

El papel del sistema renina-angiotensina en la obesidad e insulinoresistencia

Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Guizoni DM, Campos DHS, Fernandes T, Oliveira EM, Marina P, et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. *Plos One* 2014;9(1):e86447.

La remodelación cardíaca consiste en una serie de cambios adaptativos tendientes a mantener la función cardíaca frente a una condición de sobrecarga que puede ser de presión o volumen. Este proceso se presenta asociado con diferentes patologías, entre las que se incluye la obesidad. En este sentido, existe evidencia experimental que demuestra que una dieta que induce obesidad se asocia con remodelación cardíaca, alteración del estado contráctil, hipertrofia cardíaca, fibrosis intersticial y cambios en la expresión de algunas proteínas como la isoforma β de cadena pesada de la miosina. Además, este tipo de dieta generalmente provoca insulinoresistencia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Por otro lado, diferentes estudios han mostrado la interacción entre las vías de señales que median la acción de la insulina y de la angiotensina en el corazón. Así, algunos autores han mostrado que la activación de los receptores AT-1 de angiotensina modifica las acciones metabólicas de la insulina. Por este motivo, en estados o patologías donde existe activación del sistema renina-angiotensina y, en consecuencia, de los receptores AT-1 hay cierto grado de insulinoresistencia cardíaca. Dado que la obesidad es una condición metabólica que se caracteriza por la activación crónica del sistema renina-angiotensina, en este estudio los autores se proponen evaluar en un modelo de obesidad e insulinoresistencia en ratas si la activación de los receptores AT-1 de angiotensina tiene un efecto inhibitorio sobre la vía de señales intracelulares del receptor de insulina cardíaco.

Para cumplir con este objetivo estudiaron un grupo de ratas controles (C) y un segundo grupo al cual trataron con una dieta hipercalórica (OB) durante 30 semanas. En un segundo lote de animales se repitieron los experimentos pero las ratas fueron tratadas con losartán (CL y OBL).

Los grupos de animales OB tuvieron mayor peso corporal y adiposidad que sus respectivos controles. La obesidad se acompañó también de niveles de colesterol e insulina elevados. Otra característica de estos anima-

les fue el incremento de los triglicéridos, de los ácidos grasos libres, de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina y de intolerancia a la glucosa. El tratamiento con losartán atenuó todas estas alteraciones y redujo los niveles de insulina y del índice HOMA.

Además, el tratamiento con losartán, como era de esperar, redujo la presión arterial, pero también atenuó la disfunción diastólica observada en los animales obesos.

El análisis *post mortem* de los animales reveló un incremento en el área de sección de los miocitos (índice de hipertrofia), así como un volumen mayor de colágeno intersticial, sin cambios en la expresión de la cadena pesada de miosina β . Todos estos cambios fueron revertidos con el tratamiento con losartán.

Una vía de señales importante asociada con la activación de los receptores AT-1 de angiotensina es la vía de las MAP quinasas; por este motivo, los autores de este trabajo evaluaron la expresión de estas enzimas (ERK y JNK). La obesidad incrementó la expresión de la enzima ERK, lo cual podría estar mostrando la relación entre la hiperinsulinemia y la activación del receptor AT-1 de angiotensina. Además, la obesidad aumentó la expresión de la enzima PI3K, que es una enzima clave en la vía de señales del receptor de insulina y con capacidad de activar la vía de las MAP quinasas. De esta manera, el bloqueo de los receptores AT-1 de angiotensina atenúa diferentes alteraciones metabólicas producidas por una dieta que induce obesidad, como la dislipidemia, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la insulinoresistencia. Además, el losartán normaliza la presión arterial y algunas señales que intervienen en la remodelación ventricular.

El trabajo de Oliveira-Junior y colaboradores muestra la relación entre las vías de señales intracelulares de la angiotensina y del receptor de insulina a nivel cardíaco en un modelo de obesidad e insulinoresistencia. Como es conocido, la activación de los receptores AT-1 de angiotensina produce diferentes efectos periféricos, como la vasoconstricción periférica, la secreción de aldosterona, la reabsorción de sodio y el desarrollo de hipertensión arterial. El bloqueo de estos receptores mejora la resistencia periférica, incrementa la irrigación sanguínea del músculo esquelético y mejora la glucemia. Sin embargo, es interesante observar cómo alguno de estos efectos y otros sobre la remodelación cardíaca ocurren por un cruzamiento de señales entre la insulina y la angiotensina y utilizando a las MAP quinasas como vía común.