



Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

ISSN: 1690-3110

rvdeme@gmail.com

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Venezuela

Hernández Sandoval, Gustavo; Rivera Valbuena, Jenny; Serrano Uribe, Ronald; Villalta Gómez, Darling; Abbate León, Mariangel; Acosta Núñez, Luis; Paoli, Mariela
ADIPOSIDAD VISCERAL, PATOGENIA Y MEDICIÓN
Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, vol. 15, núm. 2, junio, 2017, pp. 70-77
Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Mérida, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375552816002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ADIPOSIDAD VISCERAL, PATOGENIA Y MEDICIÓN

Gustavo Hernández Sandoval, Jenny Rivera Valbuena, Ronald Serrano Uribe, Darwing Villalta Gómez, Mariangel Abbate León, Luis Acosta Núñez, Mariela Paoli.

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 70-77

RESUMEN

El reconocimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino sumamente complejo, capaz de secretar una serie de biomoléculas conocidas como adipocitoquinas (o adipoquinas) con un impacto en diversos procesos como, regulación de mecanismos de hambre y saciedad (y por ende balance energético), sensibilidad a la insulina, respuesta inmune, metabolismo lipídico, entre otros, sitúan en el tejido adiposo un papel protagónico en la génesis de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad. Se ha planteado como principal responsable la disfunción del tejido adiposo visceral, fenómeno conocido como adipocitopatía. Entre los mecanismos propuestos de disfunción adipocitaria se señalan: alteración en la adipogénesis que limita la capacidad expansora del tejido adiposo subcutáneo, favoreciendo la hipertrofia de depósitos viscerales con expresión subsiguiente de su potencial proinflamatorio, hipoxia por angiogénesis limitada y acumulación intraorganelar de productos intermediarios del metabolismo lipídico (lipotoxicidad), con la consecuente resistencia a la insulina y sus efectos deletéreos. En este artículo se revisan los mecanismos implicados en este fenómeno, así como los métodos directos e indirectos de medición de los diferentes depósitos de grasa visceral, con especial énfasis en aquellos de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria.

VISCERAL ADIPOSITY, PATHOGENESIS AND MEASUREMENT

ABSTRACT

The recognition of adipose tissue as a highly complex endocrine organ, capable of secreting a series of biomolecules known as adipocytokines (or adipokines) with an impact on various processes such as regulation of hunger and satiety mechanisms (and therefore energy balance), insulin sensitivity, immune response, lipid metabolism, among others, place in adipose tissue a leading role in the genesis of the metabolic and cardiovascular complications of obesity. The dysfunction of visceral adipose tissue, a phenomenon known as adiposopathy, has been the main culprit. Among the proposed mechanisms of adipocyte dysfunction are: alteration in adipogenesis that limits the capacity of the subcutaneous adipose tissue to expand, favoring the hypertrophy of visceral deposits with subsequent expression of its proinflammatory potential, hypoxia due to limited angiogenesis and intraorganellar accumulation of intermediate products of lipid metabolism (lipotoxicity), with the consequent resistance to insulin and its deleterious effects. In this article we review the mechanisms involved in this phenomenon, as well as the direct and indirect methods of measurement of the different visceral fat deposits, with special emphasis on those that are easier to apply in daily clinical practice.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública, cuya prevalencia ha incrementado a nivel mundial.

Datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demuestran que la prevalencia global se ha duplicado entre los años 1980 y 2008, actualmente se considera que más del 10% de

Artículo recibido en: Enero 2017. Aceptado para publicación en: Mayo 2017.
Dirigir correspondencia a: Gustavo Hernández. Email: docgusty69@gmail.com

los adultos mayores de 20 años son obesos y las proyecciones futuras basadas en las tendencias actuales estiman que para el año 2030 existirán aproximadamente 200 millones más de obesos¹. En el caso concreto de Latinoamérica, para el año 2020, las perspectivas de la OMS apuntan a que seis de los países con mayor obesidad en el mundo, entre la población mayor de 18 años, serán latinoamericanos: Venezuela, Guatemala, Uruguay, Costa Rica, República Dominicana y México². Venezuela actualmente cuenta con una prevalencia promedio de obesidad del 33,7%².

La importancia del estudio y caracterización de la obesidad radica en que se ha demostrado la asociación entre ésta y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares incrementando así la morbimortalidad en la población general². Estas enfermedades y otras alteraciones incluidas en el síndrome metabólico están asociadas con el fenómeno de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora y posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Se ha demostrado que la disfunción del tejido adiposo constituye el punto central en el desarrollo de las complicaciones asociadas al síndrome metabólico. Estos hallazgos son consistentes con las descripciones de guías clínicas como el Adult Treatment Panel III (ATP III) en la cual el aumento de la circunferencia abdominal (indicador de grasa subcutánea abdominal y tejido adiposo visceral) es considerado el único criterio órgano específico del cuadro en cuestión, siendo los otros criterios (nivel elevado de glucosa en sangre, hipertriacilgliceridemia, presión sanguínea elevada y niveles reducidos de HDL-colesterol) expresión de alteraciones sistémicas³. A pesar de ello, no todo paciente obeso desarrolla resistencia a la insulina y posteriormente diabetes⁴, lo cual refleja la heterogeneidad de la obesidad.

Un cuerpo creciente de evidencia ha demostrado que la adiposidad visceral es la responsable de una serie de anormalidades metabólicas, aterogénicas, protrombóticas e inflamatorias, que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁵.

En esta revisión se presentan los mecanismos conocidos de disfunción adipocitaria visceral, así como su asociación con el desarrollo de alteraciones metabólicas y cardiovasculares evidenciadas en pacientes obesos metabólicamente enfermos. De igual forma, se describen los métodos de medición del tejido adiposo visceral y su aplicación en la práctica clínica.

VÍAS DE DISFUNCIÓN ADIPOCITARIA

Adipocitopatía es el término acuñado para describir los cambios patogénicos que experimenta el tejido adiposo debido a una combinación tóxica de balance calórico energético positivo, estilo de vida sedentario y predisposición genética, que resulta en disfunción grasa endocrina, metabólica y alteraciones inmunológicas⁶. A pesar de que esto ocurre en todos los tejidos adiposos, dichas anormalidades tienden a ser más significativas en el tejido adiposo visceral.

La adipogénesis (formación de nuevos adipocitos) tiene relevancia en la disfunción del tejido graso. Anteriormente se pensaba que éste proceso culminaba en etapas tempranas de la vida, resultando en un número fijo de adipocitos que predestinaban al individuo a ser delgado u obeso⁷; sin embargo, actualmente se conoce que la formación de adipocitos es un proceso dinámico, en el que células madres mesenquimales expresan características del linaje pre-adipocitario, posteriormente diferenciándose a adipocitos maduros, gracias a la expresión de un conjunto de genes determinados⁸. El número de adipocitos es entonces dependiente del balance entre adipogénesis y apoptosis; algunos autores sugieren que aproximadamente el 10% de las células grasas son renovadas anualmente en los adultos independientemente del índice de masa corporal (IMC)⁹.

Este proceso tiene implicaciones clínicas ya que durante el balance calórico positivo, los adipocitos en condiciones normales experimentan inicialmente hipertrofia, lo cual desencadena cascadas de señalización celular que culminan en el reclutamiento, proliferación y diferenciación

de nuevos adipocitos. Esto es característico de los depósitos grasos subcutáneos, en donde la adiposidad no debería causar disfunción del tejido graso y por lo tanto consecuencias metabólicas adversas. Si por el contrario, la adipogénesis se encuentra alterada, la ausencia de adipocitos que proliferen y se diferencien de forma adecuada es análoga desde el punto de vista fisiopatológico a los cuadros de lipodistrofia, siendo considerado éste hecho por algunos autores como una lipodistrofia adquirida¹⁰. La falta de depósito del exceso calórico en nuevas células adiposas debido a adipogénesis alterada determina en los adipocitos preexistentes una hipertrofia excesiva, causando disfunción adipocitaria con las características consecuencias endocrinas¹¹.

La importancia clínica de la adiposidad no radica solamente en cómo es almacenada la grasa (hipertrofia adipocitaria vs proliferación adipocitaria), sino también dónde es almacenada la grasa. En este sentido, se identifican dos grandes regiones de almacenaje lipídico: el tejido adiposo visceral (TAV) y el tejido adiposo subcutáneo (TAS). Estos depósitos difieren en procesos que involucran lipólisis/lipogénesis, expresión de receptores, secreción de adipoquinas, citoquinas, enzimas, hormonas, proteínas y otros factores¹¹.

Otro determinante del potencial patogénico del tejido adiposo en crecimiento, es la hipoxia intracelular. Si el incremento del depósito graso resulta en alargamiento excesivo del adipocito puede generar hipoxia celular^{12,13}. Esto ocurre debido a que el alargamiento celular propio de la acumulación grasa supera la capacidad tisular de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) resultando en bajas concentraciones tisulares y celulares de oxígeno^{12,13}. Al igual que sucede en otros tejidos (ej. el miocardio) la hipoxia contribuye a la disfunción celular del órgano en sí¹⁴, así como también a respuestas inflamatorias y el establecimiento o empeoramiento de la enfermedad metabólica¹⁵.

La adipocitopatía visceral se caracteriza por el aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres y dado que el hígado y el músculo esquelético presentan una capacidad limitada para

metabolizar estos ácidos grasos, se acumulan bajo la forma de intermediarios del metabolismo lipídico como ceramidas y diaciglicerol que contribuyen en la aparición de resistencia a la insulina. Este fenómeno se denomina lipotoxicidad^{6,16}. Se destaca que el páncreas y el tejido vascular son particularmente sensibles a estos eventos, lo que conlleva a disfunción de las células beta pancreáticas y aterosclerosis respectivamente^{16,17}. De hecho, la acumulación de triglicéridos en los organelos celulares puede distinguir aquellos individuos obesos que desarrollan anomalías metabólicas de aquellos que no las desarrollan¹⁸.

La resistencia a la insulina se define como una reducción de los efectos metabólicos (pero no mitogénicos) de la acción de la insulina una vez unida a su receptor. Los mecanismos implicados incluyen activación alterada del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) y por ende de la vía PI3K/AKT en tejidos sensibles a la insulina¹⁹. La adiposidad visceral está fuertemente asociada con insulino resistencia, sin embargo factores genéticos y ambientales también predisponen al desarrollo de esta condición; esto explica la presencia de individuos obesos sin resistencia a la insulina así mismo individuos delgados insulino resistentes²⁰.

Los mecanismos que pueden explicar la insulino resistencia en presencia de obesidad visceral son sumamente complejos y se encuentran poco dilucidados. Entre ellos, se plantea que los ácidos grasos saturados pueden unirse a receptores que participan en el reconocimiento de patógenos por los sistemas de inmunidad innata, particularmente los receptores tipo Toll 2 y 4 expresados en adipocitos y macrófagos, con la consecuente inducción de quinasas JNK lo cual resulta en la fosforilación de residuos de serina en el IRS1 (en vez de tirosina bajo condiciones fisiológicas), alterando así la señalización post receptor²¹. Simultáneamente, la expansión del tejido adiposo secundaria al balance energético positivo lleva a necrosis/apoptosis de los adipocitos hipertróficos (gracias a la hipoxia tisular explicada anteriormente) y liberación de largas gotas lipídicas al intersticio; estos acúmulos son tóxicos para las células circundantes ya que eventualmente

estimulan el reclutamiento de macrófagos llevando a un aumento de la celularidad monocitaria en el tejido adiposo. Los macrófagos asumen un fenotipo inflamatorio, caracterizado por la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL1 e IL6) lo cual agrava la resistencia a la insulina, a diferencia del fenotipo de macrófagos adipocitarios en individuos delgados que se caracteriza por la expresión de citoquinas antiinflamatorias como la IL10 y el factor transformante del crecimiento β (TGF β)²².

Otro componente importante reconocido recientemente en la disfunción del tejido adiposo visceral es la microbiota intestinal, la cual se encuentra comprendida por aproximadamente 100 trillones de microbios residentes, la mayoría perteneciente al phylum Firmicutes y Bacteroidetes. Dicha microbiota está influenciada por la composición de la dieta, la alta ingesta de ácidos grasos saturados (típica de los patrones alimentarios occidentales) promueven la proliferación de la patobiota intestinal²⁴ (microbios residentes con potencial patogénico), la cual lesiona el epitelio intestinal y permite la translocación de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) del lumen intestinal a la circulación sistémica²⁵; posteriormente ésta molécula se une a receptores tipo Toll activando cascadas inflamatorias y promoviendo resistencia a la insulina²³.

Es bien conocida la relación entre obesidad e hipertensión arterial; sin embargo, la distribución de la grasa corporal es un factor de riesgo cardiovascular más importante para el desarrollo de hipertensión y enfermedad cardiovascular que el grado propio de obesidad. El enlace entre éstos dos elementos del síndrome metabólico lo constituye nuevamente el fenómeno de resistencia a la insulina²⁶. En el endotelio vascular se muestra alterada la capacidad de producción de óxido nítrico (ON) vía PI3K/AKT y por ende la vasodilatación consecuente²⁶. Asimismo, se ha demostrado hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona con la consecuente retención hidrosalina²⁷. También la activación del sistema nervioso autónomo, fenómenos que contribuyen a la génesis de la hipertensión arterial inducida por obesidad²⁸.

MEDICIÓN DE ADIPOSIDAD VISCERAL

El índice de masa corporal (IMC) como variable antropométrica sigue siendo erróneamente considerado un buen indicador del porcentaje de grasa corporal, pero existe una asociación curvilínea y no lineal entre estas variables tanto en el sexo masculino como en el femenino. Muchos factores afectan la relación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal, entre estos, el género, etnia, masa muscular elevada (fisicoculturistas) y cambios en el estado de hidratación. En adultos mayores, cambios significativos ocurren tanto en el numerador como en el denominador en el cálculo del IMC²⁹. En un metanálisis publicado en el 2006³⁰ se evaluaron 40 estudios epidemiológicos con una media de seguimiento de 3,8 años, y se demostró que el IMC no es un buen predictor de mortalidad. Estos datos llevaron a la publicación del editorial "*Deberíamos seguir usando el IMC como un factor de riesgo cardiovascular?*" el cual sugiere que "El IMC ya puede ser retirado permanentemente como una herramienta clínica o epidemiológica para la evaluación del riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria"³¹.

Una contribución importante para la evaluación de la influencia de la obesidad en el riesgo cardiovascular está presente en el estudio INTERHEART³², el cual muestra evidencia irrefutable considerando a la obesidad abdominal como un elemento de mayor contribución a eventos cardiovasculares en comparación con el IMC. Estos datos apoyan el uso de la evaluación de la circunferencia abdominal (CA) en la estratificación de riesgo cardiovascular, siendo considerada la variable antropométrica de distribución de grasa regional de mayor validez. Muchos estudios han puesto en evidencia que la CA está estrechamente relacionada con la grasa visceral y adiposidad abdominal, más que el IMC y el índice cintura/cadera. La única limitación descrita en su uso es la pobre distinción entre depósitos viscerales y subcutáneos en el área abdominal³³.

Los métodos más exactos en la caracterización de esta grasa visceral son de alto costo y de difícil ejecución. Para cuantificar directamente este compartimento, se utilizan técnicas de imagen, como

la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) y absorciometría dual de rayos X (DXA), que se consideran los métodos "patrón-oro", de elevada reproductibilidad³⁴, sin embargo poca aplicabilidad en la práctica clínica y epidemiológica. El punto de corte (en el caso concreto de la TC) del área de grasa visceral $\geq 130 \text{ cm}^2$ es el considerado por la mayoría de los estudios como exceso de tejido adiposo visceral y de riesgo para desarrollo de alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares y otras morbilidades³⁵.

Un nuevo método para la evaluación de la distribución y función del tejido graso es el índice adipositario visceral (IAV), el cual se describe como un modelo matemático empírico, específico de género, basado en mediciones antropométricas (IMC y CA) y parámetros funcionales (triacilglicéridos y HDL-Colesterol) indicativos de la distribución y función del tejido adiposo³⁶. Dicho modelo matemático fue construido basado en una ecuación que expresa la relación lineal entre el IMC y la CA con el riesgo cardiovascular observada en individuos normopesos, sobrepesos y obesos, la cual muestra una fuerte correlación con los depósitos viscerales grasos determinados por resonancia magnética nuclear; posteriormente se agregaron niveles corregidos de TG y HDL-C para las poblaciones descritas y así complementar el parámetro función (o más bien disfunción) de dicho tejido adiposo³⁶.

En los últimos años han sido reportadas más de 30 publicaciones, en las cuales se evaluó la capacidad del IAV para expresar la "disfunción del tejido adiposo" y el riesgo cardiometabólico asociado³⁷. En una muestra de 1.498 individuos de una población caucásica el IAV mostró una fuerte asociación independiente tanto con eventos cardiovasculares (OR: 2,45; IC 95%: 1,52-3,95) como con eventos cerebrovasculares (OR: 1,63; IC 95%: 1,06-2,50), demostrando a través de análisis tipo curva COR un mejor perfil de sensibilidad y especificidad en detectar dichos eventos en comparación con sus componentes individuales (CA, IMC, HDL-C y TG)³⁶. Así mismo, ha demostrado un buen poder predictivo para complicaciones metabólicas como

la DM tipo 2³⁸, y correlación significativa con adipoquinas inflamatorias y otros componentes de la disfunción adipositaria³⁷. Tomando en cuenta su fácil aplicabilidad en la atención primaria y su bajo costo, constituye una propuesta atractiva en la identificación de un marcador clínico en detección precoz del desarrollo del síndrome metabólico establecido o algún evento cardiovascular. Desafortunadamente, hasta el día de hoy, no existen estudios prospectivos bien diseñados, que permitan evaluar el poder predictivo del IAV en lo concerniente a riesgo cardiovascular a largo plazo.

Por otro lado, otro indicador de adiposidad visceral en investigación activa es la medición del tejido adiposo epicárdico o grasa epicárdica mediante ecocardiografía; la grasa epicárdica constituye un depósito graso que cubre alrededor del 80% de la superficie cardíaca, representando un 20% del peso del órgano³⁹, por lo tanto, se considera un ejemplo de tejido adiposo visceral. Éste depósito graso es una fuente importante de citoquinas y hormonas, actuando como una glándula sobre los tejidos locales⁴⁰, regula a través de mecanismos paracrinós la fisiología cardíaca y de sus vasos sanguíneos. También ha sido reportado que el tejido adiposo epicárdico actúa como un reservorio energético para los cardiomiocitos, los cuales dependen de la oxidación de ácidos grasos como fuente de energía⁴¹. Se ha demostrado que el incremento del grosor adipositario epicárdico incrementa enormemente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico⁴², convirtiéndose en una nueva diana terapéutica para estrategias de prevención primaria y secundaria.

La esteatosis cardíaca o más específicamente la acumulación miocárdica de triacilglicéridos es un componente de la acumulación ectópica grasa así como también un marcador de riesgo cardiometabólico. Está descrita en mayor proporción en individuos obesos⁴³, en sujetos con intolerancia oral a los carbohidratos⁴⁴ y en personas con DM2⁴⁵. En estas poblaciones, la acumulación de grasa epicárdica tiene consecuencias metabólicas nocivas, incluyendo alteraciones en la oxidación de lípidos, estrés oxidativo y defectos

mitocondriales. Ésta lipotoxicidad cardíaca es considerada un reflejo de los efectos deletéreos de la acumulación de lípidos y otras toxinas producidas en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos en el miocardio⁴⁶.

Con respecto a su medición, el grosor de la grasa epicárdica (cuando es medido por ecocardiograma) se realiza en la pared libre del ventrículo derecho en al menos dos locaciones, proyección longitudinal paraesternal y transversa paraesternal, usando la media de tres latidos consecutivos. Estas mediciones muestran buena correlación con los valores encontrados en RMN⁴⁷. Otro punto controversial es el momento del ciclo cardíaco en el cual se realiza la medición, sin embargo la mayoría de los autores recomiendan realizarla durante la sístole para prevenir la deformación de la grasa epicárdica durante la diástole⁴⁸.

En nuestro medio se determinó, a través de análisis de curva operador receptor (COR), que un punto de corte de 5 mm de tejido adiposo epicárdico (TAE) medido por ecocardiografía, mostró una sensibilidad del 84% y una especificidad del 71% para predecir síndrome metabólico⁴⁹. Estos resultados difieren de los descritos por Iacobellis y col⁵⁰, quienes encontraron en sujetos caucásicos que un valor de corte de TAE de 9,5 mm y 7,5 mm incrementa la sensibilidad y la especificidad para predecir SM en hombres y mujeres, respectivamente. Otro estudio en nuestra población determinó una relación inversa entre el grosor del TAE y niveles de adiponectina en individuos con SM⁵¹, lo cual refleja el perfil disfuncional de la grasa epicárdica como depósito de grasa visceral y se plantea que la disminución de las concentraciones de adiponectina funcionaría como marcador bioquímico que expresa esta alteración.

Se puede concluir que los efectos deletéreos del exceso de adiposidad tienen gran importancia clínica. Aunque la reducción de la grasa corporal total sería ideal entre individuos obesos, el beneficio adicional de dirigir la reducción en depósitos grasos de localizaciones específicas, en individuos de alto riesgo cardiometabólico,

representa un abordaje atractivo en un futuro no tan lejano. Todas aquellas estrategias dirigidas a revertir el fenómeno de adipocitopatía visceral podrían ser útiles en lograr la consecuente disminución de la morbimortalidad cardiovascular, ya que se lograría reducir la intolerancia a los carbohidratos, dislipidemias, hipertensión arterial y eventos trombóticos entre otros. Estudios longitudinales diseñados para revelar los beneficios de la reducción de los depósitos grasos en localizaciones viscerales y su impacto en eventos cardiometabólicos están siendo realizados en la actualidad y proponen proveer lucidez en esta área de investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morgen C, Sorensen T. Obesity: Global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:513-514.
2. Cirilo B. Aspectos epidemiológicos de la obesidad en América Latina: los desafíos a futuro. *Medwave* 2012;12:e5289. doi:10.5867/medwave.2012.01.5289.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
4. Cronin O, Morris D, Walker PJ, Gollidge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2013;228:316-323.
5. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
6. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2461-2473.
7. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc* 2008;6:343-368.

8. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2008;28:12-21.
9. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783-787.
10. Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB, Tchkonina T, Giorgadze N, Thomou T, Kirkland JL, Jensen MD. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1875-1880.
11. Zuk P, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279-4295.
12. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:267-76.
13. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:241-250.
14. Kim KH, Song MJ, Chung J, Park H, Kim JB. Hypoxia inhibits adipocyte differentiation in a HDAC independent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:1178-1184.
15. Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* 2009;276:5738-5746.
16. Bays H, Mandarino L, DeFronzo R. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
17. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270-1287.
18. Perreault L, Bergman B, Hunerdosse D, Playdon MC, Eckel RH. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans. *Obesity* 2010;18:1524-1531.
19. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53:2735-2740.
20. Lebovitz H, Banerji M. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-2325.
21. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-3025.
22. Odegaard J, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*. 2013;339:172-177.
23. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242-249.
24. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313-323.
25. Brandsma E, Houben T, Fu J, Shiri-Sverdlov R, Hofker MH. The immunity-diet-microbiota axis in the development of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:73-81.
26. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:685-711.
27. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes* 2002;26:S28-38.
28. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010;285:17271-17276.
29. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd P, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694-701.
30. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-678.
31. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor?. *Lancet* 2006;368:624-625.
32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.

33. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-856.
34. Svendsen OL, Hassager C, Bergmann I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intra-abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry: comparison with computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:45-51.
35. Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland L. Intra-abdominal adipose tissue values associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. *Obes Res* 1994;2:563-568.
36. Amato M, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920-922.
37. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol* 2014;2014:730827. doi:10.1155/2014/730827.
38. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 Diabetes. *Lipids Health Dis* 2011;10:88.
39. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;3:253-261.
40. Iacobellis G, Malavazos E, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1651-1654.
41. Lima M, Balladares N, Mederico M, Nuccio J. Tejido adiposo epicárdico: ¿un nuevo blanco terapéutico en obesidad? *Síndrome Cardiometabólico* 2011;2:45-48.
42. Cikim S, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, Ozdemir R, Aladag M, Yologlu S. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest* 2007;30:459-464.
43. Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4689-4695.
44. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, Parkka J, Lepomaki V, Maggio R, Parkkola R, Knuuti J, Nuutila P. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4472-4482.
45. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, Levine BD, Raskin P, Victor RG, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;116:1170-1175.
46. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the heart. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:311-319.
47. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-5168.
48. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-1319.
49. Lima M, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Punto de corte de espesor de tejido adiposo epicárdico para predecir síndrome metabólico en población venezolana. *Endocrinol Nutr* 2013;60:570-576.
50. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:887-892.
51. Lima M, López G, Odreman R, Donis JH, Paoli M. Epicardial adipose tissue thickness and its association with adiponectin in metabolic syndrome patients from Mérida, Venezuela. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:352-361.