

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**Mecanismos inflamatorios del tejido adiposo visceral que influyen en el riesgo
y severidad de enfermedades cardiovasculares en sujetos con obesidad
central**

T E S I N A

P R E S E N T A

MPSS Daniela Sarahí León Saucedo

ASESORAS:

Dra. Oralia Nájera Medina

Dra. Carmen Paulina Rodríguez López

Departamento de Ciencias de la Salud, CBS. UAM-Xochimilco.

Ciudad de México, Julio 2022

ÍNDICE

ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
OBJETIVOS	7
General	7
Específicos	7
MÉTODO	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
CONCLUSIÓN	14
REFERENCIAS	15

ANTECEDENTES

Numerosos estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado que la obesidad está fuertemente asociada con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y mortalidad por cáncer. (Bryce-Moncloa et al., 2017). Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto a la prevalencia de sobrepeso y obesidad del 2016, señalaron a nivel mundial más de 1,900 millones de personas de 18 o más años con sobrepeso (39%), de los cuales, más de 650 millones tenían obesidad (13%). En el caso de niños y adolescentes de 5 a 19 años, el 18% tenía sobrepeso u obesidad y se estimó que unos 41 millones de niños menores de cinco años también tenían sobrepeso u obesidad. Actualmente, tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, particularmente en los entornos urbanos. En general, puede decirse que hay más personas obesas que con peso inferior al normal, lo cual ocurre en todas las regiones con excepción de ciertas partes de África subsahariana y Asia. En América Latina, México se posiciona dentro de los primeros cinco países con mayor prevalencia de obesidad en todos los grupos de edad y género (OMS, 2021).

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2020 sobre Covid-19 la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2020 en niños y niñas de 5 a 11 años fue de 38.2%, en adolescentes de 12 a 19 años de 43.8% y en adultos de 20 años o más fue de 76.0% en mujeres y 72.1% en hombres. La prevalencia nacional de sobrepeso fue de 38.1% y la de obesidad de 36%, mientras que la prevalencia de obesidad central fue aún mayor tanto en mujeres como en hombres con un 88.4% y 72.7%, respectivamente (Shamah-Levy et al, 2021).

Durante el 2020 las tres principales causas de muerte a nivel nacional fueron enfermedades cardíacas, COVID-19 y diabetes tipo 2. Por su parte, las defunciones causadas por enfermedades cardíacas han ocupado el primer lugar entre las principales causas de defunción a nivel mundial durante varios años, entre ellas, destacan las enfermedades isquémicas del corazón (aquellas con reducción del flujo sanguíneo al corazón por bloqueo parcial o total de las arterias), que tienen una alta incidencia entre la población que fallece a partir de los 45 años (INEGI, 2021).

La obesidad contribuye directamente a los factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la diabetes tipo 2, la hipertensión y los trastornos del sueño. Simultáneamente, también conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y su mortalidad independientemente de otros factores de riesgo cardiovasculares. Los datos más recientes destacan a la obesidad central, determinada por la circunferencia de la cintura, como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular que es independiente del índice de masa corporal (IMC) (Powell-Wiley et al., 2021).

La obesidad central significa una acumulación excesiva de tejido adiposo subcutáneo y visceral a nivel abdominal. Ambos tipos de tejido difieren entre sí con respecto a sus capacidades adipogénicas, lipolíticas y lipogénicas, así como sus perfiles secretores conformados por adipocinas y citocinas (Farkhondeh et al., 2020). Por su parte, el tejido adiposo visceral (TAV) es metabólicamente más activo que el tejido adiposo subcutáneo (TAS), y su disfunción se ha establecido como un predictor de la salud cardiometabólica (Weber et al., 2014).

La adiposidad visceral puede describirse como una consecuencia de la respuesta patológica del TAS al balance calórico positivo resultante de una ingesta calórica excesiva, un gasto energético reducido debido a la inactividad física o una combinación de estos dos componentes. Cuando el TAS es incapaz de expandirse a través de la hiperplasia de preadipocitos y actuar como un almacén metabólico protector, el exceso de triglicéridos provoca la deposición de lípidos en tejidos que no están diseñados para el almacenamiento adiposo (Adamczak & Wiecek, 2013). A este almacenamiento excesivo que conduce a la acumulación de lípidos en tejidos magros como el hígado, el corazón (pericardio, epicardio e intramiocardio) y el músculo esquelético, se le conoce como depósito ectópico de grasa. En este contexto, el exceso de adiposidad visceral es característico del TAS disfuncional (Neeland et al., 2019).

La inflamación del TAV se debe a la infiltración de macrófagos entre los adipocitos hipertrofiados que conduce a un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la interleucina 6

(IL-6), lo cual altera el perfil secretor del tejido con consecuencias como la disminución de la adiponectina y el aumento de los niveles de leptina, contribuyendo directa e indirectamente a ECV y enfermedades metabólicas (Ouchi et al., 2011). La interacción de estas y más citocinas origina y perpetúa la inflamación crónica del tejido adiposo en la obesidad.

La adiponectina tiene efectos antiaterogénicos mediados por su papel en la supresión de las respuestas inflamatorias, puesto que inhibe la actividad del factor nuclear kappa B (NFκB) y las consecuentes moléculas de adhesión, lo que conduce a una reducción de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. También tiene actividad cardioprotectora en la cardiopatía isquémica a través de las vías de la proteína cinasa activada por el monofosfato de adenina (AMPK) y de la ciclooxigenasa 2 (Cox-2). Además confiere actividades de protección vascular al suprimir la apoptosis de las células endoteliales (Shangang et al., 2021).

Por su parte, la leptina tiene mecanismos profibróticos que están mediados por las vías de la cinasa activada por Janus (JAK) y de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), impactando el metabolismo de la matriz miocárdica. Además, se ha demostrado que promueve la hipertrofia de los cardiomiocitos, en estudios *in vitro* de miocitos ventriculares humanos y en corazones de ratones con obesidad (Leifheit et al., 2013).

Otra importante alteración del perfil secretor es la relacionada con la resistina. En un modelo murino, se observó que esta adipocina activa el NF-κB, aumentando la expresión de citocinas y moléculas de adhesión en células endoteliales vasculares, lo cual ultimadamente contribuye a la aterogénesis (Ren et al., 2017). En personas con sobrepeso y obesidad se registraron concentraciones más altas de resistina cuando el TAV se encontraba aumentado significativamente aún en ausencia de síndrome metabólico (SM). De esta manera el TAV se estableció como factor principal para desencadenar el proceso inflamatorio crónico característico tanto de la obesidad, como del SM (Rodríguez-López, et al., 2019).

Con respecto al metabolismo de los lípidos, se ha demostrado en ratas con obesidad que la tasa de captación de ácidos grasos es mayor que su oxidación,

resultando en un incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca, debido a la acumulación de lípidos en el miocardio que, ulteriormente, repercute en su contractilidad al aumentar la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y los niveles tanto de NF- κ B como de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en el miocardio (Sun et al., 2012). De igual manera, en ratones transgénicos con obesidad hay evidencia de defectos en la capacidad oxidativa mitocondrial, desacoplamiento mitocondrial y aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel mitocondrial. Todo esto contribuye a la utilización anormal de sustratos miocárdicos y reduce la eficiencia cardiaca, lo cual puede dar lugar a anomalías contráctiles en el corazón de pacientes con obesidad (Mahajan et al., 2014).

Otras disfunciones cardiacas de relevancia en las que se ha establecido a la obesidad central como factor de riesgo son la disfunción coronaria y la miocardiopatía diabética, donde el flujo sanguíneo coronario se altera debido al aumento de actividad neurohumoral y del eje renina-angiotensina-aldosterona (Berwick et al., 2012). Sin embargo, los mecanismos que contribuyen a producir estos cambios no se conocen por completo, y se cree que son consecuencia de una compleja interacción de factores hemodinámicos y neurohumorales, así como de la inflamación y del estrés oxidativo, que contribuyen a causar la apoptosis celular, la hipertrofia y la fibrosis intersticial (Berwick et al., 2012; Mahajan et al., 2014).

En el caso del SM como factor de riesgo cardiovascular, se ha demostrado que induce un deterioro significativo de la función del ventrículo izquierdo, siendo el perímetro de cintura aumentado el componente del SM principalmente asociado con dicha disfunción (Cañon-Montañeza et al., 2018).

Además de las disfunciones mecánicas cardiacas, también se han documentado alteraciones en la actividad eléctrica del corazón que originan arritmias clínicamente relevantes. En roedores con obesidad se observó una infiltración inflamatoria (acumulación de macrófagos), del miocardio en ventrículos (Lim et al., 2013), y en aurículas bovinas se ha observado una mayor expresión de diversas citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento profibróticos que predisponen a la

fibrilación auricular, la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica (Abed et al., 2013; Collazo et al., 2019).

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia del sobrepeso y obesidad ha ido en aumento en todas las regiones tanto rurales como urbanas del mundo y de México en las últimas dos décadas. Dado que los datos más recientes destacan a la obesidad central, determinada por la circunferencia de la cintura, como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, que es independiente del IMC, la importancia del estudio de los mecanismos fisiopatológicos que tienen lugar en la relación de la obesidad central con la principal causa de mortalidad a nivel nacional y mundial –ECV– es esencial para la prevención y el adecuado manejo de estas afecciones.

La importancia de enfatizar en el papel del TAV en la patogénesis de dichas enfermedades radica en que la obesidad central está más estrechamente relacionada con el perfil de adipocinas proinflamatorias, el cual a su vez, está más relacionado con la salud metabólica que con la masa total de tejido adiposo (Neeland et al., 2019).

Como se mencionó anteriormente, las adipocinas y los metabolitos secretados por los adipocitos juegan un papel central en el desarrollo de ECV y enfermedades metabólicas asociadas con la obesidad. Lo que es más importante, los mecanismos implicados en las ECV son influenciados por la unión de las adipocinas a sus receptores, sin embargo, la relación de estas moléculas con la obesidad y las enfermedades asociadas a la obesidad aún no está clara. Es por esto que el estudio profundo de los mecanismos involucrados en el desarrollo de trastornos inflamatorios y metabólicos de las ECV es necesario para definir los aspectos preventivos y terapéuticos contra la obesidad y enfermedades relacionadas cuyo incremento ha alcanzado proporciones propias de una epidemia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los últimos avances sobre los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre obesidad central y enfermedades cardiovasculares?

OBJETIVOS

General

Explicar la relación entre la obesidad central y las ECV desde un enfoque inmunológico y metabólico.

Específicos

- Explicar los efectos de las principales adipocinas proinflamatorias secretadas por el tejido adiposo visceral de personas con obesidad.
- Describir la interacción de las principales adipocinas proinflamatorias con las células del tejido cardíaco.
- Definir otras moléculas que participen en la generación de ECV como las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

MÉTODO

Se trata de una investigación documental y observacional sobre la relación entre la obesidad central y las ECV. Se recolectaron diversos artículos a través de las bases de datos de PubMed, Google Scholar, ScienceDirect y SciElo, sobre el tema en español e inglés para su posterior lectura y análisis con las siguientes palabras de búsqueda: *visceral adipose tissue and cardiovascular diseases, central obesity and proinflammatory adipokines, cardiovascular diseases and obesity; tejido adiposo visceral y enfermedades cardiovasculares, obesidad central y adipocinas proinflamatorias, enfermedad cardiovascular y obesidad.*

Los criterios de inclusión fueron todos los documentos en inglés o en español relacionados al tema y que su publicación comprendiera el período de 2010 a 2022.

No se consideran criterios de exclusión, sin embargo, todo recurso comprendido con fecha de publicación anterior a la señalada fue excluido.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se ha señalado que en la obesidad aumenta la leptina y disminuye la adiponectina. La resistencia a la insulina a su vez está dada por la disminución en los niveles de adiponectina, siendo su consecuencia más importante la diabetes tipo 2. Tanto esta disminución de adiponectina, como el aumento de leptina induce inflamación, que en conjunto con la resistencia a la insulina da lugar a la dislipidemia. Además, se ha señalado que el proceso inflamatorio induce a la presencia de aterosclerosis e hipertensión a través de la disfunción endotelial y aumento de la rigidez arterial. De esta manera, la obesidad altera el equilibrio de la natriuresis, contribuyendo a un estado de hipertensión arterial sistémica. El conjunto de diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis e hipertensión son las principales causas de las ECV (Farkhondeh et al., 2020).

Entre los principales mecanismos inmunometabólicos desencadenados en la obesidad que se relacionan con las ECV se describen a la adiponectina y la leptina como ya se mencionó anteriormente. Las adipocinas son el resultado de la interacción entrelazada entre los adipocitos y las células inmunitarias (macrófagos tipo 1) que se infiltran en el tejido adiposo. Median la relación y la actividad entre diferentes poblaciones de células dentro del tejido adiposo y también viajan a órganos remotos para regular el metabolismo energético sistémico (Cao, 2014). Su nivel y acción a menudo se alteran en sujetos obesos, lo que contribuye a los trastornos inducidos por la obesidad. Un claro ejemplo de esto son los pacientes con obesidad y manifestaciones clínicas de ECV en quienes se ha documentado una estrecha relación entre la adiposidad tanto general como visceral y las concentraciones plasmáticas de las diferentes adipocinas (Schrover et al., 2018).

La expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, RANTES, MIP-1a, PAI-1) en el TAV es mayor que en el TAS. De la misma manera, las moléculas implicadas en la inmunidad innata y la respuesta de fase aguda y los factores del complemento también están sobre expresados en el TAV (Cao, 2014).

Si bien las diferencias en los niveles de expresión de TNF- α y adiponectina entre los diferentes depósitos de tejido adiposo (visceral y subcutáneo) son inconsistentes (Lee et al., 2013), se ha demostrado que una mayor cantidad de TAV se asocia de forma independiente con una menor formación de adiponectina. En esta condición, los niveles bajos de adiponectina impiden la reparación del daño endotelial. En conjunto con la alteración de la leptina, el desequilibrio de la adiponectina aumenta la inflamación y facilita la acumulación de colesterol, lo cual también se relaciona con el proceso de aterosclerosis (Cao, 2014).

Cabe destacar que los niveles circulantes de adiponectina están determinados por el equilibrio entre la producción y la eliminación. Como tal, el tejido adiposo es la principal fuente de adiponectina liberada a la circulación. Los cardiomiocitos también pueden producir pequeñas cantidades de adiponectina, sin embargo, no contribuyen significativamente a los niveles circulantes. De esta manera, más allá de su origen, la calidad, no cantidad, del tejido adiposo determina la tasa de liberación de adiponectina (Funcke & Scherer, 2019).

Otro punto importante es que los niveles bajos de adiponectina y de leptina se asocian positivamente con trastornos cardiovasculares graves. Es por esto que se ha propuesto que los niveles altos tanto de adiponectina como de leptina, por arriba de los niveles fisiológicos, podrían mejorar en gran medida la función cardiovascular (Marangoni et al., 2017). Sin embargo, en otros estudios se ha señalado que los niveles elevados de leptina y adiponectina circulantes no muestran ningún efecto beneficioso (Hall et al., 2015). Inclusive, ambas pueden ser perjudiciales para la función cardiovascular, de forma similar a las condiciones con niveles circulantes bajos. A esto se le denomina efectos paradójicos (Shangang et al., 2021).

Los efectos paradójicos se han ejemplificado claramente en pacientes con enfermedad hepática crónica, cuyos niveles altos de adiponectina detectados se correlacionan con inflamación y daño hepático, dando como resultado una tasa de eliminación reducida de adiponectina. De acuerdo con esta observación, la paradoja de la adiponectina ocurre con frecuencia en pacientes con trastornos cardiovasculares y otros trastornos metabólicos, como enfermedad hepática o renal (Wu et al., 2019).

En otros contextos clínicos, como en niños con obesidad, se ha establecido con un buen marcador la gravedad de la aterosclerosis, al detectar aumento en el grosor de la capa íntima media de la carótida (CIMT). Esta elevación del grosor de la CIMT se asocia con niveles bajos de adiponectina, niveles más altos de leptina, aumento de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), niveles más altos de lípidos e hipertensión (Farello et al., 2018).

Por otro lado, se ha demostrado que altos niveles plasmáticos de leptina predicen la ocurrencia a corto plazo de muerte cardíaca y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria; independientemente de otros factores de riesgo (Pieterse et al., 2016). Además, el aumento de las concentraciones séricas de leptina se correlaciona positivamente con el número total de arterias coronarias estenóticas, llevando a la conclusión de que los niveles séricos de leptina predicen el desarrollo de rigidez arterial en pacientes con arteriopatía coronaria (Puurunen et al., 2017).

Otros estudios han señalado que el aumento de la leptina, ya sea mediante la administración exógena o la sobreexpresión ectópica de leptina, aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca; lo cual finalmente conduce a la hipertensión arterial. Esta sobreexpresión de leptina cardíaca, en el contexto de infarto agudo de miocardio tratado con reperfusión, potencia el remodelado miocárdico y la disfunción ventricular izquierda (Kain et al., 2018). Sin embargo, también existe evidencia del papel cardioprotector de la leptina, puesto que posee fuertes efectos antiapoptóticos en los cardiomiocitos. *In vitro*, el tratamiento con leptina protege a los cardiomiocitos de la apoptosis; potencialmente a través de sus acciones sobre la mejora de la función mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo. Su administración durante la reperfusión posterior a la isquemia, más no su sobreexpresión como se comentó anteriormente, reduce significativamente el tamaño del infarto (Smith et al., 2010).

Los niveles de leptina circulante reflejan el estado de la sensibilidad a la leptina de un individuo, es decir, niveles más altos de leptina circulante equivalen a una sensibilidad a la leptina más baja. Con base en estas observaciones, Shangang y col. (2021), propusieron un modelo en el que la señalización de leptina sostenida adecuadamente, dentro de un rango estrecho, es esencial para la función cardíaca

normal. Es entonces que en condiciones de lipodistrofia, causada por la apoptosis generalizada del tejido adiposo o la incapacidad de desarrollarse correctamente, los niveles extremadamente bajos de leptina circulante promueven trastornos cardiovasculares, que pueden revertirse con la administración de leptina. En cambio, en condiciones de obesidad inducida por la dieta, la hiperleptinemia impulsa la disfunción cardiovascular debido a la resistencia a la leptina, que puede restaurarse al reducir parcialmente los niveles de leptina circulante (Martínez-Martínez, et al., 2014).

Existe una amplia gama terapéutica disponible para la terapia de neutralización de leptina, puesto que cualquier reducción significativa en sus niveles desencadena efectos beneficiosos, mientras que, en el contexto de insuficiencia de leptina, la terapia con leptina (elevando sus concentraciones a niveles fisiológicos) es adecuada para prevenir o revertir los trastornos cardiovasculares (Pan & Myers, 2018). Por ejemplo, la metreleptina, una forma recombinante de leptina, ha demostrado tener altas tasas de éxito en el tratamiento de pacientes con lipodistrofia (Lima-Martínez, 2016).

Se han descrito diversas modificaciones en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas que demuestran una mejoría cardiovascular y se asocian con una reducción parcial de los niveles circulantes de leptina. La restricción calórica a largo plazo preserva la función contráctil cardíaca, mejorando la función de los cardiomiocitos y reduciendo la remodelación cardíaca mientras reduce efectivamente los niveles circulantes de leptina (Han et al., 2012). También se ha demostrado que el ejercicio de alta intensidad causa una reducción parcial de leptina, con función cardiovascular mejorada (Racil et al., 2016). Desde una perspectiva farmacológica, el análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), liraglutida, reduce en gran medida los eventos cardiovasculares y la tasa de mortalidad; esto se asocia con niveles reducidos de leptina (Verma et al., 2018). Además, el uso de los inhibidores del SGLT-2 (cotransportador sodio-glucosa tipo 2), se asoció con una disminución de los niveles de leptina y un aumento de los niveles de adiponectina circulantes, lo que podría contribuir a los efectos beneficiosos de estos fármacos sobre la homeostasis metabólica (Wu et al., 2019).

Otra adipocina de importancia en el perfil secretor del TAV es la omentina, también conocida como intelectina y receptor de lactoferrina, la cual se sintetiza y secreta a partir del epiplón en células no adiposas aún no identificadas. Su función consiste en aumentar la sensibilidad a la insulina en los adipocitos, sugiriendo que podría tener una función protectora contra la resistencia a la insulina asociada a altos niveles de citocinas proinflamatorias provenientes del TAV. Sus niveles disminuyen en proporción a la obesidad y al nivel de resistencia a la insulina (Lee et al., 2013).

Por otra parte, debido a que la mayor proporción de ácidos grasos libres y glicerol del TAV es drenada por la vena porta, el estado hiperlipolítico de los adipocitos hipertróficos asociado con la obesidad visceral, expone al hígado a altas concentraciones de estos lípidos, lo que conlleva varias alteraciones en el metabolismo hepático, como la reducción de la extracción hepática de insulina, lo cual exacerba la hiperinsulinemia; el aumento de la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos; y el aumento de la gluconeogénesis, lo que puede explicar el vínculo entre la obesidad visceral y la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 (Neeland et al., 2017).

La manera en que los ácidos grasos libres contribuyen al desarrollo de hipertrigliceridemia se explica por su capacidad de servir como ligandos para el receptor- α de los proliferadores peroxisomales (PPAR) en el hígado y el gen factor nuclear 1 alfa de hepatocito (HNF-1 α), los cuales están involucrados en la transcripción genética de la acicloenzima A sintetasa hepática, una de las enzimas reguladoras de la síntesis de triglicéridos, así como de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, que es una proteína encargada de regular la velocidad a la que se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Neeland et al., 2019).

Aunque los valores circulantes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) son un marcador de riesgo cardiovascular, es menos claro si los triglicéridos por sí solos contribuyen a la aterogénesis, puesto que es el colesterol el que se acumula en las células espumosas de la íntima vascular y forma las placas ateromatosas (Laufs et al., 2020). Las LRT pequeñas ricas en colesterol esterificado promueven la

aterogénesis por su infiltración en la pared de los vasos y sus acciones proinflamatorias y protrombóticas, ya que su hidrólisis en la superficie endotelial genera inflamación local, lo cual contribuye aún más a la formación de células espumosas a partir de los macrófagos y al proceso aterosclerótico (González-Benítez et al., 2020).

En respuesta al exceso de triglicéridos, el TAS provoca el depósito de lípidos en los tejidos magros no diseñados para el almacenamiento adiposo, dando lugar a depósitos ectópicos de grasa. Uno de estos depósitos es el tejido adiposo epicárdico (TAE), que está asociado con ECV ateroscleróticas y fibrilación auricular debido a los efectos locales y paracrinos de la lipotoxicidad (Wong et al., 2016).

La falta de fascia entre el TAE y el miocardio permite que las moléculas secretadas por el TAE se difundan en el miocardio de forma paracrina. Este estrecho contacto entre el tejido adiposo y el miocardio observado en muestras humanas de epicardio, apoya la posibilidad de que las adipocinas secretadas por el TAE se acumulen en el líquido pericárdico y contribuyan al efecto local del secretoma del TAE en el corazón (Mahajan et al., 2014). Dicho secretoma está conformado por factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la trombospondina-2, por metaloproteinasas de matriz (MMP) como MMP1, MMP8 y MMP9 y también por la activina A, miembro de la superfamilia del factor transformante beta (TGF- β) en altas concentraciones en pacientes con función ventricular izquierda reducida (FEVI <45%) (Venteclef et al., 2014).

Otro depósito ectópico ampliamente estudiado es el tejido adiposo pericárdico (TAP), el cual se ha postulado como un depósito endocrino activo que también contribuye a la patogénesis de la aterogénesis coronaria de una forma similar al TAE, debido a su estrecha proximidad anatómica con las arterias coronarias a través de varios mecanismos, incluidos los efectos paracrinos (Lee et al., 2018).

Las propiedades patogénicas del TAP, incluyen la secreción local y expresión de biomarcadores de estrés oxidativo y proinflamatorio, disfunción endotelial, promoción de vasoconstricción y proliferación local de células de músculo liso vascular que potencialmente aceleran el proceso aterosclerótico. Todos estos

factores pueden manifestar posteriormente el desarrollo de enfermedad coronaria (Miao & Li, 2012).

Lee y col. (2018), establecieron asociaciones prospectivas significativas entre el volumen de TAP e intratorácico con la progresión de calcio en arterias coronarias, encontrando que una mayor cantidad de este tejido adiposo ectópico cardíaco se asocia con una mayor calcificación en las arterias coronarias. Sin embargo, estas asociaciones no fueron significativas después del ajuste del IMC, la circunferencia de la cintura o el tejido adiposo visceral. A lo cual, sugirieron dos posibles escenarios: que el efecto de la adiposidad central y generalizada puede superar la toxicidad local del tejido adiposo ectópico cardíaco en las arterias coronarias, o la colinealidad entre el tejido adiposo ectópico cardíaco y el TAV o TAS pudo haber afectado los modelos multivariados al aumentar los intervalos de confianza de la estimación y limitar el poder estadístico del estudio.

Finalmente, se ha considerado que es probable que el impacto negativo de la obesidad en el metabolismo, la fibrosis y la función cardíaca sean reversibles con la reducción de peso (Wang et al., 2012). Takatsu y col. (2012), demostraron en un modelo de ratas con obesidad, que la restricción calórica puede modular las características de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares relacionadas con la obesidad, puesto que observaron con la disminución de consumo calórico una atenuación del desarrollo de hipertensión, una mejora de la hipertrofia ventricular izquierda, la fibrosis y la disfunción diastólica, y menos estrés oxidativo cardíaco e inflamación. Además, se registraron mayores concentraciones de adiponectina sérica en las ratas intervenidas, así como también disminución en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los genes del receptor de angiotensina II tipo 1A cardíaco.

CONCLUSIÓN

Los esfuerzos de investigación recientes han contribuido a aumentar el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de

ECV por obesidad, colocando al TAV como el depósito de grasa más importante en la patogénesis metabólica y cardiovascular.

Aunque el vínculo entre el IMC y el riesgo de morbilidad y mortalidad está firmemente establecido a nivel poblacional, existe una variación considerable a nivel individual en el perfil de riesgo cardiovascular en personas con el mismo IMC debido a las diferencias en la acumulación y distribución del tejido adiposo visceral y ectópico. Por lo tanto, el amplio conocimiento de las vías y mecanismos implicados en el origen de las ECV en la obesidad es imperativo, ya que podría promover un abordaje enfocado no solo al exceso de peso corporal, sino también al TAV y al tejido adiposo ectópico para definir nuevos aspectos preventivos y terapéuticos contra la obesidad y enfermedades relacionadas cuyo incremento ha alcanzado proporciones propias de una epidemia.

REFERENCIAS

- Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, Nelson AJ, Worthley SG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Wittert GA, Sanders P. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013 Jan;10(1):90-100. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043. Epub 2012 Sep 1. PMID: 23063864.
- Adamczak M., Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. 2013;33:2–13
- Berwick, Z.,C., Dick, G.,M., Tune, J., D.. Heart of the matter: coronary dysfunction in metabolic syndrome. *J Mol Cell Cardiol.*, 52 (2012), pp. 848-856.
- Bryce-Moncloa, Alfonso, Alegría-Valdivia, Edmundo, San Martín-San Martín, Mauricio G. (2017). Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 202-206.
- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*. 2014 Jan 8;220(2):T47-59.

- Collazo Rodríguez, Pedro Manuel, Rodríguez Leyva, Delfín, Pérez Martín, Oliver, Cruz Cardentey, Marlene, Mengana Betancourt, Ana. (2019). La epidemiología de la fibrilación auricular después de 390 años. *Correo Científico Médico*, 23(2), 571-584
- Farello G, Antenucci A, Stagi S, Mazzocchetti C, Ciocca F, Verrotti A. Metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children both have increased carotid intima-media thickness: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jul 4;18(1):140.
- Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21), 5218
- Funcke JB and Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res*. 2019;60:1648–1684.
- González Benítez, S., Feria Díaz, G., Valdés Cabodevilla, R., Panchana Yance, S., & Jara Rodas, I. (2020). Hipertrigliceridemia: clasificación, riesgo cardiovascular y conducta terapéutica. *Correo Científico Médico*, 24(2). Recuperado de <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3522>
- Hall ME, Harmancey R, Stec DE. Lean heart: role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J Cardiol*. 2015; 7:511–524
- Han X, Turdi S, Hu N, Guo R, Zhang Y, Ren J. Influence of long-term caloric restriction on myocardial and cardiomyocyte contractile function and autophagy in mice. *J Nutr Biochem*. 2012; 23:1592–1599.
- Ian J Neeland, Robert Ross, Jean-Pierre Després, Yuji Matsuzawa, Shizuya Yamashita, Iris Shai, Jaap Seidell, Paolo Magni, Raul D Santos, Benoit Arsenault, Ada Cuevas, Frank B Hu, Bruce Griffin, Alberto Zambon, Philip Barter, Jean-Charles Fruchart, Robert H Eckel. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*.S2213-8587(19)30084-1.
- INEGI. Características de las Defunciones Registradas en México durante 2021, Preliminar. Comunicado de prensa núm 402/21. 2021: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020preliminar.pdf>

- Kain D, Simon AJ, Greenberg A, Ben Zvi D, Gilburd B and Schneiderman J. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. *PLoS One*. 2018;13:e0203902.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020; 41: 99–109c.
- Lee, J. J., Pedley, A., Hoffmann, U., Massaro, J. M., O'Donnell, C. J., Benjamin, E. J., & Long, M. T. (2018). Longitudinal Associations of Pericardial and Intrathoracic Fat With Progression of Coronary Artery Calcium (from the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 121(2), 162–167.
- Lee, M.J., Wu, Y., Fried, S. K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(1), 1–11.
- Leifheit-Nestler M, Wagner NM, Gogiraju R, Didie M, Konstantinides S, Hasenfuss G, et al. Importance Of Leptin signaling and signal transducer and activator of transcription-3 activation in mediating the cardiac hypertrophy associated with obesity. *J Trans IMed* 2013;11:170
- Lim J, Iyer A, Liu L, Suen JY, Lohman RJ, Seow V, Yau MK, Brown L, Fairlie DP. Diet-induced obesity, adipose inflammation, and metabolic dysfunction correlating with PAR2 expression are attenuated by PAR2 antagonism. *FASEB J*. 2013 Dec;27(12):4757-67. doi: 10.1096/fj.13-232702. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23964081.
- Lima-Martínez, Marcos. (2016). Metreleptina: tratamiento para las complicaciones metabólicas de la lipodistrofia generalizada. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 14. 16-28.
- Mahajan, R., Lau, D. H., & Sanders, P. (2014). Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 25(2), 119–126. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.005
- Marangoni RG, Masui Y, Fang F, Korman B, Lord G, Lee J, Lakota K, Wei J, Scherer PE, Otvos L, et al.. Adiponectin is an endogenous anti-fibrotic mediator and therapeutic target. *Sci Rep*. 2017; 7:4397.

- Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachofeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014; 18:3–14.
- Miao CY, Li ZY. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *Br J Pharmacol* 2012;165:643–658.
- Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism* 2017; 67: 80–89
- OMS. (2021). *Obesidad y sobrepeso*. Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97
- Pan WW, Myers MG. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19:95–105.
- Pieterse C, Schutte R and Schutte AE. Leptin relates to prolonged cardiovascular recovery after acute stress in Africans: The SABPA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:45–52.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge MP. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21):e984-e1010
- Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojarvi S, Piira OP, Hedberg P, Juntila J, Ukkola O and Huikuri H. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Ann Med*. 2017;49:448–454.
- Racil G, Coquart JB, Elmontassar W, Haddad M, Goebel R, Chaouachi A, Amri M, Chamari K. Greater effects of high- compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol Sport*. 2016; 33:145–152.
- Ren, Y., Wan, T., Zuo, Z., Cui, H., Peng, X., Fang, J., Deng, J., Hu, Y., Yu, S., Shen, L., Ma, X., Wang, Y., Ren, Z. (2017). Resistin increases the expression of NOD2 in mouse monocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13, 2523-2528. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4288>
- Rodríguez-López, Carmen-Paulina, González-Torres, María-Cristina, Cruz-Bautista, Ivette, Nájera-Medina, Oralía. (2019). Visceral obesity, skeletal muscle mass

and resistin in metabolic syndrome development. *Nutrición Hospitalaria*, 36(1), 43-50

- Schrover IM, van der Graaf Y, Spiering W, Visseren FL; SMART study group. The relation between body fat distribution, plasma concentrations of adipokines and the metabolic syndrome in patients with clinically manifest vascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Sep;25(14):1548-1557.
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
- Shangang Zhao, Christine M. Kusminski, Philipp E. Scherer. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation Research*. 2021;128:136–149
- Shangang Zhao, Christine M. Kusminski, Philipp E. Scherer. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation Research*. 2021;128:136–149.
- Smith CC, Dixon RA, Wynne AM, Theodorou L, Ong SG, Subrayan S, Davidson SM, Hausenloy DJ and Yellon DM. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1265–70.
- Sun X, Pan H, Tan H, Yu Y. High free fatty acids level related with cardiac dysfunction in obese rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:251–9.
- Takatsu M, Nakashima C, Takahashi K, Murase T, Hattori T, Ito H, et al. Calorie restriction attenuates cardiac remodeling and diastolic dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Hypertension* 2013;62:957–65.
- Venteclef, N., Guglielmi, V., Balse, E., Gaborit, B., Cotillard, A., Atassi, F., ... Hatem, S. N. (2014). Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*, 36(13), 795–805.
- Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Leiter LA, Nauck MA, Pratley RE, Zinman B, Ørsted DD, et al.. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. *Circulation*. 2018
- Wang HT, Liu CF, Tsai TH, Chen YL, Chang HW, Tsai CY, et al. Effect of obesity reduction on preservation of heart function and attenuation of left ventricular

- remodeling, oxidative stress and inflammation in obese mice. *J Transl Med* 2012;10:145.
- Weber D.R., Katz L.E.L., Zemel B.S., Gallagher P.R., Murphy K.M., Dumser S.M., Lipman T.H.J.D.R. Anthropometric measures of abdominal adiposity for the identification of cardiometabolic risk factors in adolescents. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014;103:e14–e17
- Wilson Cañon-Montañeza,b, Angela B.S. Santos^{c,g}, Lisandra A. Nunes^d, Julio C.G. Pires^c, Claudia M.V. Freire^e, Antonio L.P. Ribeiro^e, José G. Millf, Marina Bessela, Bruce B. Duncana, Maria Inês Schmidta, Murilo Foppaa,c,g,. La obesidad central es el componente clave en la asociación del síndrome metabólico con el deterioro del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(7):524–530.
- Wong CX, Sun MT, Odutayo A, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004378.
- Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H and Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res.* 2019;51:487–494.
- Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2019; 51:487–494.