

Editorial

Grasa epicárdica, mala regulación metabólica y riesgo cardiovascular: cómo encajar las piezas



Epicardial Fat, Metabolic Dysregulation, and Cardiovascular Risk: Putting Things Together

Francisco López-Jiménez^{a,*} y Ondrej Sochor^b^a Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos^b Department of Cardiovascular Diseases, International Clinic Research Center, Masaryk University, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, República Checa

Historia del artículo:

On-line el 26 de abril de 2014

Durante varias décadas, los anatomopatólogos observaron que la aterosclerosis coronaria está limitada generalmente a los segmentos subepicárdicos y que los segmentos coronarios intramiocárdicos rara vez muestran aterosclerosis¹. También observaron que la grasa pericárdica se sitúa principalmente a lo largo de las ramas coronarias principales^{2,3}. Estas 2 observaciones llevaron a los investigadores a sospechar y confirmar la existencia de una relación entre la grasa pericárdica y la aterosclerosis coronaria.

La obesidad o el exceso de tejido adiposo se han relacionado desde hace mucho tiempo con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la grasa visceral, posiblemente más que la grasa total, está involucrada en la aterosclerosis a través de mecanismos indirectos, como la mala regulación metabólica, y factores de riesgo relacionados con la obesidad, como la hipertensión sistémica y la dislipemia^{4–6}. Los estudios realizados han mostrado también la existencia de mecanismos directos que relacionan la obesidad con la enfermedad cardiovascular, como el aumento de ácidos grasos libres circulantes y la producción de citocinas^{7–9}. Estudios más actuales han mostrado que la grasa pericárdica, un tipo de grasa visceral ectópica situada alrededor del corazón en forma de tejido adiposo subepicárdico (intrapericárdico) o por fuera del pericardio, tiene gran cantidad de marcadores inflamatorios y es metabólicamente activa^{10,11}. Otros estudios han demostrado que la grasa pericárdica de los pacientes con aterosclerosis es más activa metabólicamente que la grasa de las personas sin enfermedad coronaria aterosclerótica^{12,13}. En estudios transversales se ha observado asociación entre la grasa pericárdica medida con ecocardiografía, tomografía computarizada o resonancia magnética y la presencia de aterosclerosis coronaria y su grado^{14–16}, así como, usando pruebas de estrés gammagráficas, una asociación entre grasa pericárdica y disminución de la perfusión miocárdica¹⁷. La grasa epicárdica de los ventrículos está relacionada con la masa

miocárdica no solo en los corazones normales, sino también en los hipertróficos o isquémicos¹⁸. Los estudios realizados han puesto de manifiesto que el grosor del tabique auricular, que viene dado fundamentalmente por la cantidad de grasa subepicárdica, se asocia a enfermedad coronaria¹⁹. Sin embargo, algunos estudios no han logrado evidenciar la asociación entre grasa pericárdica y enfermedad coronaria. Un estudio publicado por Chaowalit et al²⁰, sobre 180 pacientes consecutivos a los que se realizaron una ecocardiografía y una angiografía coronaria, no observó correlación significativa alguna entre el grosor del tejido adiposo subepicárdico (medido en la pared libre del ventrículo derecho) y ninguna de las variables angiográficas ($p > 0,05$). En dicho estudio el porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria significativa en alguna arteria coronaria y la puntuación de gravedad no presentaron asociación significativa con el grosor del tejido adiposo subepicárdico. Además, en ese mismo estudio no se observó una correlación significativa entre grasa epicárdica y dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo u obesidad, pero la grasa epicárdica sí estaba correlacionada con la edad. En favor de la hipótesis que relaciona la grasa pericárdica con la enfermedad coronaria, hay estudios prospectivos que han demostrado asociación entre grasa pericárdica y eventos cardiovasculares, lo que respalda el concepto de que la grasa pericárdica está involucrada en la génesis y la progresión de la enfermedad coronaria aterosclerótica²¹.

La asociación entre grasa pericárdica y enfermedad coronaria se ha atribuido en parte a mecanismos paracrinos debidos a la proximidad del tejido adiposo pericárdico con las arterias coronarias²². También se ha apuntado que la grasa pericárdica podría estar involucrada en la mala regulación metabólica general asociada a la grasa visceral¹⁴, aunque esta hipótesis es cuestionable, ya que el volumen de grasa pericárdica es muy pequeño en comparación con el volumen de otros depósitos de grasa visceral. Así pues, la asociación entre grasa pericárdica y mala regulación metabólica se explica muy probablemente por la asociación entre la grasa pericárdica y la grasa visceral total, que actúa como factor de confusión desde el punto de vista estadístico. Este extremo se ha puesto de manifiesto en algunos estudios que han observado que la asociación entre grasa pericárdica y mala regulación metabólica y enfermedad coronaria generalmente se pierde o se atenúa de manera significativa tras introducir un ajuste respecto a los parámetros de valoración de la grasa visceral no cardíaca¹⁴.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.013>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:436–41.

* Autor para correspondencia: Division of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, Estados Unidos. Correo electrónico: Lopez@mayo.edu (F. López-Jiménez).

Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Fernández-Muñoz et al²³ han evaluado la hipótesis de que la grasa pericárdica muestra una asociación con la grasa visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas, mediante el examen de 34 mujeres de 50-65 años, a las que se realizó una ecocardiografía transtorácica y se determinó la grasa pericárdica. Los autores han puesto de relieve que la grasa epicárdica muestra estrecha correlación con el índice de masa corporal, el perímetro de la cintura y la grasa visceral, y también con la presencia de síndrome metabólico. Este estudio es el primero que evalúa esta asociación en mujeres posmenopáusicas y añade un elemento de información importante a la literatura al demostrar que la grasa pericárdica tiene una intensa correlación con otros depósitos de grasa visceral y con parámetros clínicos de valoración de la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas. Aunque este estudio proporciona información adicional para comprender mejor la compleja asociación entre obesidad, mala regulación metabólica y enfermedad cardiovascular, sigue habiendo preguntas a las que será preciso responder en los próximos años mediante estudios similares. Se trata de preguntas relativas al papel de la grasa pericárdica en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y el posible papel de las determinaciones de la grasa pericárdica como instrumento de uso clínico.

PREGUNTA 1: ¿LA GRASA PERICÁRDICA DESEMPEÑA ALGÚN PAPEL CAUSAL EN LA GÉNESIS Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

La mayor parte de la evidencia existente sobre el estudio de la asociación entre grasa pericárdica y enfermedad cardiovascular es de tipo transversal, lo que limita la posibilidad de extraer conclusiones sobre la direccionalidad y la causalidad de dicha asociación. Se necesitan más estudios prospectivos que valoren la asociación entre la grasa pericárdica y los resultados clínicos. Se ha señalado que la grasa pericárdica podría ser un componente peligroso o que puede tratarse simplemente de un parafenómeno que señale la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular²⁴. Dado que la grasa pericárdica muestra una intensa correlación con la grasa visceral total, y especialmente con la grasa visceral abdominal, no está claro que la asociación entre grasa pericárdica y mala regulación metabólica sea realmente independiente o, como se ha mencionado antes, simplemente sea un efecto de confusión. El principal problema es que la grasa pericárdica tiene una correlación tan intensa con otros depósitos de grasa que resulta difícil separar el efecto de cada uno de estos depósitos en la mala regulación metabólica.

PREGUNTA 2: ¿QUÉ CAUSA DE LA ACUMULACIÓN DE GRASA PERICÁRDICA?

Varios estudios han puesto de manifiesto una asociación apenas moderada entre la obesidad general medida con el índice de masa corporal y la grasa pericárdica^{25,26}, lo cual indica que el depósito de grasa pericárdica puede no explicarse por completo por un desequilibrio entre consumo y gasto de energía, como ocurre en la obesidad general. Dado que la grasa pericárdica puede ejercer de fuente cercana de ácidos grasos disponible para el consumo miocárdico, es posible que la acumulación de grasa pericárdica pueda estar motivada, al menos en parte, por mecanismos compensatorios o protectores. Por ejemplo, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con pioglitazona durante 24 semanas, hubo un aumento del volumen de grasa pericárdica, en comparación con el grupo de control de pacientes tratados con metformina, con una mejora simultánea de la función diastólica²⁷.

Se ha propuesto también que la acumulación de grasa pericárdica pueda ser un mecanismo compensatorio protector del miocardio que, si no, estaría en riesgo de isquemia. Por ejemplo, la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo puede fomentar la angiogénesis²⁸. Los estudios que nos permitan conocer mejor la etiología de la grasa pericárdica nos ayudarán a determinar si esta es o no un objetivo terapéutico.

PREGUNTA 3: ¿EN QUÉ AUMENTA EL VALOR DIAGNÓSTICO O PRONÓSTICO LA MEDICIÓN DE LA GRASA PERICÁRDICA?

Determinar el valor diagnóstico o pronóstico incremental de una prueba resulta complejo. Para que aporte valor añadido, una nueva prueba debe demostrar que identifica a individuos en riesgo a los que no se consideraría tales con usando las pruebas estándar. Las formas matemáticas de aportar valor añadido incluyen determinar el aumento del área bajo la curva de características operativas del receptor o determinar el porcentaje neto de reclasificación. Lamentablemente, no hay ningún estudio clínico que se haya centrado específicamente en la evaluación del valor diagnóstico o pronóstico incremental de medir la grasa pericárdica para identificar a las personas con riesgo de enfermedad coronaria o con eventos cardiovasculares. Dada la correlación muy intensa existente entre la grasa pericárdica y otros depósitos viscerales de grasa, y también con métodos sencillos de medir la adiposidad, como el perímetro de cintura, es improbable que la medición de la grasa pericárdica aporte un valor adicional al que proporciona la medición del perímetro de cintura o de la distribución de la grasa con el cociente cintura/cadera. Futuros estudios clínicos que determinen el valor diagnóstico y pronóstico incremental de medir la grasa pericárdica permitirán responder a esta cuestión.

Por último, es importante apreciar que un mejor conocimiento de la biología, la etiología y el riesgo asociado de la grasa pericárdica serán útiles para comprender mejor la compleja asociación entre adiposidad y enfermedad cardiovascular. En estudios recientes, se ha demostrado una correlación intensa entre la grasa pericárdica y la fibrilación auricular²⁹ y otros estudios indican que la grasa pericárdica es tan solo la punta del iceberg respecto a la acumulación de grasa cardíaca. La esteatosis del tejido miocárdico puede desempeñar un papel aún más importante que la grasa pericárdica en los trastornos cardiovasculares, pero no se dispone de estudios de cohorte que hayan medido simultáneamente la esteatosis cardíaca y la grasa pericárdica. El contenido miocárdico de triglicéridos es un instrumento prometedor en la identificación y la cuantificación de la esteatosis cardíaca³⁰. De hecho, la esteatosis cardíaca puede ser un importante factor predictivo de insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas, aunque está todavía por demostrar. La naturaleza, el papel que desempeña y las causas de la acumulación de grasa epicárdica podrán esclarecerse mejor con estudios genéticos. Los resultados preliminares muestran un *locus* específico para la grasa ectópica, no relacionado con la grasa en general o la visceral³¹. Estudios futuros en los que se aborden simultáneamente diferentes formas de adiposidad cardíaca permitirán esclarecer el papel independiente o sinérgico de la grasa alrededor o dentro del miocardio. Por el momento, los resultados indudables de múltiples estudios respaldan la idea de que la obesidad cardíaca o la acumulación de grasas en el corazón o a su alrededor constituyen un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

FINANCIACIÓN

Financiado en parte por el Fondo de Desarrollo Regional Europeo (Proyecto FNUSA) ICRC (número CZ.1.05/1.1.00/02.0123)

y la Agencia de Subvención Interna del Ministerio de Sanidad de la República Checa (IGA MZCR, número NT13434-4/2012).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scher AM. Absence of atherosclerosis in human intramyocardial coronary arteries: a neglected phenomenon Atherosclerosis. 2000;149:1–3.
2. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. Am J Cardiol. 1995;76:414–8.
3. Smith HL, Willius FA. Adiposity of the heart. A clinical and pathologic study of one hundred and thirty size obese patients. Arch Intern Med. 1933;52:911–31.
4. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. Stroke. 1990;21:701–6.
5. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study Am J Epidemiol. 1997;145:614–9.
6. Després JP, Allard C, Tremblay A, Talbot J, Bouchard C. Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. Metabolism. 1985;34:967–73.
7. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2005;96:939–49.
8. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4459–66.
9. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;116:1234–41.
10. 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 vitro. Int J Obes. 1990;14:1013–22.
11. 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;108:2460–6.
12. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293:E1443–50.
13. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. Int J Obes. 2008;32:268–74.
14. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2009;30:850–6.
15. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:1311–9.
16. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. Obesity (Silver Spring). 2007;15:870–8.
17. Kristoffersen US, Lebech AM, Wiinberg N, Petersen CL, Hasbak P, Gutte H. Silent ischemic heart disease and pericardial fat volume in HIV-infected patients: a case-control myocardial perfusion scintigraphy study. PLoS One. 2013;8:e72066.
18. Corradi R, Maestri S, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. Cardiovasc Pathol. 2004;13:313–6.
19. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Adipose tissue of atrial septum as a marker of coronary artery disease. Chest. 2007;132:817–22.
20. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2006;186:354–9.
21. 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. 2009;90:499–504.
22. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. Obes Rev. 2007;8:253–61.
23. Fernández-Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdoba Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, et al. La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas. Rev Esp Cardiol. 2014;67:436–41.
24. Chaowalit N, Lopez-Jimenez F. Epicardial adipose tissue: friendly companion or hazardous neighbour for adjacent coronary arteries? Eur Heart J. 2008;29:695–7.
25. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res. 2003;11:304–10.
26. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:605–13.
27. Jonker JT, Lamb HJ, Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Menting LJ, Diamant M, et al. Pioglitazone compared with metformin increases pericardial fat volume in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:456–60.
28. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295:E313–22.
29. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2010;56:784–8.
30. Granér M, Siren R, Nyman K, Lundbom J, Hakkarainen A, Pentikäinen MO, et al. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:1189–97.
31. Fox CS, White CC, Lohman K, Heard-Costa N, Cohen P, Zhang Y, et al. Genome-wide association of pericardial fat identifies a unique locus for ectopic fat. PLoS Genet. 2012;8:e1002705.