



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

A la búsqueda de la «huella metabólica» en la enfermedad cardiovascular

In search of the “metabolic footprint” in cardiovascular disease

Manuel Vázquez Carrera^{a,b,c}

^a Departamento de Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica, Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Instituto de Investigación Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^c CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Un aspecto clave en la lucha contra la enfermedad cardiovascular es aumentar nuestro conocimiento de los procesos patofisiológicos que se producen en esta compleja enfermedad. Las denominadas ciencias «-ómicas» han permitido a los investigadores obtener un conocimiento mucho más amplio de los cambios moleculares/celulares/funcionales que se producen en esta enfermedad. Entre estas ciencias, la metabolómica es la encargada de identificar y cuantificar pequeñas moléculas que reflejan el estado del organismo en un momento determinado. Es decir, la metabolómica proporciona una imagen instantánea de la huella metabólica de un organismo, capturando la complejidad de las redes metabólicas. Estas imágenes pueden ser potencialmente utilizadas como herramientas de diagnóstico y/o pronóstico para identificar disfunciones del metabolismo sistémico o cardíaco que se producen durante el desarrollo y el empeoramiento de la enfermedad cardiovascular y pueden ayudar a guiar el tipo y el momento del inicio de terapias o intervenciones específicas¹. De hecho, la metabolómica y su derivada la lipidómica, que se dedica al estudio de los lípidos celulares mediante una aproximación metabolómica, se encuentran entre las más recientes estrategias para la búsqueda de nuevos biomarcadores².

En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS se presenta un estudio donde se evalúa el impacto de la obesidad sobre el lipidoma cardíaco y sus consecuencias sobre el daño en el miocardio³. La presencia de la obesidad está íntimamente relacionada con numerosas alteraciones que impactan de manera negativa sobre el miocardio. De hecho, la expansión del tejido adiposo en los individuos obesos libera cantidades elevadas de ácidos grasos libres, hormonas, citocinas proinflamatorias y otros factores que pueden afectar al miocardio. El aumento de los ácidos grasos circulantes favorece su captación por parte de diferentes órganos, entre los que se encuentra el corazón, que son convertidos en lípidos complejos derivados de estos ácidos grasos, como las ceramidas y el diacilglicerol, mientras que la acumulación de triglicéridos es considerada relativamente inerte e incluso puede llegar a ser protectora al evitar la formación de lípidos más nocivos⁴. Esta acumulación ectópica de lípidos en el corazón y otros tejidos provoca alteraciones metabólicas celulares que reciben el nombre de lipotoxicidad. Los autores de este estudio sometieron a ratas a una dieta rica en grasas durante 6 semanas para posteriormente analizar la presencia de fibrosis y el lipidoma cardíaco, además de otros parámetros.

Los principales hallazgos del estudio de Marín-Royo et al. muestran que los niveles totales de diacilglicerol cardíacos son predictores independientes de la fibrosis cardíaca, mientras que los niveles de esfingomielinas son un predictor

Correo electrónico: mvazquezcarrera@ub.edu

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.01.001>

0214-9168/© 2018 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

independiente de los niveles del transportador de glucosa GLUT4. El aumento de diacilglicerol juega un papel muy importante en el desarrollo de enfermedades como la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado, y este nuevo estudio lo relaciona con la aparición de fibrosis cardíaca. Este lípido complejo es un mensajero secundario que según su composición en ácidos grasos puede activar diversas isoformas de la proteína cinasa c, que finalmente sería la responsable de provocar fibrosis en el miocardio. Estos resultados sugieren que prevenir el aumento de este lípido complejo o modificar su composición en ácidos grasos en el corazón podría ser útil para prevenir la fibrosis cardíaca. La posibilidad de utilizar los niveles cardíacos de diacilglicerol como biomarcador de la presencia de fibrosis cardíaca no es factible por razones obvias. Sin embargo, puesto que la composición del diacilglicerol del plasma se ha propuesto como un biomarcador del inicio de síndrome metabólico⁵, quizá sería interesante estudiar si los cambios en la composición del diacilglicerol plasmático tras el consumo de una dieta rica en grasas pudiera ser predictor de la presencia de fibrosis cardíaca.

Por otra parte, los ácidos grasos libres son el principal sustrato energético del corazón adulto, aunque también puede utilizar glucosa o lactato como otras fuentes de energía adicionales. Sin embargo, en estados de obesidad y de resistencia a la insulina los niveles de GLUT4 disminuyen mientras que el transportador de ácidos grasos CD36 se localiza preferencialmente en el sarcolema, forzando al corazón a depender casi exclusivamente de los ácidos grasos como única fuente de energía. El mantenimiento crónico de esta pérdida de flexibilidad metabólica predispone a la aparición de cardiomiopatías, entre otras razones por la generación de estrés oxidativo en el corazón por un exceso de flujo de sustrato⁶. Los resultados de este estudio muestran que los niveles totales de esfingomielinas son un determinante de los niveles cardíacos de GLUT4, lo que abre una nueva vía para el estudio de la pérdida de flexibilidad metabólica cardíaca en estados de obesidad y resistencia a la insulina. Las esfingomielinas están formadas por una fosfocolina unida a una ceramida y la exposición a la dieta grasa disminuyó sus niveles totales cardíacos, aunque los niveles de la esfingomielina que contenía ácido araquidónico no se modificaron. A pesar de que estos resultados parecen entrar en contradicción con el hecho de que el incremento de los niveles de esfingomielinas ha sido descrito como un factor que favorece el riesgo cardiovascular⁷, actualmente se considera que más que el contenido total de un determinado lípido, serían las especies lipídicas específicas acumuladas en determinadas localizaciones subcelulares las responsables de causar

disfunción metabólica⁸. Por ello, son necesarios más estudios para determinar qué cambios en la composición de las esfingomielinas y en qué localizaciones celulares son responsables de las alteraciones metabólicas en el miocardio.

En definitiva, se trata de un estudio muy interesante que aporta un mayor conocimiento sobre los cambios lipídicos en el miocardio que pueden favorecer la fibrosis y las alteraciones metabólicas cardíacas que se producen en estados de obesidad. Asimismo, los resultados presentados abren la posibilidad de realizar nuevos estudios que nos permitan conocer las alteraciones lipídicas que favorecen el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en estados de obesidad para lograr mejores y más eficaces intervenciones en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, Fiehn O, Fitzgerald RL, Gerszten RE, et al. American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10, pii: e000032, DOI 10.1161/HCG.0000000000000032.
2. Ussher JR, Elmariah S, Gerszten RE, Dyck JRB. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2850–70.
3. Marín-Royo G, Martínez-Martínez E, Gutiérrez B, Jurado-López R, Gallardo I, Montero O, et al. The impact of obesity in the cardiac lipidomic and its consequences in the cardiac damage observed in obese rats. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:10–20 [Article in English, Spanish].
4. Listenberger LL, Han X, Lewis SE, Cases S, Farese RV Jr, Ory DS, et al. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:3077–82.
5. Polewski MA, Burhans MS, Zhao M, Colman RJ, Shanmuganayagam D, Lindstrom MJ, et al. Plasma diacylglycerol composition is a biomarker of metabolic syndrome onset in rhesus monkeys. *J Lipid Res*. 2015;56:1461–70.
6. Burkart EM, Sambandam N, Han X, Gross RW, Courtois M, Gierasch CM, et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart. *J Clin Invest*. 2007;117:3930–9.
7. Jiang XC, Paultre F, Pearson TA, Reed RG, Francis CK, Lin M, et al. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2614–8.
8. Chung JO, Koutsari C, Blachnio-Zabielska AU, Hames KC, Jensen MD. Intramyocellular Ceramides: Subcellular Concentrations and Fractional De Novo Synthesis in Postabsorptive Humans. *Diabetes*. 2017;66:2082–91.