

El nodo sinusal normal: Lo que ahora sabemos

Dr. Raimundo Carmona Puerta¹  y Dra. Elizabeth Lorenzo Martínez² 

¹Servicio de Electrofisiología y Arritmología, Hospital Universitario Cardiocentro Ernesto Guevara. Villa Clara, Cuba.

²Departamento de Fisiología, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 23 de mayo de 2020

Aceptado: 2 de julio de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

HCN: canales activados por hiperpolarización con compuertas moduladas por nucleótidos cíclicos (*hyperpolarization activated, cyclic nucleotide gated*)

ICa_T: canales transitorios de calcio

I_f: corriente I_f

I_{K1}: canal de potasio rectificador anómalo o interior

I_{Kr}: canal de potasio con rectificación tardía y cinética rápida de inactivación

NCX: intercambiador Na/Ca (sodio/calcio)

NSA: nodo sinusal

RESUMEN

El nodo sinusal constituye el marcapasos fisiológico del corazón. Diferentes estados fisiopatológicos conducen a una reducción de su función, lo que es llamado en la clínica, disfunción sinusal. Sin embargo, para la mejor comprensión de su estado de enfermedad se requiere dilucidar cómo opera en condiciones normales. Las nuevas evidencias señalan que el automatismo del nodo sinusal se produce por la interacción del reloj de membrana y el reloj de calcio, lo que le confiere un fuerte carácter que lo protege contra fallas de funcionamiento. Se presentan las evidencias actuales sobre la sincronía celular dentro del nodo sinusal, así como la forma de propagación eléctrica y el acoplamiento fuente-sumidero. Además, se describen recientes hallazgos anatómicos e histológicos.

Palabras clave: Células marcapasos, Electrofisiología cardíaca, Irrigación sanguínea, Nodo sinusal, Relojes biológicos

The normal sinus node: What we know now

ABSTRACT

The sinus node is the physiological pacemaker of the heart. Different pathophysiological conditions lead to a reduction of its function, which is clinically called sinus dysfunction. However, for a better understanding of its disease state, it is necessary to elucidate how it works under normal conditions. New evidences indicate that the automatism of the sinus node is produced by the interaction of the membrane clock and the calcium clock, which gives it a strong character that protects it against malfunctions. Current evidences on cell synchrony within the sinus node are presented, as well as the form of electrical propagation and the source-sink coupling. In addition, recent anatomical and histological findings are described.

Keywords: Pacemaker cells, Cardiac electrophysiology, Blood supply, Sinus node, Biological clocks

INTRODUCCIÓN

El nodo sinusal constituye el marcapasos fisiológico del corazón. Diferentes estados fisiopatológicos conducen a una reducción de su función, lo que se conoce en clínica cardiológica, como disfunción sinusal^{1,2}; sin embargo, para la mejor comprensión de su estado de enfermedad se requiere dilucidar cómo opera el nodo sinusal en condiciones normales. Recientes avances han revolucionado nuestro conocimiento al respecto y aportan bases para futuros tratamientos.

✉ R Carmona Puerta
Calle B #15 e/Maceo y Manuel Ruiz
Rpto. Villa Josefa
Santa Clara, Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
raimundocp@infomed.sld.cu

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

En el siglo XVIII Albrecht von Haller dio el convincente argumento de que el latido cardíaco se originaba dentro del propio corazón, sin necesitar la entrada de impulsos nerviosos, y a finales del siglo XIX Walter Gaskell observó que la señal eléctrica comenzaba en el seno atrial, se propagaba de ahí a los atrios y después a los ventrículos¹. El descubrimiento del nodo sinusal (NSA) se le debe a Sir Arthur Keith y Martin Flack. Durante una expedición marítima Wenckebach le sugirió a Keith el estudio de la unión sinoauricular que él había nombrado en sus experimentos *ultimus moriens*. El Dr. Keith y el estudiante de medicina Martin Flack observaron en corazones humanos y de varios mamíferos una masa compacta de células musculares distintas a las del miocardio circundante que le recordó a Keith el nodo descrito por Tawara². En 1907 realizaron la publicación oficial de sus hallazgos.

EL NODO SINUSAL

El NSA constituye el marcapasos fisiológico debido a que es el sitio de origen de la actividad eléctrica del corazón^{3,4}, se localiza en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha y, en profundidad, es epicárdico (**Figura 1**). En el humano, el NSA es una estructura compacta, rodeada por una gran cantidad de tejido adiposo y, según un estudio reciente⁵, presenta una forma oblongada. Es reconocida la dificultad para su identificación macroscópica en el cadáver. Nooma *et al.*⁶ solo pudieron observarlo en 1 de 16 corazones estudiados, pero elaboraron una nueva técnica que consistió en la eliminación del epicardio del atrio derecho en la zona del *sulcus terminalis* combinándolo con la apertura de la vena cava superior, posterior a esto fue cepillado el tejido adiposo de esa área con agua a 40°C y un surfactante (Triton X, diluido 1:10 con agua del grifo). Lo anterior permitió ver en todas las muestras una estructura blanca que se apreciaba mejor al colocar un papel negro por detrás, en el interior del atrio derecho. La correspondencia de la estructura blanca con el NSA fue corroborada histológicamente con la tinción tricrómica de Masson.

Irrigación sanguínea

La arteria del NSA es la responsable del aporte sanguíneo a esta estructura, tiene un origen proximal en la arteria coronaria derecha en el 55-65% de los pa-

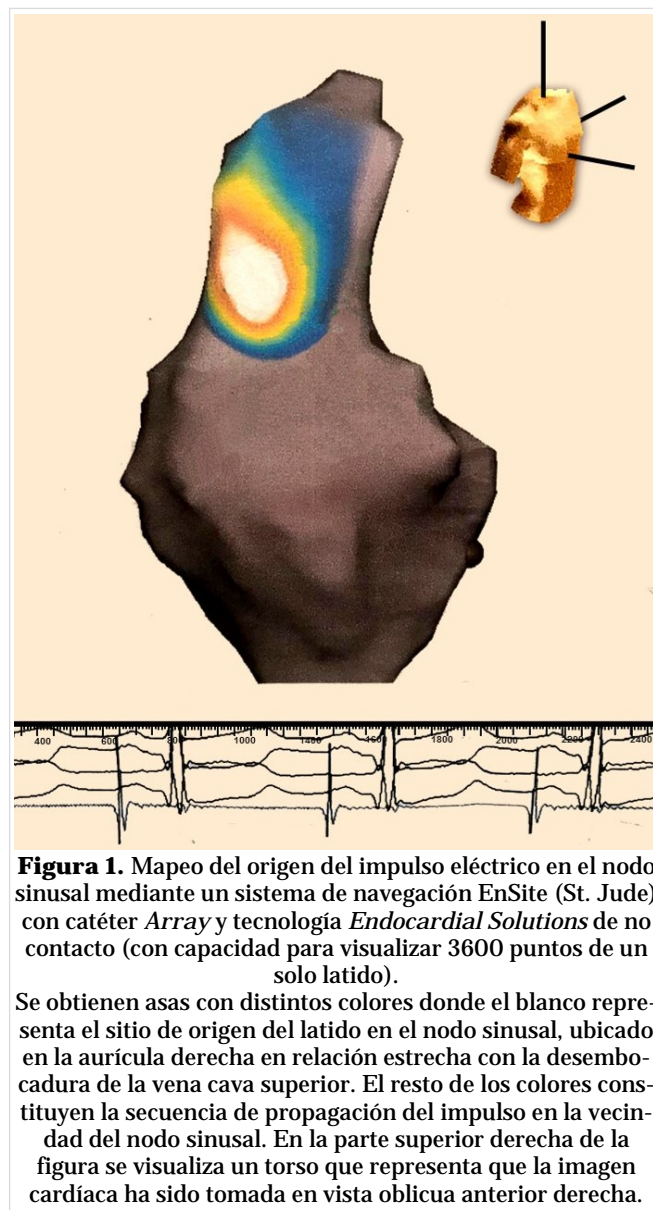


Figura 1. Mapeo del origen del impulso eléctrico en el nodo sinusal mediante un sistema de navegación EnSite (St. Jude) con catéter Array y tecnología Endocardial Solutions de no contacto (con capacidad para visualizar 3600 puntos de un solo latido).

Se obtienen asas con distintos colores donde el blanco representa el sitio de origen del latido en el nodo sinusal, ubicado en la aurícula derecha en relación estrecha con la desembocadura de la vena cava superior. El resto de los colores constituyen la secuencia de propagación del impulso en la vecindad del nodo sinusal. En la parte superior derecha de la figura se visualiza un torso que representa que la imagen cardíaca ha sido tomada en vista oblicua anterior derecha.

cientes, 25-45% en la arteria circunfleja, y de ambas en el 10%⁷. Clásicamente esta arteria ha sido utilizada como referencia para la localización del NSA, pero se ha demostrado que hasta en el 47,1% de los casos posee un origen retrocavo que podría hacer no útil este punto de referencia para precisar la anatomía del NSA⁶. La realización reciente de estudios morfométricos plantea que el diámetro máximo promedio de la arteria del NSA en humanos es de $765,1 \pm 229,1 \mu\text{m}$ y el mínimo, de $465 \pm 152,7 \mu\text{m}$, sin mostrar diferencias significativas con el NSA de cerdos, según un análisis comparativo⁵.

Algunos estudios anatómicos han sugerido que la verdadera irrigación del NSA parte desde su perife-

ria, a través de una densa red arteriolar que se dicotomiza después de un número variable de ramas, las cuales terminan en una red capilar glomerular consistente en anillos capilares glomerulares pericelulares⁸. Existe evidencia de la falta de ramas derivadas de la arteria del NSA que hacen cuestionable el nombre con el que es designada. Lopes *et al.*⁹ afirmaron que “*es la red y no la arteria del marcapaso la mayor responsable de la nutrición del nodo sinusal*”.

Inervación

El NSA está densamente inervado por terminales posganglionares adrenérgicas y colinérgicas¹⁰. Esta red neural proviene de los subplexos epicárdicos dorsal (contiene el 26% de todos los ganglios del corazón) y ventral atrial derechos (contiene el 11% de los ganglios epicárdicos en el humano)¹¹. Existe una densidad de receptores β -adrenérgicos y muscarínicos que es 3 veces mayor en el NSA que en el miocardio atrial circundante^{10,11}. La inervación vagal se encuentra lateralizada, el nervio vago derecho tiene un efecto más pronunciado sobre el NSA a diferencia del izquierdo que ejerce su acción principalmente sobre el nodo aurículo-ventricular¹².

Histología

Presenta forma de media luna con su eje largo paralelo al surco terminal, con una longitud media de 13,5 mm (rango 8 - 21,5 mm)¹³. Con técnicas de marcaje inmunoenzimático de la conexina 43 se ha observado que el NSA alcanza hasta 29,5 mm, lo que sugiere que los límites nodales basados solamente en la histología son insuficientes. Valores notablemente menores se encontraron mediante mediciones por morfometría del NSA en 10 corazones humanos que revelaron que este posee una longitud de 1,43 mm y un ancho de 0,4-1,6 mm⁵.

Las células del NSA se denominan células P (por su aspecto relativamente pálido al microscopio electrónico), tienen núcleos únicos (algunas pueden ser multinucleadas) y discos intercalares pobremente definidos. El aspecto celular pálido también ha sido observado en perros, caballos y cerdos^{5,14}. Estas células están empaquetadas en una densa matriz de tejido conectivo, pero hacia la periferia pueden verse entremezcladas con miocitos atriales ordinarios. Las células P varían en tamaño, forma y propiedades electrofisiológicas y pueden ser divididas en tres clases mayores: 1) células en forma de huso elongado (de hasta 80 μ m) que pueden ser multinucleadas 2) células en huso, las cuales tienen un

cuerpo débilmente estriado y de menor longitud que las anteriores (hasta 40 μ m) y 3) células en araña, las cuales muestran una forma irregular con extremos romos¹⁰. No se encontraron células multinucleadas en un estudio reciente que analizó aspectos morfométricos del NSA en humanos⁵. Evidencias actuales sugieren que el tamaño de estas células no guarda relación con la densidad de las tres corrientes principales implicadas en la actividad de marcapasos, como habían sugerido estudios previos¹⁵. Recientemente se describieron telocitos dentro del NSA, un tipo único de célula intersticial con telópodos extremadamente largos, con prolongaciones delgadas y segmentos dilatados llamados podomas¹⁶.

Separada del NSA existe un área paranodal formada por células atriales que contienen una mezcla de expresión intermedia de conexina 43 entre los miocardiocitos atriales y los del NSA, y que se dispone a lo largo de la cresta terminal, lo que contribuye a expandir el área con actividad de marcapasos. Aún más, se han descrito extensiones del NSA mayores de 2 mm hacia la vena cava superior y la cresta terminal. Las regiones más distales del NSA constituyen el tallo, el cual se encuentra fragmentado en más de la mitad de los casos, y forma agrupaciones celulares separadas que llegan hasta la entrada de la vena cava inferior que parecen contribuir al conjunto de marcapasos subsidiarios. En la periferia del NSA puede observarse el llamado *efecto mosaico*, caracterizado por la entremezcla de células nodales y atriales con reducción gradual en la proporción de las células del nodo a medida que se avanza hacia el tejido atrial¹⁷. La morfología de las células también cambia y adopta un aspecto transicional entre células del NSA y atriales, lo cual se conoce como *efecto gradiente*.

Con el decursar de los años la población de células sinusales tiende a disminuir hasta llegar a predominar la matriz de colágeno en la cual se encuentran inmersas, también se ha observado que aumentan de volumen, lo cual ocurre por hipertrofia celular^{18,19}. La reducción del número de células P a lo largo del proceso de envejecimiento sin dudas contribuye a la prevalencia aumentada de disfunción sinusal en edades avanzadas de la vida. En algunos pacientes mayores de 80 años no son detectables células del NSA y, a pesar de ello, conservan el ritmo sinusal. Se ha postulado que son necesarias muy pocas de estas células para mantener el ritmo sinusal.

ELECTROFISIOLOGÍA

Actividad de marcapasos

No existe una correlación anatómica exacta entre el NSA compacto y su expresión funcional como marcapasos. Los primeros estudios de mapeo epicárdico demostraron una actividad compleja de marcapasos en corazones humanos, que cubría una región de $7,5 \times 1,5$ cm, centrada alrededor del eje largo del surco terminal. Los trabajos más recientes han confirmado el carácter multicéntrico del complejo NSA. Se plantean múltiples orígenes del impulso eléctrico y varios sitios de salida (**Figura 2**). Latido a latido el sitio de activación sinusal varía de 0 - 41 mm y estos hallazgos parecen sustentar la observación clínica de la alta variación en la morfología de la onda P del electrocardiograma vista en sujetos normales¹³. Las partes altas del NSA se asocian con mayores frecuencias de descarga y lo contrario ocurre en las porciones más bajas.

Teoría de los dos relojes

Dos mecanismos distintos que coexisten al mismo tiempo son los responsables de la actividad de marcapasos en el NSA. El reloj de membrana (también llamado de voltaje) y el reloj de calcio¹⁷ (**Figura 3**). Los elementos moleculares implicados en el funcionamiento de ambos relojes se encuentran en microdominios de tipo caveolas, ricas en caveolina-3, y que contienen una subpoblación de balsas lipídicas, o pueden estar en un sistema rudimentario de túbulos T que se encuentran en íntima relación con compartimientos subcelulares abundantes en canales de rianodina tipo 2 (RyR2), que dentro del NSA solo se han observado en células que actúan como marcapasos subsidiarios, este sistema de túbulos T funcionaría como un supereje de calcio²⁰.

El reloj de membrana

El término reloj de membrana se refiere a las corrientes que más contribuyen a la despolarización espontánea temprana en las células del NSA. Estas son: a) corriente I_f , b) el rectificador tardío (I_{Kr}) con su cinética rápida de inactivación y c) la ausencia del rectificador anómalo o interior (I_{K1}) en el NSA.

Papel de I_f

La corriente I_f es portada por los canales HCN (*hyperpolarization activated, cyclic nucleotide gated*) localizados en la membrana plasmática. Son canales catiónicos no específicos, de baja conductancia, de los cuales se han descrito 4 isoformas. En humanos

se ha encontrado que los canales HCN1, HCN2 y HCN4 se expresan en alta densidad en el NSA²¹. El potencial de inversión de I_f ocurre a -20 mV, perdiéndose la conductancia a potenciales más positivos con recuperación de esta a potenciales hiperpolarizados (finales de la fase 3). Los HCN son permeables a los iones sodio y potasio con amplio predominio del primero (proporción 4:1), lo cual contribuye a la despolarización de las células sinusales.

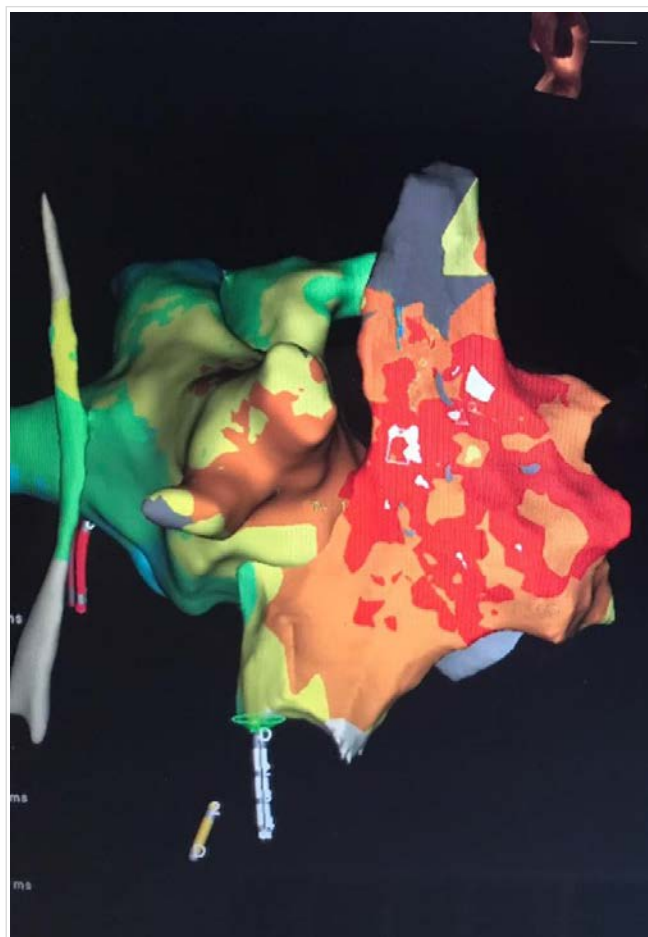
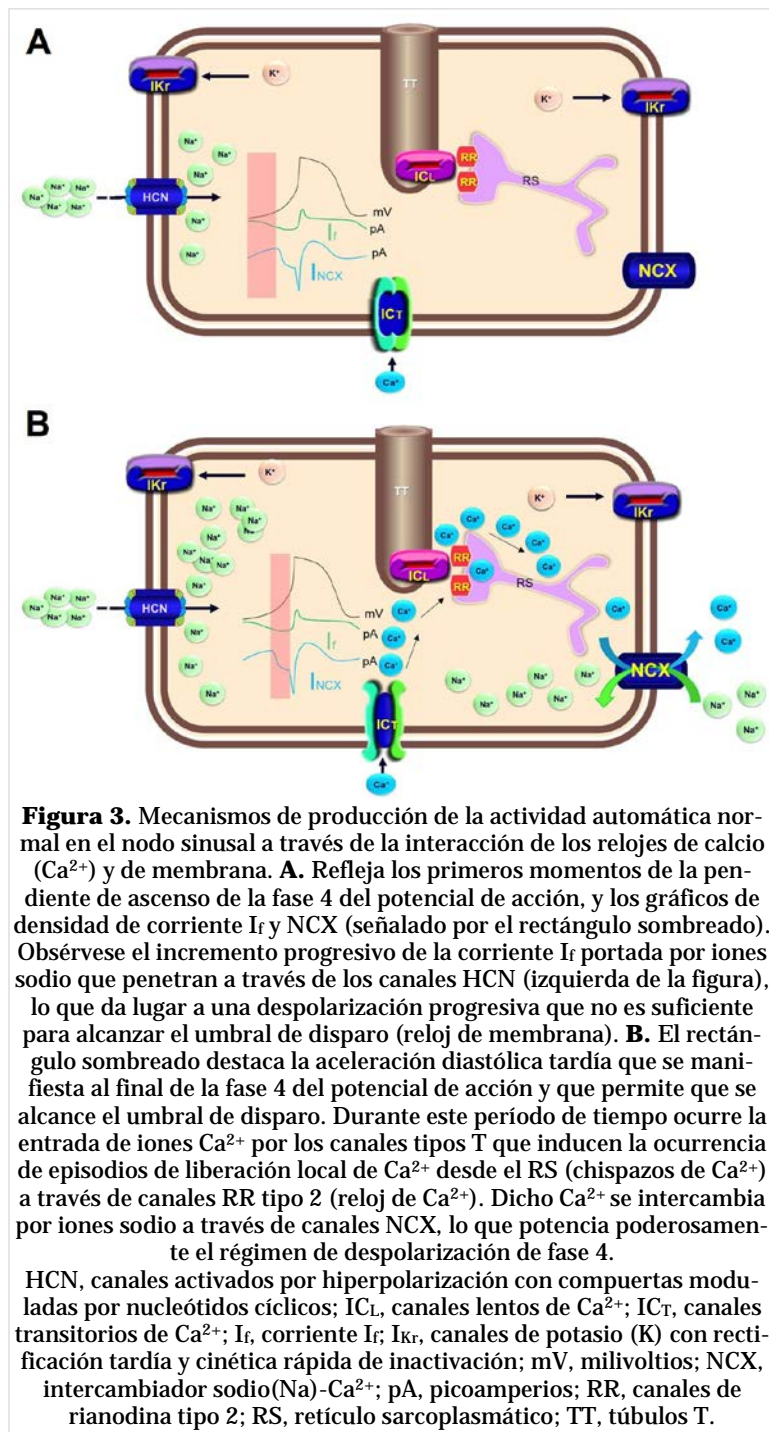


Figura 2. Mapa de activación temporal de las aurículas derecha e izquierda en 3D obtenido mediante un sistema de navegación EnSite (St. Jude) NavX PRECISION.

El mapeo fue realizado en ritmo sinusal, en vista oblicua anterior derecha. El color blanco representa el sitio de activación más precoz y guarda relación con la actividad del nodo sinusal. Obsérvese que existen varios sitios precoces que apoyan la existencia de más de un sitio de origen o de salida. Por orden de precocidad le sigue el color rojo que constituye la despolarización de la aurícula derecha en su zona lateral y *crista terminalis*. Le sigue el color naranja, verde, azul y por último, los tonos violetas, que le dan un sentido secuencial a la propagación del impulso desde la aurícula derecha a la izquierda.



Dos propiedades biofísicas de HCN son verdaderamente intrigantes: la primera consiste en la falta de selectividad al potasio, a pesar de contar con todos los aminoácidos esenciales para cumplir esta función; la segunda, es que la polaridad de la compuerta de voltaje esta invertida, lo que provoca un efecto contrario a lo que sucede en la mayoría de los cana-

les regulados por compuerta de voltaje: la despolarización causa el cierre de la compuerta mientras que la hiperpolarización produce su apertura²².

I_f juega un importante papel en la disminución de la frecuencia cardíaca observada con el envejecimiento. Durante esta fase de la vida existe capacidad de respuesta ante la estimulación simpática, pero la frecuencia cardíaca máxima del corazón se encuentra disminuida, esto se atribuye en parte a un desplazamiento hacia la izquierda de la relación de Boltzmann (Eje X: voltaje de membrana - Eje Y: apertura de compuertas) debido a una pérdida de la sensibilidad al AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) que se piensa esté relacionado a una proteína similar a Trip8b (proteína que regula a los canales HCN1 en el cerebro)²³. La administración extrínseca de AMPc puede revertir estos efectos. A pesar de conocerse que I_f juega un papel en el aumento de la frecuencia cardíaca tras la estimulación simpática y que ciertas mutaciones en los canales HCN4 dan lugar a disfunción sinusal, aún no está del todo claro la interrelación entre HCN4 y el sistema nervioso autónomo. Kozasa *et al.*²⁴ estudiaron ratones manipulados genéticamente con una nueva mutación que induce ganancia de función de los canales HCN4, con posibilidad de reducción de los niveles de expresión de 0 a -3 veces respecto a ratones con genotipo salvaje, y observaron que la sobreexpresión de HCN4 atenúa la bradicardia inducida por estimulación vagal cervical, pero solo en presencia de estimulación β -adrenérgica, lo que sugiere que los canales HCN4 atenúan la respuesta vagal del NSA. A pesar de que I_f es una corriente crítica en la actividad de marcapasos se ha demostrado que algunas células automáticas de la región intercava del conejo, que carecen de expresión de I_f , pueden conservar su capacidad de despolarización espontánea; en estos casos el reloj de calcio parece tener una mayor contribución¹⁵.

Actualmente se reconocen, al menos, tres aplicaciones prácticas respecto a I_f ²⁵:

1. La introducción en la práctica clínica de la ivabradina, un bloqueador selectivo de I_f , aprobado para la reducción de la frecuencia cardíaca en la

- cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, sin efecto en la contractilidad y el dromotropismo.
2. El descubrimiento de mutaciones en HCN4, principalmente con pérdida de función que conducen a un fenotipo de bradicardia, y la descripción de taquiarritmias asociadas a la única mutación con ganancia de función descrita hasta el momento.
 3. El desarrollo de marcapasos biológicos que pretenden sustituir el uso de los electrónicos. Los resultados en este campo demuestran que I_f puede transferir su capacidad de marcapasos a células silentes cuando es implantada *in situ* por métodos genéticos o celulares, como por ejemplo vectores virales.

Papel de I_{Kr}

El papel que juega I_{Kr} es el de repolarizar al potencial de acción¹ lo que permite que I_f se manifieste²⁵, pero esto —necesariamente— tiene que acompañarse de la ausencia de la corriente I_{K1} , cuya función principal es la estabilización del potencial de membrana. Monfredi *et al.*¹⁵ describieron una nueva relación entre I_f e I_K (rectificador tardío) en células marcapasos de la región intercava del conejo, caracterizada por mayores densidades de I_f cuando existe mayor capacidad repolarizante por parte de I_K , lo cual garantiza el aumento del automatismo.

Papel de I_{K1}

Debido a la falta de I_{K1} en el NSA su potencial es lábil, lo cual contribuye significativamente a la despolarización temprana de la fase 4. Sin embargo, estudios recientes afirman que la presencia de I_{K1} es determinante en la ignición del potencial de acción en células automáticas, lo que cambia radicalmente algunos puntos de la teoría del reloj de membrana. Sun *et al.*²⁶ demostraron que I_{K1} puede promover automatismo en miocardiocitos ventriculares adultos mediante regulación a la alta de I_f , y observaron que es suficiente la actuación de I_{K1} e I_f para inducir oscilaciones rítmicas de marcapasos, si estas se encuentran en las proporciones de densidad apropiadas en células no excitables de ratón; y llamaron a este efecto «activación de I_f inducida por I_{K1} ». Por su parte, Chen *et al.*²⁷ lograron inducir actividad automática cuando se conseguían ciertas proporciones de HCN2 e I_K en un modelo de células humanas embrionarias de riñón utilizadas como sistema de expresión heterólogo. Estos autores concluyeron que existe una dinámica muy exacta de interacción

entre estas dos corrientes y que I_{K1} es necesaria para generar actividad automática, incluso para hacer modificaciones de la frecuencia de disparo de las células marcapasos, y extrapolaron sus hallazgos al NSA, pues afirman que en ese tejido el mecanismo funciona a conductancias muy bajas de I_{K1} .

También se ha informado que la corriente de fondo de sodio ($I_{Na,B}$) mediada por canales catiónicos no selectivos, cuya entidad molecular específica aún no ha sido descubierta, podría contribuir a la actividad de marcapasos en células del NSA y el nodo aurículo-ventricular; su conductancia, medida por primera vez recientemente, mostró valores de $3,2 \pm 1,2$ picosiemens²⁸.

El reloj de calcio

Se creía que toda la actividad automática podía explicarse por el reloj de membrana, pero se ha comprobado que este opera en encarrilamiento mutuo con el reloj de calcio. Se ha demostrado que desde el retículo sarcoplásmico se liberan de manera estocástica, espontánea, repetida y sincrónica, iones de calcio que funcionan como pulsos despolarizantes breves conocidos como chispazos de calcio o liberación local de calcio. Este escape se produce a través de canales de rianodina tipo 2 e incrementa su frecuencia en respuesta a la corriente que aportan los canales transitorios de calcio (ICa_T) de la membrana celular, mediante el mecanismo de liberación de calcio inducida por calcio²⁹. La máxima conductancia a este catión, mediada por ICa_T , se alcanza en el último tercio de la fase 4, las chispas de calcio que inducen, generan una corriente subsarcolemal que estimula al intercambiador Na/Ca (NCX) a trabajar en el sentido interior. NCX extruye el calcio que se fuga desde el retículo sarcoplásmico y a cambio introduce iones de sodio que, en adición al aportado por I_f , produce la aceleración final de la pendiente de fase 4, lo cual permite alcanzar el potencial de disparo (**Figura 3B**).

El carácter robusto de este sistema combinado de relojes quedó firmemente comprobado con el uso del nuevo inhibidor selectivo de NCX, ORM-10962 y su combinación con el bien conocido inhibidor de I_f , la ivabradina³⁰. Los autores demostraron que el bloqueo individual de I_f o NCX no produjo en sus modelos bradicardia grave ni inestabilidad, ya que cada una de esas corrientes compensa el déficit de la otra y hace que el NSA posea una fuerte capacidad de despolarización. Este alto factor de seguridad garantiza la estabilidad de la función de marcapasos. Sin embargo, Yue *et al.*¹ con el uso de un modelo mu-

rino transgénico, deficiente (*knockout*) para el gen NCX-1 (intercambiador de sodio-calcio cardíaco), observaron que existía ausencia de onda P en su electrocardiograma y falta de despolarización atrial demostrada mediante electrogramas intracavitarios. Además, concluyeron que la ausencia de expresión de NCX-1 deshabilita la capacidad del reloj de calcio de despolarizar la membrana, y que I_f era incapaz de producir despolarizaciones espontáneas en células aisladas del NSA, aunque en el NSA intacto si se generaban disparos intermitentes del potencial de acción.

Sincronía celular

Las células del NSA se encuentran agrupadas en paquetes que poseen diferentes frecuencias de descarga; sin embargo, existe una frecuencia rectora debido a un mecanismo de encarrilamiento cuyas bases mecanicistas no han sido completamente dilucidadas. Hay fuertes dudas de que esta sincronía pueda atribuirse completamente al acoplamiento intercelular mediado por conexinas, ya que solo se han observado escasos niveles de expresión de la conexina 45 (isoforma predominante) en la región central del NSA, mientras que las otras se expresan solo en la periferia (conexina 40, 43, y 45)³², por lo que últimamente se ha desviado la atención a los desmosomas que están abundantemente expresados y no parecen jugar el mismo rol que en los miocitos ventriculares.

En modelos de ratones con pérdida de función de la desmoplaquina (esencial para el ensamblaje del desmosoma) se desarrolla un fenotipo primario que manifiesta un incremento en el número de pausas sinusales en reposo y cambios en el sitio de activación primario dentro del NSA a lo largo de varios latidos, y que se acompaña de variaciones en la morfología de la onda P³³. El aislamiento de las células del NSA permite observar tres tipos de comportamiento celular clasificados por Kim *et al.*³⁴, como rítmico, disrítmico y latente. En su trabajo, las células rítmicas presentaban automatismo bien acoplado en tiempo y espacio a los episodios de liberación local de calcio desde el retículo sarcoplasmático, mientras que las células disrítmicas y latentes presentaban desacoplamiento parcial o total en el reloj de calcio. La estimulación β -adrenérgica recluta a ambos tipos de células para que disparen rítmicamente a través de una liberación local de calcio eficaz, lo que trae consigo la sincronía de los dos relojes. No se conoce si estas células se agrupan en diferentes conglomerados o si son responsables de

determinados rangos de frecuencia cardíaca, pero podrían constituir el mecanismo que da lugar a la localización cambiante del marcapaso dentro del NSA²⁰.

Tsutsui *et al.*³⁵ también encontraron células del NSA sin actividad automática en humanos y observaron que hasta el 50% de ellas comenzaban a descargar tras exponerse al β -agonista isoprenalina. Estas células se encontraban más despolarizadas y presentaban liberación de calcio local desacoplada del reloj de membrana.

Conducción nodal y acoplamiento fuente-sumidero

El sentido anterógrado que posee la propagación del impulso eléctrico en el NSA está determinado por el *efecto mosaico*, la interdigitación de las células nodales con los miocitos atriales de trabajo y el *efecto de gradiente*¹⁷. La forma en que se propaga el estímulo eléctrico desde el NSA hasta los miocitos atriales circundantes es compleja. Se ha propuesto que esta comunicación podría establecerse a través de barreras funcionales, comunicación estructural independiente a vías especializadas de conducción y verdaderas vías de conducción especializadas. Estudios recientes, que han utilizado mapeo óptico, han demostrado vías de salida a nivel superior, medio e inferior, que se correlacionan con los únicos sitios donde no existe aislamiento por tejido conectivo y grasa en estudios histológicos³⁶. Hasta 5 vías de salida han sido bien documentadas con el empleo de diversas técnicas³⁷. Mitrofanova *et al.*¹⁶ han sugerido que los telocitos podrían contribuir también a la conducción del impulso.

Llama la atención que la gran masa de miocitos atriales que exhiben potenciales de reposo en -85 mV no induzcan, por influencia electrotónica, hiperpolarización de las células del NSA (potencial de reposo en -60 mV); y que el desajuste fuente-sumidero (*source-sink mismatch*) entre el NSA (fuente) y los miocardiocitos atriales (sumidero) no produzca un fenómeno de disipación de cargas que haga imposible el alcance del potencial de acción atrial hasta su valor umbral. Estas posibles situaciones parecen ser prevenidas por aislamiento funcional y estructural en la forma de fibrosis, la cual confiere un alto grado de confinación eléctrica y mecánica¹⁷. Las vías especializadas de salida desde el NSA, al poseer unas velocidades de conducción tan lentas —debido a los bajos niveles de expresión de conexina 43—, traen como consecuencia acumulación de cargas en cantidad suficiente para excitar a

los miocitos atriales³⁶. Existen evidencias recientes de que la disposición arquitectónica existente dentro del NSA es un fuerte determinante de su biorritmicidad³⁸.

En la actualidad se considera que el acoplamiento entre las células del NSA y los miocitos atriales es crucial para establecer el encarrilamiento mutuo que se establece entre las diferentes agrupaciones celulares dentro del NSA.

Otro tema importante en vías de esclarecimiento lo constituye el firme comportamiento del NSA frente a condiciones adversas. Li *et al.*³⁹ determinaron, con el uso de mapeo óptico infrarrojo, reconstrucción histológica 3D y mapeo molecular en corazones humanos explantados, que el NSA protege su funcionamiento tras la administración de adenosina (estímulo usado para estresar su función), al desplazar su marcapasos líder desde la región central hacia sitios superiores o inferiores, y cambiar el sitio de salida del impulso. Las variaciones en el sitio de disparo dentro del NSA también se producen en respuesta a la estimulación simpática (desplaza el marcapasos líder hacia la cabeza del NSA) o vagal (favorece el desplazamiento hacia sitios inferiores con menor frecuencia de descarga)¹⁰. Desde el punto de vista molecular se encontró heterogeneidad en la sensibilidad a la adenosina determinada por diferentes niveles de expresión de las proteínas A1R (receptor A1 de adenosina) y GIRK (canal de potasio rectificador interior acoplado a proteína G que determina a la corriente I_{K-Ado}), lo cual sería la base de tal comportamiento. Frente a la supresión por sobrestimulación atrial o fibrilación auricular, la protección del NSA ocurrió mediante bloqueo de entrada en sus diferentes vías de conducción. Las evidencias mostradas por este estudio sugieren que los mecanismos de seguridad contra fallos, se basan principalmente en modificaciones del automatismo o la conducción, o ambas; es decir, actuación de marcapasos redundantes y cambios en las vías de conducción.

EPÍLOGO

Se han resumido y presentado las más novedosas evidencias sobre la irrigación sanguínea del nodo sinusal, la génesis del automatismo —explicada por la teoría de los dos relojes, la importancia de la sincronía intercelular, la conducción eléctrica y el acoplamiento eléctrico entre las células del NSA y los miocitos atriales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Luis D. Barja por su contribución con las imágenes de mapeo electroanatómico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peters CH, Sharpe EJ, Proenza C. Cardiac pacemaker activity and aging. *Annu Rev Physiol.* 2020; 82:21-43.
2. Ho SY, Sánchez-Quintana D. Anatomy and pathology of the sinus node. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(1):3-8.
3. Costanzo L. *Physiology.* 6ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Boron W, Boulpaep E. *Medical physiology.* 3ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
5. Gómez-Torres FA, Sebastian R, Ruíz-Sauri A. Morphometry and comparative histology of sinus and atrioventricular nodes in humans and pigs and their relevance in the prevention of nodal arrhythmias. *Res Vet Sci.* 2020;128:275-85.
6. Nooma K, Saga T, Iwanaga J, Tabira Y, Watanabe K, Tubbs RS, *et al.* A novel method with which to visualize the human sinoatrial node: Application for a better understanding of the gross anatomy of this part of the conduction system. *Clin Anat.* 2020;33(2):232-6.
7. Latarjet M, Ruiz L. *Anatomía humana.* 3ª ed. Barcelona: Médica Panamericana; 1999.
8. Petrescu CI, Niculescu V, Ionescu N, Vlad M, Rusu MC. Considerations on the sinus node micro-angioarchitecture. *Rom J Morphol Embryol.* 2006; 47(1):59-61.
9. Lopes AC, DiDio LJ, Buffolo E. Anatomical and clinical aspects of the blood supply of the sinoatrial node. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 1998; 44(1):47-9.
10. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwald's heart disease.* 3ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
11. Pauza DH, Rysevaite-Kyguoliene K, Pauziene N. Innervation of the sinoatrial node. En: Zipes DP, Jalife J, Stevenson W, editores. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside.* 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 356-61.
12. Kirkman E. Initiation and regulation of the heart beat. *Anaesth Intens Care Med.* 2009;10(8):377-80.
13. Lau DH, Roberts-Thompson KC, Sanders P. Sinus node revisited. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(1):55-9.

14. Gómez-Torres FA, Ballesteros-Acuña LE, Ruíz-Sauri A. Histological and morphometric study of the components of the sinus and atrioventricular nodes in horses and dogs. *Res Veter Sci.* 2019;126:22-8.
15. Monfredi O, Tsutsui K, Ziman B, Stern MD, Lakatta EG, Maltsev VA. Electrophysiological heterogeneity of pacemaker cells in the rabbit intercalated region, including the SA node: insights from recording multiple ion currents in each cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314(3):H403-14.
16. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV, Krylova JS. Telocytes in the human sinoatrial node. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):521-32.
17. Choudhury M, Boyett MR, Morris GM. Biology of the sinus node and its disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015;4(1):28-34.
18. Kane AE, Howlett SE. Differences in cardiovascular aging in men and women. En: Kerkhof PLM, Miller VM, editors. *Sex-specific analysis of cardiovascular function.* Switzerland: Springer, Cham; 2018. p. 389-411.
19. Davies MJ, Pomerance A. Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br Heart J.* 1972;34(2):150-2.
20. Lang D, Glukhov AV. Functional microdomains in heart's pacemaker: A step beyond classical electrophysiology and remodeling. *Front Physiol [Internet].* 2018 [citado 15 Jul 2020];9:1686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538641/>
21. Li N, Csepe TA, Hansen BJ, Dobrzynski H, Higgins RSD, Kilic A, *et al.* Molecular mapping of sinoatrial node HCN channel expression in the human heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1219-27.
22. Lee CH, MacKinnon R. Structures of the human HCN1 hyperpolarization-activated channel. *Cell.* 2017;168(1-2):111-20.e11.
23. Robertson GA. It's not funny: How changes in I_f limit maximum heart rate with aging. *J Gen Physiol.* 2017;149(2):177-9.
24. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, *et al.* HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. *J Physiol.* 2018;596(5):809-25.
25. DiFrancesco D. A brief history of pacemaking. *Front Physiol [Internet].* 2019 [citado 17 Jul 2020];10:1599. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987461/>
26. Sun Y, Timofeyev V, Dennis A, Bektik E, Wan X, Laurita KR, *et al.* A singular role of I_{K1} promoting the development of cardiac automaticity during cardiomyocyte differentiation by I_{K1} -induced activation of pacemaker current. *Stem Cell Rev Rep.* 2017;13(5):631-43.
27. Chen K, Zuo D, Wang SY, Chen H. Kir2 inward rectification-controlled precise and dynamic balances between Kir2 and HCN currents initiate pacemaking activity. *FASEB J.* 2018;32(6):3047-57.
28. Cheng H, James AF, Boyett MR, Hancox JC. Cardiac background sodium current: Elusive but important. *Channels.* 2017;11(1):3-4.
29. Carmeliet E. Pacemaking in cardiac tissue. From I_{K2} to a coupled-clock system. *Physiol Rep [Internet].* 2019 [citado 20 Jul 2020];7(1):e13862. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6317064/>
30. Kohajda Z, Tóth N, Szlovák J, Loewe A, Bitay G, Gazdag P, *et al.* Novel Na^+/Ca^{2+} exchanger inhibitor ORM-10962 supports coupled function of funny-current and Na^+/Ca^{2+} exchanger in pacemaking of rabbit sinus node tissue. *Front Pharmacol [Internet].* 2019 [citado 20 Jul 2020];10:1632. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000430/>
31. Yue X, Hazan A, Lotteau S, Zhang R, Torrente AG, Philipson KD, *et al.* Na/Ca exchange in the atrium: Role in sinoatrial node pacemaking and excitation-contraction coupling. *Cell Calcium [Internet].* 2020 [citado 21 Jul 2020];87:102167. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102167>
32. Tse G, Liu T, Christien Li KH, Laxton V, Wong AO, Fiona Chan YW, *et al.* Tachycardia-bradycardia syndrome: Electrophysiological mechanisms and future therapeutic approaches (Review). *Intern J Mol Med.* 2017;39(3):519-26.
33. Mezzano V, Liang Y, Wright AT, Lyon RC, Pfeiffer E, Song MY, *et al.* Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. *Cardiovasc Res.* 2016;111(3):274-86.
34. Kim MS, Maltsev AV, Monfredi O, Maltseva LA, Wirth A, Florio MC, *et al.* Heterogeneity of calcium clock functions in dormant, dysrhythmically and rhythmically firing single pacemaker cells isolated from SA node. *Cell Calcium.* 2018;74:168-79.
35. Tsutsui K, Monfredi OJ, Sirenko-Tagirova SG, Maltseva LA, Bychkov R, Kim MS, *et al.* A coupled-clock system drives the automaticity of hu-

- man sinoatrial nodal pacemaker cells. *Sci Signal* [Internet]. 2018 [citado 22 Jul 2020];11(534): eaap7608. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aap7608>
36. Hansen BJ, Csepe TA, Fedorov VV. Mechanisms of normal and dysfunctional sinoatrial nodal excitability and propagation. En: Zipes D, Jalife J, Stevenson W, editores. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 259-71.
37. Kalyanasundaram A, Li N, Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Canine and human sinoatrial node: differences and similarities in the structure, function, molecular profiles, and arrhythmia. *J Veter Cardiol*. 2019;22:2-19.
38. Bressan M, Henley T, Louie JD, Liu G, Christodoulou D, Bai X, *et al*. Dynamic cellular integration drives functional assembly of the heart's pacemaker complex. *Cell Rep*. 2018;23(8):2283-91.
39. Li N, Hansen BJ, Csepe TA, Zhao J, Ignozzi AJ, Sul LV, *et al*. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure. *Sci Transl Med* [Internet]. 2017 [citado 22 Jul 2020];9(400): eaam5607. Disponible en: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam5607>

Ventricular structure and function in non-alcoholic fatty liver disease

Gianina Cristiana Moise¹ , MD; Ionuț Donoiu² , MD, PhD; and Ion Rogoveanu³ , MD, PhD

¹ PhD Student, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

² Department of Cardiology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

³ Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: February 1, 2020

Accepted: March 18, 2020

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

MRI: magnetic resonance imaging

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome and cardiovascular disease through multiple pathogenic pathways including insulin resistance, altered lipid metabolism, inflammation and endothelial dysfunction. These mechanisms lead to cardiac remodeling, atherosclerosis, and potentially increased cardiovascular morbidity and mortality. In this short review we address the relationships of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome and their impact on imaging and biochemical markers of ventricular function.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Cardiac function, Echocardiography

Estructura y función ventriculares en la enfermedad de hígado graso no alcohólica

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica se asocia al síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular a través de múltiples vías patogénicas, que incluyen la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo lipídico, inflamación y disfunción endotelial. Estos mecanismos conducen a remodelación cardíaca, aterosclerosis y un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En esta breve revisión se abordan las relaciones de la enfermedad del hígado graso no alcohólica con el síndrome metabólico y su impacto en las pruebas de imagen y en los marcadores bioquímicos de función ventricular.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólica, Esteatosis hepática, Función cardíaca, Ecocardiografía

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises a broad spectrum of liver disorders unrelated to alcohol consumption in quantities that would induce liver damage. Its diagnosis is based on the following criteria¹:

1. Hepatic steatosis on imaging or histology.
2. Absence of significant alcohol consumption.
3. Absence of other causes for steatosis.
4. Absence of coexisting causes of chronic liver disease.

NAFLD is subdivided into non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alco-

✉ I Donoiu

Department of Cardiology
Craiova University of Medicine and
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,
200349 Craiova, Romania.

E-mail address:

ionut.donoiu@umfcv.ro

holic steatohepatitis (NASH). NAFLD has a reported prevalence of up to 35 percent. The link between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome components has inspired interest in studies on its alleged contribution in the development and progression of cardiovascular disease².

Pathogenetic links with metabolic syndrome and cardiac dysfunction

Metabolic syndrome components are obesity, type 2 diabetes and insulin resistance, high blood pressure and dyslipidemia (**Table 1**)³.

Epidemiological studies have shown that obesity is a predictive factor for the development of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Multiple mechanisms contribute to left ventricular dysfunction in obesity, including lipotoxicity associated with cardiac steatosis and lipoapoptosis, alteration of fatty acid metabolism, overproduction of cardioinhibitory cytokines, myocardial fibrosis^{4,6}. Obesity increases the resistance to insulin, which in turn stimulates myocyte growth and interstitial fibrosis; also, insulin causes retention of sodium and activates the sympathetic nervous system that can affect cardiac performance^{5,6}. Sodium retention increases blood pressure, which in turn causes myocardial tissue damage, myocardial fibrosis and impaired left ventricular function in response to pressure overload. Iacobellis and collaborators have shown that insulin resistance seen in obese patients in the absence of diabetes mellitus was associated with geometric change and increased left ventricular mass⁷. However, not all studies conducted in non-diabetic patients sustained these results. When data was adjusted for body mass index and blood pressure levels, insulin resistance was no longer an independent determinant of left ventricular mass⁸.

Nowadays, there is enough evidence to prove that patients with NAFLD have an increased risk of cardiovascular events, with an association between NAFLD and certain markers of subclinical vascular dysfunction such as the intima-media thickness of the carotid artery⁹. In contrast, information on heart function abnormalities among patients with non-alcoholic fatty liver disease is limited and controversial.

Recent studies have shown an increased prevalence of left ventricular remodeling and implicitly of diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. These studies included patients with obesity and/or high blood pressure who are themselves independent risk factors for diastolic dysfunction of the left ventricle. Therefore, it is not clear whether this impairment of diastolic function is a consequence of high blood pressure and/or obesity or the effect of insulin resistance in the myocardium. There are currently few data on changes concerning the structure and function in left ventricle in normotensive, non-diabetic patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver.

Imaging indices of left ventricular dysfunction in NAFLD

Left ventricular structure and function is currently assessed by echocardiography (conventional, tissue doppler, speckle-tracking) and magnetic resonance imaging (MRI). Given the progressive nature of pathological myocardial remodeling, early detection of myocardial dysfunction in the subclinical stages is of major importance, mandating measures which could prevent further evolution to heart failure.

Tissue Doppler Imaging (TDI) echocardiography is the simplest and most reliable method for assessing subclinical changes in left ventricular func-

Table 1. Definition of the metabolic syndrome according to International Diabetes Federation³.

Parameter	Metabolic syndrome present if there are ≥ 3 criteria of:
Glucose	Fasting glucose ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or diagnosed diabetes
HDL cholesterol	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) (men); < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) (women) or drug treatment for low HDL cholesterol
Triglycerides	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or drug treatment for elevated triglycerides
Obesity	Waist circumference ≥ 94 cm (men) or ≥ 80 cm (women)
Hypertension	Blood pressure ≥ 130/85 mmHg or drug treatment for hypertension

tion. By TDI the maximum velocity of movement of the region of interest throughout the cardiac cycle is visualized and can be quantified in real-time. Nuclear magnetic resonance imaging (MRI) is known as an accurate and reproducible method of calculating cardiac volumes and ejection fraction, regardless of patient anatomy, being one of the most innovative imaging diagnosis methods of the heart, but more difficult to access due to high cost.

Research in this field showed that patients with non-alcoholic fatty liver disease present an increase in the mass of the left ventricle, a higher end-diastolic volume of the left ventricle and an increase in its relative thickness^{10,11}. In addition, it was shown that patients with non-alcoholic hepatic disease present a reduced early diastolic relaxation (e' tissue velocity), a reduced E/A ratio, and increased left ventricular filling (E/ e' ratio), which imply the presence of the subjacent subclinical diastolic dysfunction¹¹⁻¹². Moreover, using speckle-tracking techniques, it was found that patients with non-alcoholic liver disease have a reduced longitudinal systolic function of the left ventricle despite having a normal ejection fraction¹³. The association between these echocardiographic changes at the level of the left ventricle and non-alcoholic fatty liver disease appears to be independent of several metabolic variables, including traditional cardiovascular risk factors. Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography is an important predictor of morbidity and mortality. Identifying subclinical left ventricular dysfunction through these methods may help identify patients with non-alcoholic hepatic disease with increased cardiovascular risk^{14,15}.

VanWagner and colleagues demonstrated an increase in left atrial volume independently associated with non-alcoholic liver disease, after adjusting for traditional risk factors, including obesity¹³. Left atrium volume is an indicator of the severity of left ventricular diastolic dysfunction, and the size of the left atrium has been shown to be a strong predictor of cardiovascular events in certain conditions such as myocardial infarction, severe aortic stenosis, and chronic heart failure. Therefore, the left atrium volume may represent in future a predictor of symptomatic heart failure in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

There is currently limited data on changes in left ventricular structure and function in normotensive, non-diabetic patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, because most studies have included diabetic patients. Several studies

(**Tabla 2**)¹⁰⁻¹⁸ have shown that non-diabetic patients with non-alcoholic liver disease have an early impairment of diastolic left ventricular function^{10,11}. Fotbolcu *et al.*¹¹ analyzed 35 patients with non-alcoholic fatty liver disease, normotensive, non-diabetic and experienced an impairment of the left ventricular systolic and diastolic function; however, this study has its limitations, including the reduced number of patients and the fact that silent ischemia damage could not be ruled out because patients were not subjected to a stress test before inclusion.

Perseghin *et al.*¹⁹ showed that non-diabetic male patients with increased intrahepatic fat content measured by MRI spectroscopy had a significant impairment of myocardial energy metabolism (low creatine phosphate-to-ATP [PCr/ATP] ratio) compared to those with a lower intrahepatic fat content. In any case, these changes in myocardial energy metabolism have been detected despite similar changes in morphology and function of left ventricle by cardiac MRI. In a recent Magnetic Resonance Imaging study involving male patients with type 2 diabetes mellitus without inducible myocardial ischemia, Rijzewijk *et al.*²⁰ found that those with increased intrahepatic fat content had a reduction in myocardial perfusion, a reduced level of PCr/ATP ratio at myocardial level, and similar changes in morphology and function of left ventricle. Lautamäki *et al.*²¹ in a study involving patients with type 2 diabetes and known ischemic heart disease found that patients with higher intrahepatic fat content had reduced functional coronary capacity; however, measurements of left ventricular function have not been performed in this study.

Rijzewijk *et al.*²² showed that the level of intramyocardial fats detected by MRI spectroscopy was significantly higher in men with type 2 diabetes than in subjects in the non-diabetic control group and was associated with impairment of diastolic left ventricular function detected by cardiac MRI. Interestingly, the same authors also noted a significant association between fat content at the liver and myocardial level. In contrast, McGavock *et al.*²³ showed that, although intramyocardial fat accumulation was higher in patients with type 2 diabetes, there was no significant association between myocardial steatosis and the left ventricular ejection fraction or early diastolic filling.

These findings suggest the complex relationship between non-alcoholic fatty liver disease, myocardial steatosis and diastolic dysfunction of the left ventricle, and further research is needed to elucidate

Table 2. Echocardiography studies in adults with non-alcoholic fatty liver disease.

Authors	Patients characteristics	Findings
Goland S <i>et al.</i> ¹⁰	38 non-DM NAFLD pts. and 25 age- and sex-matched controls.	Increased LV mass index. Increased prevalence of diastolic dysfunction. Reduced e' independently associated with NAFLD.
Fotbolcu H <i>et al.</i> ¹¹	35 non-DM, normotensive NAFLD pts. vs. 30 controls.	Increased prevalence of systolic and diastolic dysfunction (TDI).
Fallo F <i>et al.</i> ¹²	Newly diagnosed untreated hypertensive pts. (non-obese, non-DM): 48 NAFLD vs 38 controls.	Increased prevalence of diastolic dysfunction correlated with degree of steatosis.
VanWagner <i>et al.</i> ¹³	2,713 participants (10% with NAFLD)	Participants with NAFLD had lower early diastolic relaxation (e') velocity, higher LV filling pressure, and worse absolute GLS. When adjusted for HF risk factors or body mass index, NAFLD remained associated with subclinical myocardial remodelling and dysfunction.
Mantovani <i>et al.</i> ¹⁶	222 type 2 DM pts. (158 had NAFLD).	NAFLD was associated with a three-fold increased odds of mild and/or moderate LV diastolic dysfunction after adjusting for confounders.
Bonapace <i>et al.</i> ¹⁷	50 type 2 DM pts. (32 with NAFLD)	Increased prevalence of LV diastolic dysfunction. No differences in LV mass and systolic function. Left ventricular mass significantly greater in NAFLD.
Trovato <i>et al.</i> ¹⁸	660 NAFLD and 791 non-NAFLD subjects	Ejection fraction is slightly smaller only in men with NAFLD. No significant difference for the E/A ratio.

DM, diabetes mellitus; e', mitral annular tissue doppler early diastolic velocity; GLS, global longitudinal strain; HF, heart failure; LV, left ventricular; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; pts, patients; TDI, tissue Doppler imaging

the mechanisms by which non-alcoholic fatty liver disease could contribute to the development of diastolic dysfunction. Under these conditions, it is essential for patients with non-alcoholic fatty liver disease to have a rigorous control of cardiovascular risk factors as well as careful monitoring to prevent left ventricular systolic and diastolic dysfunction.

Imaging indices of right ventricular dysfunction in NAFLD

Although non-alcoholic fatty liver disease is clearly associated with the impairment of left ventricular function and an increased risk of cardiovascular disease, its impact on the right ventricular function remains unclear. Some patients with non-alcoholic liver disease experience dyspnea, low tolerance for exertion and peripheral edemas, suggesting that the right ventricular function should be evaluated in all these patients. Increased liver size may affect anatomically the right ventricular function; also, the increased preload due to elevated hepatic venous

pressure may contribute to the occurrence of right ventricular dysfunction.

There are few studies focused on right ventricular function assessed by echocardiography in NAFLD, and the number of patients included is small. Bekler and colleagues²⁴ compared 32 individuals with NAFLD (59% were with grade I hepatosteatosis, 41% with grade II-III hepatosteatosis) to a control group of 22 subjects without hepatosteatosis. Right ventricular systolic and diastolic function were assessed by conventional and tissue Doppler echocardiography. Right ventricular global function was assessed by myocardial performance index (MPI). There were no differences in chamber diameter and standard Doppler parameters between the two groups, but tissue Doppler parameters were lower (Ea and Ea/Aa), and isovolumetric relaxation time (IVRT) and MPI were significantly higher in the patient group. Furthermore, the grade of hepatosteatosis was positively correlated with right ventricular isovolumetric relaxation time and MPI ($r=0.295$, $p=0.03$, $r=0.641$, $p<0.001$, respectively).

In addition to conventional echocardiographic

parameters, new techniques such as speckle-tracking echocardiography can detect subclinical right ventricular dysfunction. Sunbul *et al.*²⁵ showed that right ventricular dysfunction is common in patients with non-alcoholic fatty liver disease, although conventional echocardiographic parameters such as TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) have normal value, right ventricular global longitudinal strain (GLS) is decreased in about half of patients with non-alcoholic fatty liver disease. In addition, the NASH score is an independent predictor of right ventricular dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. However, the possibility that liver fibrosis may be a consequence rather than a cause of right ventricular dysfunction cannot be excluded.

Biological markers of myocardial injury and dysfunction in patients with NAFLD

Troponins (T and I) and NT-proBNP (N-terminal portion of the natriuretic peptide) are biomarkers with established value for the identification of myocardial damage and cardiac dysfunction. Troponins are widely used in the acute care system to diagnose myocardial infarction. However, recent studies have shown that low levels of cardiac troponins measured using new high-sensitivity tests (hs-cTnT and hsCTnI) may reflect chronic subclinical myocardial injury, and it has been recently proved that they improve the prediction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with stable coronary disease, but also in patients with no clinically evident cardiovascular disease. NT-proBNP, secreted by ventricular myocytes in response to increased parietal stress and ventricular filling pressure, is also a biomarker of subclinical ventricular dysfunction, being associated with cardiovascular mortality.

These markers of myocardial injury and dysfunction have been studied in liver diseases, especially in liver cirrhosis²⁶. There is one study which analyzed NAFLD patients. Lazo and colleagues²⁷ in a cross-sectional analysis of 8668 participants from the Atherosclerosis Risk in the Communities (ARIC) Study without clinical evidence of cardiovascular disease found that higher levels of ALT, AST and GGT were significantly and independently associated with detectable (hs-cTnT > 3 ng/L) and elevated (hs-cTnT ≥ 14 ng/L) concentrations of Troponin T. Contrary to expectations, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels were

inversely correlated with NT-proBNP, thus suggesting reduced cardiac impairment among patients with non-alcoholic fatty liver disease. The authors proposed an alternative plausible mechanism to explain this reverse association: the direct metabolic effects of BNP comprising an increase of mitochondrial biogenesis, lipolysis of adipose tissue, and the phenomenon of “browning” of fat cells. It should be noted that in this study NAFLD diagnosis was not based on imaging, but on liver enzymes as surrogate markers.

CONCLUSIONS

Through complex interrelations with insulin resistance, lipid metabolism, proinflammatory, thrombogenic and vasoactive molecules, non-alcoholic fatty liver disease could be associated with left or right ventricular dysfunction. Non-invasive imaging techniques such as echocardiography or magnetic resonance imaging, as well as biomarkers are useful in detecting early systolic or diastolic cardiac dysfunction in these patients, supporting prompt therapeutic measures.

REFERENCES

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-57.
2. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
4. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, *et al.* Effect of obesity and insulin resistance on myocardial

- substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191-6.
5. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
 6. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, *et al*. Obesity cardiomyopathy: Is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):1063-71.
 7. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):518-24.
 8. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002;25(3):403-9.
 9. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50.
 10. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azulai O, Lutaty G, *et al*. Cardiac abnormalities as a new manifestation of non-alcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):949-55.
 11. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, *et al*. Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J*. 2010;17(5):457-63.
 12. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):646-53.
 13. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83.
 14. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, *et al*. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
 15. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64.
 16. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Pichiri I, *et al*. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited Jan 14, 2020];10(8):e0135329. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135329>
 17. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389-95.
 18. Trovato FM, Martines GF, Catalano D, Musumeci G, Pirri C, Trovato GM. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol*. 2016;221:275-9.
 19. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, *et al*. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47(1):51-8.
 20. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, Lubberink M, de Jong HW, Romijn JA, *et al*. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(3):225-33.
 21. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, *et al*. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(2):E282-90.
 22. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, *et al*. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1793-9.
 23. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, *et al*. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation*. 2007;116(10):1170-5.
 24. Bekler A, Gazi E, Erbag G, Binnetoglu E, Barutcu A, Sen H, *et al*. Right ventricular function and its relationship with grade of hepatosteatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc J Afr*. 2015;26(3):109-13.
 25. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis score is an independent predictor of right ven-

- tricular dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(5):294-9.
26. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, Mirea O, Târtea GC, Bușe M, *et al.* NT-proBNP and echocardiographic parameters in liver cirrhosis – Correlations with disease severity. *Med Princ Pract.* 2019;28(5):432-41.
27. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, *et al.* The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol.* 2015;62(4):841-7.