
O CORAÇÃO NA OBESIDADE: MECANISMOS E CONSEQUÊNCIAS

MILENE MOEHLECKE¹, GERIS MAZZUTTI², BEATRIZ D. SCHAAN^{1,3}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):36-43
RSCESP (72594)-2149

A obesidade está associada a risco aumentado de doença cardiovascular, tanto pela associação a múltiplos fatores de risco que frequentemente a acompanham como pelos efeitos diretos do excesso de peso sobre a estrutura e a dinâmica cardíacas. A patogênese da disfunção miocárdica na obesidade é complexa e multifatorial. Alterações hemodinâmicas, neuro-humorais e no metabolismo dos substratos energéticos estão implicadas no desenvolvimento da miocardiopatia da obesidade. Acredita-se que as mudanças estruturais e funcionais no miócito cardíaco representem uma “má adaptação” às alterações metabólicas descritas na obesidade, levando à disfunção miocárdica progressiva e, finalmente, à insuficiência cardíaca. A perda de peso induz significativas mudanças tanto na estrutura miocárdica quanto na disfunção diastólica relacionada à obesidade. Abordagens farmacológicas que atuem sobre o remodelamento cardíaco, bloqueando a fibrogênese, tais como TGF- β 1, espécies reativas de oxigênio ou endotelina-1, têm apresentado resultados promissores em estudos experimentais.

Descritores: cardiomiopatias, fatores de risco, obesidade.

HEART IN OBESITY: MECHANISMS AND CONSEQUENCES

Obesity is associated with increased risk of cardiovascular disease, both by the presence of multiple well documented risk factors that often accompany this condition, and the direct effects of excess of weight on cardiac structure and dynamics. The pathogenesis of myocardial dysfunction in obesity is complex and multifactorial. Neurohumoral, hemodynamic, and metabolism changes of energy substrates are implicated in the development of the cardiomyopathy of obesity. It is believed that the structural and functional changes in cardiac myocytes represent a “maladaptive” metabolic alteration described in obesity, leading to progressive heart failure and ultimately to myocardial dysfunction. Weight loss can induce significant changes in both myocardial structure and diastolic dysfunction related to obesity. Pharmacological approaches that act on cardiac remodeling blocking fibrogenesis, such as TGF- β 1, reactive oxygen species and endothelin-1, have shown promising results in experimental research.

Descriptors: cardiomyopathies, obesity, risk factors.

¹ Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Cardiologia/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Serviço de Endocrinologia/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço para correspondência:

Beatriz D. Schaan. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, nº 2350, prédio 12, 4º andar. Porto Alegre - RS. Brasil.
CEP: 90035-003.

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

A obesidade é uma doença crônica de etiologia complexa e multifatorial, resultante da inadequação entre a ingestão calórica e o gasto energético, com a participação de fatores genéticos, ambientais e psicossociais. O índice de massa corporal (IMC), calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) elevada ao quadrado, é a ferramenta de mais fácil aplicabilidade disponível para quantificar a adiposidade geral, guardando boa correlação com o risco de complicações relacionadas à obesidade. Aproximadamente 68% dos adultos norte-americanos apresentam excesso de peso (IMC maior ou igual a 25 kg/m²); destes, 35% apresentam obesidade (IMC maior ou igual a 30 kg/m²)¹. No Brasil, estima-se que mais de 50% da população adulta apresente excesso de peso, enquanto 17,5% apresentam obesidade². Da mesma forma, a prevalência de excesso de peso entre crianças e adolescentes tem crescido rapidamente² e é fator de risco independente para obesidade na idade adulta³.

O excesso de peso determina aumento de risco para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral⁴ e morte por todas as causas; o risco é proporcional ao aumento do IMC⁵. Além disso, a obesidade se associa a risco elevado de uma série de comorbidades como hipertensão arterial, dislipidemia e *diabetes mellitus*, o que inquestionavelmente eleva os gastos em saúde. Pessoas com excesso de peso apresentam um gasto médio *per capita* 42% superior àquelas com peso adequado⁶.

A obesidade tem sido associada a uma constelação de alterações cardíacas, estruturais e hemodinâmicas, mesmo em indivíduos assintomáticos, tais como sobrecarga de volume, em decorrência do débito cardíaco cronicamente elevado, hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e aumento do volume de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo⁷. Além disso, vias de sinalização prejudicadas em decorrência da lipotoxicidade, inflamação, estresse oxidativo, apoptose de miócitos, resistência insulínica e hiperativação simpática têm sido postuladas na patogênese das complicações cardíacas presentes na obesidade⁸.

Uma revisão sobre os principais aspectos neuro-humorais e metabólicos envolvidos na patogênese das anormalidades estruturais e funcionais do coração associadas à obesidade, assim como sobre a fisiopatologia das anormalidades encontradas, será discutida a seguir.

MIOCARDIOPATIA DA OBESIDADE

A patogênese da disfunção miocárdica na obesidade é complexa e multifatorial (Figura 1). Um problema adicional no seu entendimento refere-se à presença de múltiplas comorbidades com potencial de causar disfunção miocárdica, incluindo *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, resistência insulínica e inatividade física nesta população⁹.

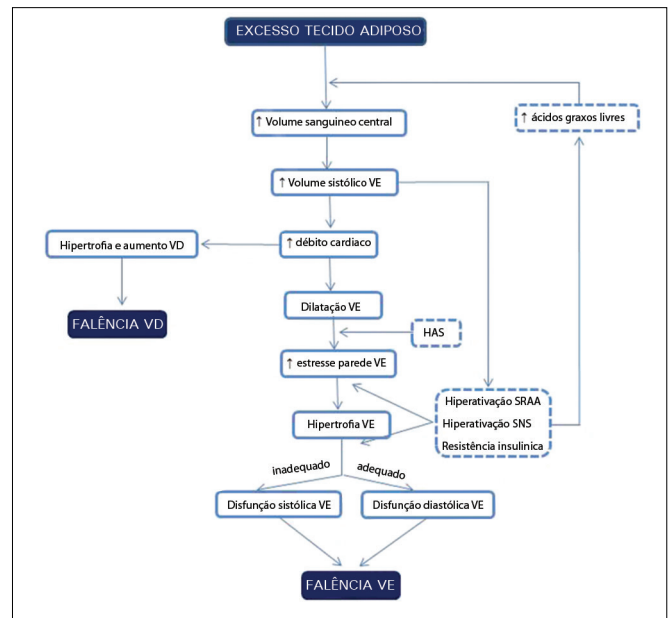


Figura 1. Patogênese da miocardiopatia relacionada à obesidade (adaptada da referência 19). VE: Ventrículo esquerdo; VD: Ventrículo direito; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: Sistema nervoso simpático; HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

Tanto em humanos como em modelos animais, a obesidade determina um acúmulo de gordura não apenas no tecido adiposo, mas também em diversos órgãos e tecidos corporais. Esses depósitos de gordura, além de causarem danos por compressão mecânica direta, secretam proteínas metabolicamente ativas, denominadas adipocinas, com potencial de causar disfunção dos miócitos e hipertrofia ventricular, independentemente da sobrecarga hemodinâmica¹⁰.

Nas últimas décadas, estudos experimentais que avaliaram os efeitos da obesidade sobre o coração têm sugerido alterações como esteatose cardíaca, lipoapoptose e ativação de genes cardíacos específicos que determinam um padrão de “miocardiopatia da obesidade”¹¹. O excesso de substratos, como ácidos graxos não esterificados, resultante da oxidação lipídica, pode levar à disfunção contrátil progressiva em modelos animais¹². Células não adiposas apresentam capacidade limitada de armazenar o excesso de gordura e, quando expostas a um excesso de triglicérides e ácidos graxos livres decorrentes da obesidade, iniciam um processo de esteatose com perda de função celular, que em grau avançado resulta na lipoapoptose¹⁰. Em ratos obesos expostos à elevada quantidade de triacilglicerol, observa-se um aumento no *pool* intracelular de acetil-CoA em miócitos cardíacos, que na condição de substrato para vias de metabolismo não oxidativo resulta em disfunção celular e apoptose¹². O acúmulo de lipídios em outros tecidos que não os adipócitos está associado a dano mitocondrial por diminuição da capacidade oxidativa da mitocôndria e a aumento da lipólise, fenômeno denominado lipotoxicidade¹¹.

Similarmente a outros órgãos, a exposição cardíaca a elevados níveis de ácidos graxos livres, determinando alterações citosólicas do miócito e disfunção mitocondrial é um dos fatores que leva ao aumento não hemodinâmico da massa miocárdica. Da mesma forma, é responsável pelo menos em parte pela hipertrofia ventricular relacionada à obesidade, que muitas vezes cursa com hipertrofia inapropriada em relação ao grau de sobrecarga hemodinâmica¹³.

É provável que alterações estruturais miocárdicas ocorram mesmo em indivíduos assintomáticos com obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²)¹⁴. O aumento da massa do ventrículo esquerdo está particularmente ligado à obesidade central ou visceral¹⁵. O acúmulo de gordura visceral mostrou-se associar com mudanças na sinalização, transcrição de genes e remodelamento cardíaco¹⁶. O aumento do tecido adiposo visceral determina uma cascata de eventos biológicos, incluindo aumento da disponibilidade do angiotensinogênio, aumento na produção de proteínas com impacto hemodinâmico (leptina, adiposina, resistina), redução da adiponectina e expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6)¹⁷. Além disso, os adipócitos humanos produzem fatores liberadores de mineralocorticoides, os quais estão associados ao desenvolvimento de hipertensão arterial e efeitos pró-fibróticos¹⁵. A obesidade visceral também se associa com aumento na resistência insulínica e no tônus adrenérgico, potentes estímulos para a hipertrofia ventricular¹⁸.

Parece existir um *continuum* de risco entre o grau de adiposidade e massa do ventrículo esquerdo e prejuízo do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo¹⁹. A hipertrofia do ventrículo esquerdo em pessoas com obesidade decorre tanto dos estímulos hemodinâmicos, tais como hipertensão arterial e sobrecarga crônica de volume, quanto dos não hemodinâmicos, como viscosidade sanguínea elevada pelo aumento dos substratos da lipoxidação¹⁵. Pacientes com obesidade visceral apresentam aumento no trabalho cardíaco em decorrência do maior aporte sanguíneo da gordura visceral quando comparada à subcutânea²⁰. O tecido adiposo é um compartimento metabolicamente ativo; pessoas com obesidade grau III (IMC maior ou igual a 40 kg/m²) consomem uma parcela significativa do débito cardíaco para perfusão do tecido adiposo. Estima-se que, para cada 100 gramas de tecido adiposo, é necessário um débito cardíaco adicional de 2-3 ml por minuto¹¹. Dessa forma, a obesidade visceral é um importante determinante do aumento na volemia. O fluxo sanguíneo para o tecido adiposo em indivíduos com obesidade extrema pode corresponder a 50% do débito cardíaco em repouso¹¹.

Em relação aos estímulos hemodinâmicos, a sobrecarga de volume predomina sobre a pressórica¹⁵. O aumento no débito cardíaco decorre do aumento na frequência cardíaca e, principalmente, do aumento no volume sistólico, sendo este último o principal estímulo para o aumento da massa do ventrículo esquerdo na obesidade¹⁵. A demanda aumentada e uma inadequada regulação da resistência vascular periférica são os principais contribuintes para o aumento no débito cardíaco

observado na obesidade¹⁵. Outro fator associado ao aumento do volume circulante é o elevado consumo de sódio comumente associado às dietas hipercalóricas, cursando com retenção hídrica²¹. O consumo elevado de sal determina aumento das espessuras parietais e da massa do ventrículo esquerdo independentemente dos níveis pressóricos¹¹. Além disso, a resposta fisiológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona está alterada em indivíduos com obesidade quando comparada aos controles sem aumento de peso¹⁵. A supressão da atividade da renina plasmática e da aldosterona após sobrecarga salina, bem como o consequente aumento na excreção urinária de sódio estão significativamente reduzidos na obesidade, o que é especialmente relacionado à resistência insulínica²².

Em indivíduos obesos, o efeito deletério da hipertrofia do ventrículo esquerdo relaciona-se à baixa complacência ventricular, podendo levar à disfunção diastólica e à isquemia subendocárdica¹¹. Tais alterações, mesmo nas fases iniciais, são responsáveis pelo aumento do átrio esquerdo e, consequentemente, pelo aumento na incidência de fibrilação atrial nesses indivíduos²³.

O aumento do peso, geralmente associado à hipertensão, ao *diabetes mellitus*, à dislipidemia, entre outros fatores de risco cardiovasculares, afeta diretamente a estrutura e a função cardíaca por determinar aumento na pré e na pós-carga cardíacas como consequência de uma circulação hiperdinâmica, sobrecarga crônica de volume e alteração da resistência vascular periférica²³. Dessa forma, tanto a dilatação como o aumento da massa do ventrículo esquerdo são alterações adaptativas à obesidade. A hipertrofia excêntrica, que se caracteriza pelo aumento das espessuras parietais do ventrículo esquerdo acompanhada de aumento no diâmetro diastólico da cavidade ventricular, está mais associada à obesidade, embora a hipertrofia concêntrica (hipertrofia sem aumento significativo da cavidade ventricular) tem sido descrita¹⁵.

A função diastólica do ventrículo esquerdo é definida como a capacidade do ventrículo esquerdo de acomodar o volume de sangue proveniente do átrio esquerdo à baixa pressão durante a diástole. Clinicamente, pode ser avaliada pelo ecocardiograma pela análise do fluxo diastólico transmitral e medidas do Doppler tecidual. A análise da função diastólica é importante, já que mesmo disfunções assintomáticas têm sido associadas ao desenvolvimento futuro de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta. De forma simplificada, para análise da função diastólica do ventrículo esquerdo é necessário o conhecimento da velocidade do pico precoce do fluxo transmitral (onda E), velocidade do pico tardio do fluxo transmitral (onda A) e pico precoce de velocidade do anel mitral ao Doppler tecidual (onda E'). A disfunção diastólica é classificada em graus leve, moderado e grave com padrões ecocardiográficos do enchimento ventricular que variam desde déficit de relaxamento até padrão restritivo²⁴. Hipertensão arterial, diabetes e obesidade são importantes causas de disfunção diastólica. O excesso de peso está associado à disfunção diastólica independentemente da massa do ventrículo

esquerdo ou de outros fatores de risco associados. Russo et al.²⁵ avaliaram a relação entre o grau de adiposidade com a função diastólica. Sobre peso e obesidade estiveram diretamente associados à redução da onda E' e ao aumento da relação E/E', refletindo aumento nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. O risco de disfunção diastólica associada à obesidade quando corrigida para sexo, idade, massa do ventrículo esquerdo, frequência cardíaca e presença de diabetes foi de 1,6 (IC_{95%} 1,06-2,41; $p = 0,02$), sugerindo que a disfunção diastólica possa ser um dos substratos fisiopatológicos entre a obesidade e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca²⁵.

Em relação à função sistólica do ventrículo esquerdo, estudos que avaliaram a fração de ejeção pela forma tradicional, considerando os diâmetros sistólico e diastólico, não evidenciaram diferenças entre indivíduos com e sem obesidade¹¹. Entretanto, medidas diretas das propriedades miocárdicas por técnicas ecocardiográficas utilizando Doppler tecidual, como pico de velocidade miocárdica sistólica (S), pico de velocidade diastólica precoce (E'), *strain* e *strain rate* têm demonstrado que na obesidade grau III pode ocorrer disfunção ventricular sistólica, verificada por menor *strain* longitudinal, menor pico de velocidade sistólica miocárdica e menor pico de velocidade diastólica precoce, mesmo em vigência de fração de ejeção preservada²⁵.

O risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca entre pacientes com excesso de peso aumenta proporcionalmente ao aumento do IMC. Análises do *Framingham Heart Study*, com 5.881 participantes sem história de insuficiência cardíaca, acompanhados durante 14 anos, mostraram um risco de insuficiência cardíaca de 5% em homens e 7% em mulheres para cada aumento unitário no IMC²⁶. O risco para insuficiência cardíaca foi duas vezes maior para pessoas com obesidade em relação às aquelas sem obesidade. De forma interessante, parece haver um gradiente contínuo de risco entre maior IMC e incidência de insuficiência cardíaca, independente de variáveis como idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool ou presença de diabetes.

O “PARADOXO DA OBESIDADE” NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estudos observacionais do início do século XXI avaliando fatores prognósticos em pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida descreveram a presença de sobre peso ou obesidade como fatores protetores ou de não aumento de risco de mortalidade nessa população^{7,27}. Apesar de a obesidade ser considerada um fator de risco para o surgimento da insuficiência cardíaca, após sua instalação, por mecanismos ainda não completamente elucidados, pacientes com insuficiência cardíaca com excesso de peso parecem cursar com melhor prognóstico.

Diversos mecanismos têm sido descritos na tentativa de explicar esse possível efeito cardioprotetor da obesidade na insuficiência cardíaca; dentre eles, a presença do tecido

adiposo branco perivascular e epicárdico, maior quantidade de massa muscular e de reserva energética, níveis de citocinas anti-inflamatórias elevados com efeito neutralizante sobre endotoxinas bacterianas e citocinas pró-inflamatórias^{27,28}.

Uma das hipóteses para o aumento da sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca e obesidade refere-se ao aumento da reserva metabólica nesses indivíduos, tornando-os menos vulneráveis ao estresse metabólico da insuficiência cardíaca²⁹. Outro mecanismo proposto está relacionado aos menores níveis de TNF- α . O TNF- α comumente está elevado na insuficiência cardíaca e contribui para a lesão do cardiomiócito e da caquexia muscular presente nesta condição por meio de seus efeitos inotrópicos negativos e pró-apoptóticos²⁹. O tecido adiposo, ao produzir receptores solúveis para TNF- α , desempenha uma função cardioprotetora em pacientes com obesidade por neutralizar os efeitos biológicos danosos do TNF- α ²⁹.

Revisão sistemática publicada em 2008 por Oreopoulos et al.²⁹ avaliou a associação entre o IMC com mortalidade total e cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca com acompanhamento variável entre um a três anos. Foram incluídos 9 estudos (4 observacionais e 5 análises *post hoc* de ensaios clínicos randomizados), totalizando 28.209 pacientes. Em relação a pacientes com IMC normal, pacientes com sobre peso e obesidade apresentaram redução de 19% (IC_{95%} 0,72-0,92) e de 40% (IC_{95%} 0,53-0,69) na mortalidade cardiovascular e de 16% (IC_{95%} 0,79-0,90) e 33% (IC_{95%} 0,62-0,73) na mortalidade total, respectivamente.

Outras variáveis, além do IMC, relacionadas à sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca têm sido estudadas. Coorte envolvendo 2.718 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida encontrou que tanto o IMC quanto a circunferência abdominal foram preditores de melhor sobrevida naqueles com IMC maior ou igual a 25 kg/m² ou circunferência abdominal maior que 102 cm em homens. Entre as mulheres, um IMC superior a 25 kg/m² foi associado à melhor sobrevida, porém, sem diferença quanto à medida da cintura³⁰.

O paradoxo da obesidade foi avaliado também no contexto de internação hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada. Em coorte com 108.927 pacientes hospitalizados por descompensação aguda da insuficiência cardíaca, a redução da mortalidade intra-hospitalar foi associada a um maior IMC, independente de outras variáveis como idade, sexo, níveis de ureia, creatinina, pressão arterial e dispnéia em repouso. Para cada aumento em 5 unidades no IMC, o *odds ratio* ajustado para mortalidade reduziu em 10% (IC_{95%} 0,88-0,93; $p < 0,001$), tanto para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada quanto para aqueles com fração de ejeção reduzida³¹.

Embora pareça existir uma associação inversa entre um maior IMC com menor mortalidade por insuficiência cardíaca em pacientes com excesso de peso, é necessário cautela na interpretação desses estudos, já que a associação é oriunda

de estudos observacionais ou análises *post hoc* de ensaios clínicos randomizados, sujeitos a vieses de seleção e fatores de confusão não completamente identificados ou corrigidos. Estudos maiores e melhor delineados são necessários para confirmar tal hipótese e também para identificar quais variáveis, além do IMC, estão associadas a um melhor prognóstico nessa população.

O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo, além de ser responsável pelo estoque energético, desempenha importante função na integração de sinais hormonais, metabólicos e inflamatórios pela produção de uma série de proteínas bioativas denominadas adipocinas como adiponectina, TNF- α , leptina, resistina, dentre outras. A obesidade é caracterizada por um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, resultando em inflamação crônica persistente de baixo grau³².

A adiponectina, uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias, desempenha função importante no metabolismo glicêmico e lipídico: baixos níveis séricos têm sido fortemente associados à resistência insulínica e ao diabetes³³. Sua expressão é suprimida por fatores pró-inflamatórios, espécies reativas de oxigênio e hipóxia enquanto agonistas do *proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ) estimulam a sua produção³⁴. Além de estar associada a maior risco de diabetes, resultados preliminares sugerem que a adiponectina pode estar associada a um perfil de risco cardiovascular adverso³⁵. Em modelos experimentais, a administração exógena de adiponectina reduz a área de isquemia de reperfusão, apoptose celular e protege contra dano endotelial pela ativação de mecanismos sinalizadores mediados pela adenosina-proteína quinase ativada, provavelmente pela ação de receptores da adiponectina: AdipoR1 e AdipoR2³⁶.

Em humanos, entretanto, o estado de inflamação de baixo grau relacionado à aterosclerose tem sido associado a níveis aumentados³⁷ e diminuídos³⁸ de adiponectina. Antonopoulos et al.³⁹ avaliaram a expressão de adiponectina num contexto de inflamação sistêmica induzida em cultura de adipócitos de 575 pacientes com doença arterial coronariana com e sem insuficiência cardíaca comparada a indivíduos saudáveis. Nesse estudo, o principal preditor de liberação de adiponectina foram os níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) ($p = 0,003$), e não a elevação da proteína C reativa ultrasensível e da IL-6, ambas elevadas em estado de inflamação. Além disso, os níveis de adiponectina foram diferentes conforme o estágio e a estabilidade da doença arterial coronariana, ambos diferindo de indivíduos saudáveis. Não está claro, portanto, se a adiponectina em si aumenta o risco cardiovascular ou se esta citocina é apenas marcador de risco em pacientes com doença cardiovascular com pior prognóstico.

Pessoas com excesso de adiposidade visceral apresentam aumento do tecido adiposo epicárdico, um tipo de gordura visceral associada ao aumento da massa do ventrículo esquerdo, à fibrose e a propriedades pró-inflamatórias e pró-aterogênicas⁴⁰, que podem participar na patogênese da

aterosclerose e no curso da doença arterial coronariana⁴⁰. Estudo com 190 pacientes assintomáticos com pelo menos um fator de risco cardiovascular encontrou um valor de maior ou igual a 2,4 mm como preditivo de estenose coronariana assintomática (acima de 50%) com sensibilidade de 80% e valor preditivo negativo de aproximadamente 90%⁴¹. Nesse estudo, o *odds ratio* para a presença de doença arterial coronariana em pacientes com espessura do tecido adiposo epicárdico maior ou igual a 2,4 mm foi de 10,8 (IC_{95%} 4,9-24,8). Após análise de regressão multivariada, a presença da espessura aumentada do tecido adiposo (*odds ratio* 9,48) foi superior a fatores de risco clássicos como diabetes, hipertensão e dislipidemia na predição de doença arterial coronariana significativa (*odds ratio* 3,35; 2,52 e 1,67, respectivamente).

ANORMALIDADES NEURO-HUMORAIS E METABÓLICAS

Hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona decorre da sobrecarga pressórica e volumétrica do ventrículo esquerdo comumente vista na obesidade e tem como função a regulação da pressão arterial e dos eletrólitos. Ao longo da última década, tem sido detectada a presença dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona de forma local em diversos tecidos, inclusive no tecido adiposo e no coração⁴². Estudos *in vitro* evidenciam ativação dos fibroblastos no tecido cardíaco por todos os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona produzidos localmente no coração. Os mecanismos responsáveis pelo aumento do *turnover* de colágeno são mediados pela angiotensina II, via fator transformador de crescimento beta 1 (TGF- β 1) e aldosterona, através de agonistas diretos dos receptores mineralocorticoides e TGF- β 1⁴³. Estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem que o tecido adiposo visceral é capaz de secretar angiotensinogênio e angiotensina II mediante estímulos como ácidos graxos livres e TNF- α ⁴² com efeito aditivo ao sistema nervoso simpático sobre a pressão arterial sistêmica.

Estudo randomizado, cegado, placebo-controlado avaliou os parâmetros ecocardiográficos de função sistólica e diastólica, além de marcadores de fibrose miocárdica, em 113 pacientes com obesidade, sem outras comorbidades, tratados com antagonistas da aldosterona durante seis meses. Os pacientes tratados com espironolactona apresentaram melhora em todos os parâmetros ecocardiográficos, além da redução dos níveis séricos de pró-colágeno⁴⁴.

Hiperativação simpática

Aumento do tônus simpático sobre o tecido adiposo e sobre o coração foi observado na obesidade²³. A hiperativação simpática decorre, pelo menos parcialmente, da associação à apneia obstrutiva do sono, comorbidade muito comum na obesidade⁴⁵. Uma hipótese adicional refere-se à elevação nos níveis dos ácidos graxos livres, levando à ativação do sistema nervoso simpático cardíaco em pacientes com excesso de peso. Paolisso et al.⁴⁶ demonstraram aumento agudo da

atividade cardíaca simpática após administração de ácidos graxos livres em 15 pessoas saudáveis. As repercussões da hiperativação simpática incluem efeitos indiretos sobre a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, em decorrência de fatores hemodinâmicos, como o aumento da pressão arterial e da contratilidade cardíaca, e efeitos diretos secundários à ação das catecolaminas sobre os miócitos²³.

Resistência insulínica

No coração, a insulina regula a utilização de substratos pelos cardiomiócitos e apresenta efeitos independentes sobre o fluxo coronariano, ação anti-inflamatória e efeitos diretos na sobrevivência celular miocárdica⁴⁷. Na ausência de isquemia, sobrecarga mecânica ou pressórica, os ácidos graxos livres constituem a principal fonte de energia deste tecido, seguidos da glicose, lactato, cetonas e aminoácidos, representando rápida adaptação dos cardiomiócitos conforme o substrato presente em maior abundância⁴⁸.

O estado de resistência insulínica, comumente observado em pessoas com diabetes, hipertensão, aterosclerose e síndrome metabólica, ocorre primariamente em pacientes com obesidade⁴⁹. Na presença de resistência insulínica, ocorre um aumento tanto do aporte quanto da captação de ácidos graxos livres pelos miócitos cardíacos, desencadeando lipotoxicidade, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e disfunção contrátil progressiva^{48,49}.

Além da maior captação de glicose, via translocação de GLUT4 (transportador de glicose insulino-sensível), mediante estímulos contrátil e hipóxico, a ativação do fosfatidilinositol 3-quinase e fosforilação/ativação de Akt pela insulina desencadeia uma série de alterações estruturais no coração, tais como hipertrofia celular e apoptose dos cardiomiócitos⁴⁸. As alterações nas vias de sinalização mediadas pela insulina ocorrem de forma precoce em animais submetidos à dieta hiperlipídica⁵⁰ e contribuem para o risco aumentado de hipertrofia cardíaca, remodelamento do ventrículo esquerdo e, finalmente, desenvolvimento de insuficiência cardíaca⁴⁹. Estudo experimental com indução de resistência insulínica em roedores revelou adaptação inadequada do cardiomiócito à isquemia, secundária ao comprometimento da via glicolítica mediada pela insulina⁵¹. Estudos em modelos animais e em humanos têm demonstrado aumento da extensão da lesão miocárdica em indivíduos com resistência insulínica⁴⁹.

Abordagens terapêuticas para melhora da sensibilidade à insulina reduzem o dano miocárdico, a recuperação celular após insulto isquêmico, bem como o limiar à isquemia. Além das medidas não farmacológicas como perda de peso e aumento da atividade física⁵², medicações sensibilizadoras da insulina como a metformina⁵³ e as tiazolidinedionas⁵⁴ são opções disponíveis em avaliação. O uso de agonistas do PPAR- γ , como a rosiglitazona, melhora a captação de glicose estimulada pela insulina nos cardiomiócitos em modelos animais de obesidade⁵⁴. Entretanto, com o acúmulo de evidências ao longo da última década demonstrando um perfil de segurança cardiovascular controverso, seu uso em pacientes com resistência insulínica deve ser desencorajado.

EFEITOS DA PERDA DE PESO

A perda de peso, por meio de mudanças de estilo de vida ou após cirurgia bariátrica, induz significativas mudanças, tanto na estrutura miocárdica quanto na disfunção diastólica relacionada à obesidade^{55,56}. Os efeitos da perda de peso em curto prazo sobre a função cardíaca foram avaliados numa coorte prospectiva de pacientes com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica ou a tratamento dietético. Após um ano de acompanhamento, o percentual de excesso de peso perdido entre os grupos foi semelhante e determinou regressão parcial da hipertrofia do ventrículo esquerdo, melhora da disfunção diastólica e da distensibilidade da aorta⁵⁷.

A perda de peso parece tão potente na redução da massa do ventrículo esquerdo quanto o controle da pressão arterial¹⁵. Obviamente, a melhora dos parâmetros hemodinâmicos é proporcional à gravidade da obesidade e ao grau de redução de peso atingido. Resumidamente, após perda significativa de peso ocorre redução no volume total circulante, no débito cardíaco, no volume sistólico, no trabalho cardíaco e na massa do ventrículo esquerdo⁵⁸. A resistência vascular periférica frequentemente aumenta após a perda de peso, dependendo, sobretudo, da resposta pressórica. Em pessoas com obesidade sem hipertensão arterial, a resistência vascular periférica aumenta; entretanto, em associação com hipertensão arterial, o aumento esperado na resistência vascular periférica pode ser compensado pela redução da pressão arterial⁵⁸. Além da melhora dos parâmetros hemodinâmicos, a atenuação do tônus simpático, da ativação do eixo renina-angiotensina, da resistência insulínica e da hiperleptinemia contribuem para a redução da hipertrofia, assim como do remodelamento do ventrículo esquerdo⁵⁸.

PERSPECTIVAS

As alterações neuro-humorais, metabólicas e hemodinâmicas descritas na obesidade levam ao surgimento da miocardiopatia associada à obesidade. O remodelamento miocárdico fibrótico pode levar à disfunção diastólica e à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O remodelamento atrial e ventricular pode predispor o paciente ao surgimento de taquiarritmias e à morte súbita. A atenuação dessas vias compensatórias pode reduzir o risco de fibrose e, consequentemente, das complicações associadas. A perda de peso, independente do método empregado, reverte, pelo menos parcialmente, as alterações cardíacas estruturais e funcionais presentes em pacientes obesos.

Abordagens farmacológicas bem estabelecidas no manejo do remodelamento cardíaco incluem inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e antagonistas da aldosterona. Novas terapias objetivando o bloqueio de fatores estimuladores da fibrogênese, tais como TGF- β 1, espécies reativas de oxigênio ou endotelina-1, têm apresentado resultados promissores em estudos experimentais.

CONCLUSÃO

A patogênese da miocardiopatia da obesidade, embora ainda não completamente elucidada, é multifatorial. Anormalidades neuro-humorais e metabólicas consistindo na hiperativação simpática, no sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipersinulinemia decorrente do estado de resistência insulínica, deficiência de adiponectina, hiperleptinemia pela resistência à leptina, lipotoxicidade e lipoapoptose são mecanismos potencialmente implicados. Alterações hemodinâmicas determinadas pelo aumento da adiposidade visceral traduzidas por hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do volume sistólico, aumento do débito cardíaco associadas à disfunção sistólica e diastólica em graus variados estão diretamente associados à miocardiopatia da obesidade. Ademais, a gravidade do remodelamento, assim como as alterações da geometria do ventrículo esquerdo, são proporcionais à duração e à gravidade da obesidade.

Pacientes com obesidade apresentam um risco pelo menos duas vezes maior para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e cinco vezes maior para complicações cardiovasculares como doença arterial coronariana. Contraditoriamente, evidências a partir de estudos observacionais das últimas duas décadas têm mostrado um provável efeito protetor da obesidade em relação à mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, o então denominado “paradoxo da obesidade”. Diversos mecanismos têm sido postulados para tentar explicar a menor mortalidade total e cardiovascular nesse grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e obesidade. Entretanto, estudos prospectivos maiores e melhor delineados avaliando outras variáveis além do IMC são necessários.

REFERÊNCIAS

- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.732>
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. (VIGITEL) [Acesso 10 Ago 2013]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/vigitel>
- Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2008;9(5):474-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x>
- Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. PMID: 19299006 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82. PMID: 23280227 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
- Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w822-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.28.5.w822>
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789-95. PMID: 11527635 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01448-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01448-6)
- Ren SY, Xu X. Role of autophagy in metabolic syndrome-associated heart disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;pii: S0925-4439(14)00116-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.04.029>
- Harmancey R, Wilson CR, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity. *Hypertension*. 2008;52(2):181-7. PMID: 18574077 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110031>
- Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
- Di Bello V, Fabiani I, Conte L, Barletta V, Delle Donne MG, Cuono C, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):881-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20071>
- Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1784-9. PMID: 10677535 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.4.1784>
- Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):577-85. PMID: 21272749 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.040>
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F>
- de Simone G, Izzo R, De Luca N, Gerdtts E. Left ventricular geometry in obesity: is it what we expect? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):905-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.06.012>
- Leichman JG, Lavis VR, Aguilar D, Wilson CR, Taegtmeyer H. The metabolic syndrome and the heart—a considered opinion. *Clin Res Cardiol*. 2006;95 Suppl 1:i134-41. PMID: 16598541 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-006-1119-7>
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55. PMID: 15469638 DOI: <http://dx.doi.org/10.1079/BJN20041213>
- Collins S. A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):157-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.234>
- Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mukerji V, Massey CV, et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(8):550-7. PMID: 7489025
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2002;10(8):767-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2002.104>
- Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension*. 1994;23(1 Suppl):I20-4. PMID: 8282359 DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.23.1_Suppl.I20
- Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension*. 1999;33(4):1008-12. PMID: 10205239 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.33.4.1008>
- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88(2):389-419. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00017.2007>
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>

25. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1368-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.042>
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13. PMID: 12151467 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020245>
27. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Ciccoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail*. 2003;9(1):29-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1054/jcaf.2003.4>
28. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1933-40. PMID: 14662255 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.016>
29. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156(1):13-22. PMID: 18585492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.014>
30. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):77-82. PMID: 22497678 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.050>
31. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J*. 2007;153(1):74-81. PMID: 17174642 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.007>
32. Schram K, Sweeney G. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(6):199-205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2008.10.001>
33. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5. PMID: 11344187 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.5.7463>
34. den Ruijter HM, Pasterkamp G, de Jager SC. Adiponectin regulation in cardiovascular disease: is diseased fat showing its true color? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2180-1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304380>
35. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C, Löwel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1369-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.053>
36. Kondo K, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Kito T, et al. Impact of a single intracoronary administration of adiponectin on myocardial ischemia/reperfusion injury in a pig model. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2010;3(2):166-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.872044>
37. Rizza S, Gigli F, Galli A, Michelini B, Lauro D, Lauro R, et al. Adiponectin isoforms in elderly patients with or without coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):702-6. PMID: 20398150 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02773.x>
38. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, Seelhorst U, Winkelmann BR, Tiran B, et al. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4277-86. PMID: 16912132 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0836>
39. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, Digby J, Patel R, Psarros C, et al. Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):2151-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303828>
40. Baldasseroni S, Pratesi A, Orso F, Di Serio C, Foschini A, Marella AG, et al. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in patients with coronary artery disease with or without left ventricular dysfunction. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80(4):170-6. PMID: 25087293
41. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R, Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):534-8. PMID: 22579086 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.024>
42. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;35(6):1270-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.35.6.1270>
43. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2000;47(1):1-3. PMID: 10869522 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00092-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00092-4)
44. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadin H, Mysiak A, Marwick TH. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade. *Heart*. 2013;99(5):320-6. PMID: 23343682 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303329>
45. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:129-52. PMID: 17148737 DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1367.010>
46. Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):723-30.
47. Schaan BD, Rabelo ER, Irigoyen MC. Insulin: cardiovascular effects and therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(6):793-802. PMID: 15761552 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000600004>
48. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Glucose transporters in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):177-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000200004>
49. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2068-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241984>
50. Peterson LR. Obesity and insulin resistance: effects on cardiac structure, function, and substrate metabolism. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(6):451-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-006-0022-y>
51. Morel S, Berthonneche C, Tanguy S, Toufektsian MC, Perret P, Ghezzi C, et al. Early pre-diabetic state alters adaptation of myocardial glucose metabolism during ischemia in rats. *Mol Cell Biochem*. 2005;272(1-2):9-17. PMID: 16010967 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-005-4778-1>
52. Caponi PW, Lehnen AM, Pinto GH, Borges J, Markoski M, Machado UF, et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. *Clinics (São Paulo)*. 2013;68(7):1010-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013\(07\)20](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013(07)20)
53. Fischer Y, Thomas J, Rösen P, Kammermeier H. Action of metformin on glucose transport and glucose transporter GLUT1 and GLUT4 in heart muscle cells from healthy and diabetic rats. *Endocrinology*. 1995;136(2):412-20. PMID: 7835271
54. Hällsten K, Virtanen KA, Lönnqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Rönnekaa T, et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med*. 2004;21(12):1280-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01332.x>
55. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G. Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27(2):146-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpt215>
56. Held M, Mittnacht M, Kolb M, Karl S, Jany B. Pulmonary and Cardiac Function in Asymptomatic Obese Subjects and Changes following a Structured Weight Reduction Program: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107480. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0107480>
57. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Petersen SE, Robinson M, Robson MD, et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):718-26. PMID: 19679250 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.086>
58. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhani S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):391-400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.003>