

# PROPIEDADES PRO-ATEROGÉNICAS DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

Marcos M. Lima M.

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Mérida – Estado Mérida. Venezuela.

Correo: marcoslimamedical@hotmail.com

Recibido: 26/01/2011

Aceptado: 15/02/2011

## Resumen

El tejido adiposo epicárdico constituye la grasa visceral del corazón, y se ubica predominantemente en los surcos aurículoventriculares e interventriculares, no estando separada por aponeurosis o tejidos similares del miocardio y las arterias coronarias, lo cual sugiere que existen importantes interacciones entre estas estructuras. Además, el adipocito epicárdico es un órgano metabólicamente activo, debido a que secreta una amplia gama de adipocitoquinas que influyen en la morfofisiología del corazón, y que en condiciones patológicas como en la diabetes y la obesidad, podrían favorecer la aparición de procesos ateroscleróticos, revistiendo por tanto, a este pequeño depósito de grasa de un enorme interés clínico y científico en la actualidad.

**Palabras clave:** grasa epicárdica, adipocito, aterosclerosis.

## Abstract

The epicardial adipose tissue represents the visceral adipose tissue of the heart, and it's located mainly around the atrioventricular and interventricular grooves, unseparated by fascia or similar tissue within the myocardium and coronary arteries, which suggests that there are important interactions among these structures. Moreover, the epicardial adipose tissue is an active metabolic organ, due to its ability to secrete several adipokines which influence the morphology and physiology of the heart, and which could favor the evolution of processes such as atherosclerosis in pathologic situations such as diabetes and obesity. Given this facts, this small fat deposit currently holds enormous clinical and scientific interest.

**Key Words:** epicardial fat, adipocyte, atherosclerosis.

## Introducción

En años recientes la asociación de la obesidad con las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2, ha despertado un enorme interés en el estudio del tejido adiposo visceral, y si bien es cierto que este interés se ha centrado en el estudio de la grasa visceral intra-abdominal, otros depósitos extra-abdominales han sido recientemente estudiados, entre ellos el tejido adiposo epicárdico<sup>1</sup>.

El tejido adiposo epicárdico se ubica predominantemente en los surcos aurículoventriculares e interventriculares. Focos menores de grasa se extienden desde la superficie epicárdica hacia el miocardio, rodeando la adventicia de las arterias coronarias<sup>2,3</sup>. Cabe destacar que no existen tejidos aponeuróticos que separen la grasa epicárdica del miocardio y los vasos coronarios, lo cual sugiere que existe una íntima relación entre estas estructuras; sin embargo, el papel fisiológico

del tejido adiposo epicárdico no está del todo claro. Se ha propuesto que puede servir: 1) como un buffer que absorbe ácidos grasos evitando sus efectos deletéreos sobre el miocardio, 2) como una fuente de energía local en situaciones de alta demanda como por ejemplo en situaciones de isquemia miocárdica, y 3) debido a que deriva del tejido adiposo pardo, pudiera servir para defender al miocardio contra la hipotermia<sup>2,4,5</sup>. Además este tejido es un órgano metabólicamente activo, capaz de secretar moléculas anti-inflamatorias como adiponectina y adrenomedulina que alcanzan las arterias coronarias por un mecanismo de secreción vasocrino, pudiendo ejercer efectos favorables sobre la vasculatura vecina<sup>6</sup>; sin embargo, en condiciones patológicas como la obesidad y la diabetes, este tejido es capaz de liberar a la circulación moléculas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , del inglés tumoral necrosis

factor- $\alpha$ ), visfatina, resistina, interleucinas 1 y 6, leptina y angiotensinógeno con un efecto desfavorable<sup>7</sup>.

Se ha propuesto un mecanismo masa-dependiente expresado en espesor de grasa epicárdica como determinante del equilibrio entre factores protectores y dañinos de este tejido<sup>8</sup>.

En el presente artículo se describirá brevemente las propiedades pro-aterogénicas del tejido adiposo epicárdico.

#### Propiedades pro-aterogénicas del tejido adiposo epicárdico

La respuesta inflamatoria innata representa una de las vías que pudieran explicar la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, y el subsecuente aumento del riesgo cardiovascular que acompaña a la obesidad<sup>9</sup>. La inmunidad innata puede ser activada a través de los receptores recolectores (TLRs, del inglés toll-like receptors), los cuales reconocen antígenos como los lipopolisacáridos, que provocan la translocación del factor nuclear kappa beta (NF $\kappa$ B, del inglés nuclear factor  $\kappa$ B) hacia el núcleo, con la posterior transcripción de mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>10-12</sup>. Recientemente Baker y cols.<sup>13</sup>, demostraron que el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad arterial coronaria exhiben mayor actividad de NF $\kappa$ B, lo cual conlleva a un estado pro-inflamatorio que pudiera causar inestabilidad de la placa aterosclerótica vía apoptosis y neovascularización. Por otro lado, la mayor expresión del TLR-2 y TLR-4 en este grupo de pacientes, permite sugerir que los macrófagos juegan un papel preponderante en la respuesta inflamatoria del tejido adiposo epicárdico<sup>13</sup>.

Por otra parte, existen enzimas de bajo peso molecular pertenecientes a la familia de la fosfolipasa A<sub>2</sub> que pueden hidrolizar fosfolípidos de las lipoproteínas, principalmente fosfolípidos oxidados, para posteriormente producir ácidos grasos libres y lisofosfolípidos que son depositados en la pared arterial, contribuyendo a la respuesta inflamatoria asociada con el desarrollo de la placa aterosclerótica<sup>14,15</sup>. Además, los cambios inducidos por la fosfolipasa A<sub>2</sub> en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) incrementan su afinidad por los proteoglicanos de la matriz sub-endotelial, causando retención de LDL en el espacio sub-endotelial, lo cual constituye un paso crítico en el proceso de aterogénesis<sup>16</sup>. Recientemente Dutour y cols.<sup>17</sup>, han demostrado un incremento en la expresión de la fosfolipasa A<sub>2</sub> tipo II en el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad arterial coronaria, pudiendo este fenómeno aumentar la susceptibilidad a desarrollar aterosclerosis.

Como se mencionó, el tejido adiposo epicárdico es un órgano metabólicamente activo capaz de generar diversas adipocitoquinas, entre ellas factor quimioatractivo de monocitos tipo 1 (MCP-1, del inglés Monocyte chemoattractant protein-1), el cual puede inducir la expresión de moléculas de adhesión vascular como ICAM-1 que favorecen la adhesión de monocitos al endotelio vascular, facilitando así el inicio de la cascada aterosclerótica<sup>18</sup>.

Recientemente, Salgado-Somoza y cols.<sup>19</sup>, han comparado por análisis proteómico el tejido adiposo epicárdico y el tejido adiposo subcutáneo, encontrando que en pacientes con en-

fermedad arterial coronaria existe una expresión disminuida de catalasa en el tejido adiposo epicárdico en comparación con el tejido subcutáneo. La catalasa es una enzima antioxidante que protege a las células contra los efectos dañinos del peróxido de hidrógeno convirtiéndolo en oxígeno y agua. Este hallazgo podría demostrar un aumento del stress oxidativo en pacientes con enfermedad arterial coronaria a nivel del tejido adiposo epicárdico. El incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species) se relaciona con el proceso aterosclerótico en varios aspectos: 1) inactivan la sintasa de óxido nítrico endotelial, causando disfunción endotelial. 2) induce la expresión de moléculas de adhesión vascular como ICAM-1. 3) estimula la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares<sup>20</sup>.

Consistente con todos estos hallazgos, se ha demostrado que la ausencia de tejido adiposo alrededor de ciertos segmentos de las arterias coronarias, se relaciona con ausencia de aterosclerosis. Esta variante anatómica en la cual las arterias coronarias se hallan rodeadas de miocardio en vez de tejido adiposo, se denomina puente miocárdico, y el efecto favorable puede deberse al incremento del stress de cizallamiento (shear stress) en estos segmentos, lo cual disminuye la adhesión vascular y la transferencia de lípidos a la matriz sub-endotelial, así como a la ausencia de la influencia aterogénica del tejido adiposo epicárdico en esta localización<sup>21-23</sup>.

## Conclusión

El tejido adiposo epicárdico es la auténtica grasa visceral del corazón, que en virtud de su proximidad anatómica, puede jugar un papel central en la aparición y desarrollo de procesos ateroscleróticos a nivel de las arterias coronarias, siendo por ende un excelente marcador de riesgo cardiometabólico y un potencial blanco terapéutico para intervenciones futuras en el campo de aterosclerosis.

## Referencias

1. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2223-2234.
2. Lima MM. Grasa epicárdica: un nuevo indicador de riesgo cardiometabólico. *Avances Cardiol* 2010; 30: 331-337.
3. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 536-543.
4. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high - fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990; 14: 1013-1022.
5. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial adipose and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3611-3615.

6. Iacobellis G. Echocardiographic epicardial fat: a new tool in the white coat pocket. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 519-522.
7. 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* 2003; 108: 2460-2466.
8. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1311-1319.
9. Medzhitov R, Janeway Jr CA. An ancient system of host defense. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:12-15.
10. Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1589:1-13.
11. Muzio M, Polentarrutti N, Bosisio D, Manoj Kumar PP, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 563-566.
12. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E740-E747.
13. Baker AR, Harte AL, Howell N, Pritlove C, Ranasinghe AM, Da Silva NF, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor- kappa B and c-jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 261-267.
14. Boyanovsky BB, Webb NR. Biology of secretory phospholipase A2. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 61-72.
15. Rosenson RS. Future role for selective phospholipase A2 inhibitors in the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 93-101.
16. Sartipy P, Camejo G, Svensson L, Hurt-Camejo E. Phospholipase A(2) modifications of low density lipoproteins forms small high density particles with increased affinity for proteoglycans and glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1999; 274: 25913-25920.
17. Dutour A, Achard V, Sell H, Naour N, Collart F, Gaborit B, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 963-967.
18. Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1340-1346.
19. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanetey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H202-209.
20. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
21. Ishikawa Y, Akasaka Y, Ito K. Significance of anatomical properties of myocardial bridge on atherosclerosis evolution in the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis* 2006; 186: 380-389.
22. Scher AM. Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: a neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2000; 149: 1-3.
23. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, Masuda S. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997; 430: 163-171.