

Tejido adiposo epicárdico y enfermedad cardiovascular

Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease

Dra. Gabriela Berg

CONICET; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Bioquímica Clínica I, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

¿CUÁL ES EL ROL DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

El tejido adiposo epicárdico (TAE) es un tejido adiposo visceral que rodea e infiltra al miocardio y a las arterias coronarias, sin fascia de separación, lo que permite un intercambio muy activo entre el TAE y las estructuras adyacentes. Históricamente era considerado un simple depósito de energía, capaz almacenar y regular el suministro de ácidos grasos (AG) circulantes, protegiendo el miocardio de daño lipotóxico por niveles altos de AG. Además, en condiciones fisiológicas, el TAE muestra funciones protectoras, como la amortiguación mecánica contra la torsión de ondas arteriales y la defensa contra la hipotermia.

Sin embargo, en los últimos años el TAE ha sido identificado como un tejido metabólicamente activo, capaz de producir y secretar una enorme variedad de adipocitoquinas que podrían ser protectoras o dañinas, según el microambiente local.^{1,2}

En situaciones patológicas, ante un proceso de expansión, como en la obesidad o la diabetes tipo 2, el TAE perdería su capacidad protectora adquiriendo un perfil proinflamatorio y proaterogénico, con secreción de adipocitoquinas injuriantes (factor de necrosis tumoral [TNF], interleuquina [IL]-6 y proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 [MCP-1], entre muchas otras). Estas citoquinas pueden interactuar con las estructuras adyacentes, con la consiguiente amplificación de la inflamación vascular e inestabilidad de la placa por medio

de la apoptosis y la neovascularización. A su vez, puede generarse un flujo de AG y lípidos bioactivos hacia el miocardio, causando daño mediado por lipotoxicidad y modulando negativamente la función cardíaca y de las arterias coronarias.³ Mazurek *et al.* describieron por primera vez el perfil de secreción de adipocitoquinas del TAE en pacientes con enfermedad coronaria (EC), con aumento de la expresión de la MCP-1 y mayor proceso inflamatorio.⁴

Hoy día, numerosos estudios han demostrado la participación del TAE en la aparición y la progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria.^{5,6} Además, se lo asocia con fibrilación auricular y disfunción ventricular diastólica.⁷

¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TIENE LA MEDICIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO?

Esta es una pregunta interesante, dado que deberíamos pensar, ¿qué información adicional aporta la medida del TAE sobre otros marcadores de obesidad, como el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia de cintura? ¿En qué pacientes tiene sentido medir el TAE? Más aún, ¿cómo medirlo?

El TAE es un tejido difícil de estudiar, por su ubicación y porque los animales que se utilizan con frecuencia en el laboratorio (rata, ratón) prácticamente no lo desarrollan, por lo que la mayoría de las investigaciones se han basado en su cuantificación mediante métodos no invasivos, como el ecocardiograma transtorácico, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

El estudio Framingham demostró que el TAE contribuye más significativamente al proceso de aterosclerosis coronaria y al infarto agudo de miocardio que la obesidad abdominal.⁸ Una gran cantidad de estudios demostraron una asociación entre el TAE y algunos marcadores de ateromatosis,⁸ así como con la carga de placa aterosclerótica coronaria y extracoronaria, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (FRC).⁹ En el *Heinz Nixdorf Recall Study*, que incluyó 4093 individuos sin enfermedad cardiovascular conocida, los sujetos con TAE en el cuartil superior presentaron un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares tras un seguimiento medio de 8 años, incluso tras el ajuste por otros FRC (*hazard ratio* [HR]: 1.54; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.09 a 2.19) y del puntaje de calcio coronario (HR: 1.50; IC 95% 1.07-2.11).¹⁰ En el *Rancho Bernardo Study*, una investigación de menor tamaño con seguimiento a 12 años, los pacientes con volumen de TAE en el tercil superior presentaron un riesgo de mortalidad global 2.6 veces mayor que aquellos en el tercil inferior, independientemente de los FRC.¹¹ Asimismo, el estudio MESA encontró una asociación significativa entre el volumen de TAE y el riesgo de eventos coronarios, de manera independiente de los FRC y del IMC (HR: 1.26; IC 95%: 1.01 a 1.59), mientras que no se reportó una correlación significativa entre los eventos y el IMC o la circunferencia abdominal.¹² Finalmente, otro estudio demostró que el volumen del TAE fue un predictor independiente de mortalidad por todas las causas.¹³

Por lo tanto, la evaluación de la extensión del TAE podría mejorar y personalizar la estratificación de riesgo, identificando pacientes con riesgo residual elevado vinculado con la inflamación. La TC probablemente sea la modalidad más apropiada por disponibilidad, precisión, costo y valoración cualitativa.

¿QUÉ IMPACTO TIENE TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO, O VICEVERSA?

Si bien la obesidad visceral en general se correlaciona con la presencia de la dislipidemia aterogénica, caracterizada por el aumento de triglicéridos, disminución del colesterol asociado con

lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y presencia de lipoproteína de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, el impacto del TAE sobre el perfil lipídico es más complejo. En nuestro laboratorio hemos estudiado detenidamente este tejido, y encontramos que hay un aumento en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada del catabolismo de los triglicéridos contenidos en quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como de su regulador positivo (GPIHBP1), y disminución de su regulador negativo (ANGPTL4). Este comportamiento metabólico justifica el mayor depósito de triglicéridos en el interior del TAE y explica uno de los mecanismos de su expansión,¹⁴ señalando un comportamiento paradójico del TAE en un contexto de insulinoresistencia. Llamativamente, este perfil no se correspondió con los niveles de la enzima y de sus reguladores en circulación,¹⁵ probablemente por el menor aporte que el TAE representa en comparación con otros tejidos adiposos. Más aún, el lipidoma de las lipoproteínas no predice el lipidoma del tejido.¹⁶ A su vez, hemos detectado la presencia de lípidos bioactivos, como niveles más altos de ceramidas (Cer18:2/18:0, Cer18:1/18:0 y Cer18:1/24:1) y esfingomiélin. La importancia de nuestros resultados radica en que estos marcadores han sido propuestos en la circulación como predictores de riesgo cardiovascular.¹⁷

Poder encontrar biomarcadores séricos del metabolismo del TAE es un desafío aún no resuelto. Futuras investigaciones permitirán establecer el riesgo que este tejido implica a la salud cardiovascular en cada paciente.

¿QUÉ ROL TIENE EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO EN LA DIABETES?

Numerosos trabajos han informado el aumento del volumen o del área del TAE en pacientes con insulinoresistencia o diabetes, en comparación con sujetos sanos. Un metanálisis que incluyó 13 estudios con 1102 pacientes con diabetes y 813 controles demostró que la diabetes se asocia con aumento del TAE, independientemente del control metabólico y del método utilizado para evaluar el volumen del tejido.¹⁸ El rol del TAE en la predicción de la aterosclerosis temprana en individuos con riesgo alto de enfermedad cardiovascular

aterosclerótica también se ha confirmado en pacientes con diabetes asintomáticos. La mayor aterogenicidad del TAE en los sujetos con diabetes puede estar relacionada con una alta concentración de AG insaturados, esfingolípidos y ceramidas en el TAE,¹⁶ considerando el efecto que tienen estos lípidos bioactivos en interferir en la cadena de señalización de la insulina. Se conoce que, si bien la lipogénesis está aumentada, la absorción de glucosa es extremadamente baja en el TAE, con niveles más bajos del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), en comparación con otros tejidos adiposos. En consecuencia, este tejido puede contribuir a la insulinoresistencia local en las arterias coronarias. La mayor lipogénesis característica del TAE no se ve interferida por la insulinoresistencia, sino más bien incrementada, como lo demuestra el aumento de LPL en el TAE de pacientes con diabetes.¹⁹ Además, los pacientes con diabetes muestran mayor volumen del TAE, con un perfil metabólicamente más activo y proinflamatorio, de manera independiente de los otros FRC.^{14,20}

¿QUÉ TERAPIA ACTUAL MODULA EL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO?

El TAE es un FRC modificable y un posible objetivo terapéutico, debido a su capacidad de respuesta a fármacos con efectos pleiotrópicos como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores del transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). La evidencia actual demuestra que estos fármacos reducen la incidencia de los principales eventos cardiovasculares, a través de mecanismos independientes del control glucémico. La reducción de la grasa visceral se ha sugerido como uno de los efectos no glucémicos del agonista del GLP-1 liraglutida.²¹ En pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad, los agonistas del GLP-1, como la liraglutida (dosis diaria), la semaglutida (dosis semanal) y la dulaglutida (dosis semanal), reducen el espesor del TAE en mayor medida que la pérdida de peso total.^{19,21} La activación del TAE por estos agonistas puede reducir la adipogénesis local, mejorar la utilización de grasas, inducir la diferenciación hacia una mayor expresión de genes del tejido adiposo marrón y modular el sistema renina-angiotensina. Estos cambios metabólicos podrían contribuir a los efectos beneficiosos de los agonistas del GLP-1 en el sistema cardiovascular.

Asimismo, el beneficio cardiovascular de los inhibidores del SGLT2 podría estar relacionado, en parte, con su efecto sobre el TAE, ya que su utilización se asocia con un efecto antiinflamatorio, con aumento de la oxidación de AG y mayor lipólisis.

En algunos estudios se ha informado una reducción en el espesor del TAE inducida por estatinas, probablemente por su acción sobre los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).²² La activación de PPAR α y PPAR γ puede mejorar la sensibilidad a la insulina del TAE y la captación de glucosa. Sin embargo, las estatinas tienen menos efectos sobre el TAE que los agonistas del GLP-1 y los inhibidores del SGLT2.

Finalmente, otros fármacos con acción antiinflamatoria utilizados en la insulinoresistencia, como la metformina y las tiazolidindionas, también se han informado en la reducción del volumen del TAE.²²

BIBLIOGRAFÍA

1. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 11:363-371, 2015.
2. Berg G, Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M. Epicardial adipose tissue in cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol* 1127:131-143, 2019.
3. Bornachea O, Veá A, Llorente-Cortés V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Investig Arterioscler* 30:230-239, 2018.
4. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, *et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108:2460-2466, 2003.
5. Hwang IC, Park HE, Choi SY. Epicardial adipose tissue contributes to the development of non-calcified coronary plaque: A 5-year computed tomography follow-up study. *J Atheroscler Thrombosis* 24:262-274, 2017.
6. Rodríguez-Granillo GA, Carrascosa P, Deviggiano A, Capunay C, De Zan MC,

- Goldsmith A, *et al.* Pericardial fat volume is related to atherosclerotic plaque burden rather than to lesion severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:795-801, 2017.
7. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: A prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 7:e008232, 2018.
 8. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito J, Wolf P, *et al.* Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850-856, 2009.
 9. Rodríguez-Granillo GA, Reynoso E, Capunay C, Carpio J, Carrascosa P. Pericardial and visceral, but not total body fat, are related to global coronary and extra-coronary atherosclerotic plaque burden. *Int J Cardiol* 260:204-210, 2018.
 10. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Kara K, *et al.* Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 61:1388-1395, 2013.
 11. Larsen BA, Laughlin GA, Saad SD, Barrett-Connor E, Allison MA, Wassel CL. Pericardial fat is associated with all-cause mortality but not incident CVD: the Rancho Bernardo Study. *Atherosclerosis* 239:470-475, 2015.
 12. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, *et al.* The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 90:499-504, 2009.
 13. Rodríguez-Granillo GA, Reynoso E, Capunay C, Antoniades C, Shaw LJ, Carrascosa P. Prognostic value of vascular calcifications and regional fat depots derived from conventional chest computed tomography. *J Thoracic Imaging* 34:33-40, 2019.
 14. Barchuk M, Schreier L, Lopez G, Cevey A, Baldi J, Fernandez Tome MDC, *et al.* Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiopoietin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. *Atherosclerosis* 288:51e9, 2019.
 15. Barchuk M, Nagasawa T, Murakami M, López G, Baldi J, Miksztowicz V, *et al.* The antagonistic behavior of GPIHBP1 between EAT and circulation does not reflect lipolytic enzymes levels in the tissue and serum from coronary patients. *Clin Chim Acta* 510:423-429, 2020.
 16. Barchuk M, Dutour A, Ancel P, Svilar L, Miksztowicz V, Lopez G, *et al.* Untargeted lipidomics reveals a specific enrichment in plasmalogens in epicardial adipose tissue and a specific signature in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:986e1000, 2020.
 17. Leiberer A, Mündlein A, Laaksonen R, Lääperi M, Jylhä A, Fraunberger P, Drexel H. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 6;29(6):947-956, 2022.
 18. Li Y, Liu B, Li Y, Jing X, Deng S, Yan Y, She Q. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 18:3, 2019.
 19. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 19(9):593-606, 2022.
 20. Gaborit B, Kober F, Jacquier A, Moro PJ, Cuisset T, Boullu S, *et al.* Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 36(3):422-430, 2012.
 21. Berg G, Barchuk M, Lobo M, Nogueira JP. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 16(7):102562, 2022.
 22. Konwerski M, Gąsecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases: A review. *Biology* 11(3):355, 2022.