoxidación de ácidos grasos así como un aumento de CPTI implicado en el control de la captación de ácidos grasos por la mitocondria. Existen datos en la literatura que justifican el aumento en la captación de ácidos grasos a nivel cardíaco a través de la redistribución de CD36 al sarcolema². En el corazón, aproximadamente el 50% de la captación de ácidos grasos está mediada por la translocasa de ácidos grasos CD36. En condiciones fisiológicas, tanto la insulina como la contracción estimulan la captación de ácidos grasos de cadena larga induciendo la translocación de CD36 desde un pool intracelular al sarcolema.

El incremento de betaoxidación de ácidos grasos en el ventrículo izquierdo suele asociarse con una reducción en la oxidación de carbohidratos, contribuyendo al desarrollo de cardiomiopatías diabéticas, ya que se inhibe la oxidación de la glucosa¹. Sin embargo, los resultados de este estudio indican un aumento de proteínas glucolíticas, que podrían responder a la necesidad celular de incrementar la degradación de la glucosa por existir una menor biodisponibilidad de esta en el interior celular debido a la resistencia a la insulina que reduciría la captación de glucosa. Otra posibilidad es incrementar la expresión de enzimas glucolíticas con el fin de compensar el aumento en la oxidación de ácidos grasos. Los animales alimentados con una dieta con alto contenido en grasa presentaron también un aumento de proteínas implicadas en el ciclo de los ácidos tricarbónicos y en la fosforilación oxidativa mitocondrial.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los autores sugieren un aumento de la demanda energética del ventrículo izquierdo en ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa, de hecho encuentran incrementada la expresión proteica de creatinina M cinasa, mecanismo a través del cual el corazón mantiene los niveles de ATP cuando la demanda supera el aporte recibido.

Los cambios en el metabolismo energético del corazón no parecen ser consecuencia de cambios en su función, ya que esta no se encuentra modificada; podrían ser interpretados como un mecanismo adaptativo en respuesta al sobrepeso. Respaldando esta hipótesis, los autores destacan que el peso corporal es el parámetro que correlaciona con un mayor número de proteínas implicadas en el metabolismo energético en el ventrículo izquierdo.

Bibliografía

1. Ouwens DM, Diamant M, Fodor M, Habets DDJ, Pelters MM, El Hasnaoui EL, et al. Cardiac contractile dysfunction in insulin-resistant rats fed a high-fat diet is associated with elevated CD36-mediated fatty acid uptake and esterification. *Diabetologia*. 2007;50:1938–48.
2. Frier BC, Jacobs RL, Wright DC. Interactions between the consumption of a high-fat diet and fasting in the regulation of fatty acid oxidation enzyme gene expression: an evaluation of potential mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;R212–21.

María Miana Ortega

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

Correo electrónico: mmianaortega@med.ucm.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.09.003>