

TRABAJOS ORIGINALES

Grasa epicárdica e insulinoresistencia. Nuestros primeros resultados**Epicardium fat and insulin-resistance: Our first results**

Julio Oscar Cabrera Rego^I; Abdel del Busto Mesa^{II}; Julio C. Gandarilla Sarmientos^{III}; Ida González Díaz^{IV}; Juan Valiente Mustelier^V; Nurys de Armas Rojas^{VI}

IEspecialista de I Grado en MGI. Máster en Emergencias Médicas. Residente de 3er. año en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

II Especialista de I Grado en MGI. Residente de 3er. año en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

III Especialista de I Grado en MGI. Residente de 2do. año en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en MGI. Especialista de II Grado en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

V Especialista de I Grado en MGI. Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

VI Especialista de II Grado en Higiene y Epidemiología. Asistente. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La grasa epicárdica evaluada mediante ecocardiografía refleja claramente el grado de adiposidad visceral más que el de obesidad general y ha sido recientemente reconocida como una fuente de moléculas bioactivas, ácidos grasos libres, adiponectina y citocinas inflamatorias, por lo que desempeña un papel fundamental en las enfermedades cardiovasculares, con una relación directa con el grado de insulinoresistencia en la población general. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de la evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como predictor de riesgo de insulinoresistencia. Otras variables estudiadas fueron: edad, sexo, antecedentes patológicos personales de tabaquismo, dislipidemia e hipertensión arterial y familiares con diabetes mellitus; antropométricas (circunferencia de la cintura, cociente cintura/cadera, índice de masa corporal), y hemoquímicas (glucosa e insulina en ayunas, colesterol total, triglicéridos, HDL-c). La media de grasa epicárdica fue significativamente mayor en los pacientes con HOMA-IR > 2,6 ($p=0,001$), con sensibilidad y especificidad aceptables en su asociación a insulinoresistencia para valores de corte de grasa epicárdica $\geq 3,5$ mm.

Palabras clave: grasa epicárdica, ecocardiografía, insulinoresistencia.

ABSTRACT

The epicardial fat evaluated by echocardiography clearly reflects the grade of visceral adiposity more than general obesity, and it has been recently recognized as a source of bioactive molecules as well as free fatty acids, adiponectin, and inflammatory cytokines. Therefore, it plays a fundamental role in the cardiovascular diseases, with a direct relationship with insulin resistance in the general population. The objective of this study was to determine the utility of the echocardiography evaluation of the epicardial fat as a risk predictor of insulin resistance. Fifty patients were divided in two groups according to the diagnosis of insulin resistance (n=25 respectively). Each subject underwent a transthoracic echocardiogram to evaluate epicardial adipose tissue thickness, as well as both fasting glucose and insulin to determine the HOMA-IR (gold standard for the diagnosis of insulin resistance). Other studied variables were: age, sex, personal history of smoke, dislipidemie and hypertension and family history of diabetes mellitus, anthropometric measurements as waist and hip circumferences, waist /hip ratio and body mass index , by other hand were also measured the fasting glucose and insulin and serum lipids levels as total cholesterol, triglycerides and HDL-c. The epicardial fat media thickness was significantly higher in patients with HOMA-IR>2.6 (p=0.001), with acceptable sensibility and specificity in the association to insulin resistance for cut off values of epicardial fat ≥ 3.5 mm.

Key words: epicardial fat, echocardiography, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

El tejido graso epicárdico cubre el 80 % de la superficie total del corazón y representa el 20 % de su masa total, presentando adipocitos de menor tamaño pero con una tasa más alta de absorción y secreción de ácidos grasos que cualquier otro depósito graso visceral.¹ Existe una amplia evidencia que muestra la grasa epicárdica como un órgano extremadamente activo que produce numerosas adipocinas bioactivas. Es, por tanto, una fuente de numerosas citocinas proinflamatorias y proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral α , interleucina-6, visfatina, leptina, omentina, inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno y angiotensinas.^{2,3}

Se ha demostrado también que la evaluación ecocardiográfica del tejido graso epicárdico refleja estrechamente la acumulación de grasa visceral intraabdominal medida por resonancia magnética, incluso mejor que variables antropométricas como la circunferencia de la cintura, siendo por tanto un predictor de riesgo independiente.⁴ Se ha observado que en pacientes con cardiopatía isquémica, la grasa epicárdica presenta más actividad proinflamatoria que la grasa subcutánea, con producción de más IL-1b, IL-6, y TNF α .⁵

En relación con el síndrome metabólico (SM), la grasa epicárdica es significativamente mayor que en aquellos individuos que no lo padecen.⁶ Ha sido además inversamente asociada con la sensibilidad a la insulina⁷ y directamente

relacionada con marcadores subrogados de insulinoresistencia así como con insulina en ayunas y el HOMA-IR,⁴ evidenciando su rol potencial como herramienta adicional en la estratificación de riesgo cardiovascular asociado a diabetes y SM.⁸

MÉTODOS

Del total de pacientes evaluados en el Instituto de Endocrinología en el año 2009 para diagnóstico de insulinoresistencia (HOMA-IR >2,6), fueron incluidos 50 pacientes (35 mujeres (70 %) y 15 hombres (30 %), edad media $43,5 \pm 16$ años; $44,1 \pm 15$ años respectivamente) mediante un método no probabilístico convencional, para ser evaluados en el período de enero a junio del 2009 en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular con el objetivo de determinar y cuantificar la presencia de grasa epicárdica. Para ello se realizó un examen ecocardiográfico en un equipo Philips iE33 2006, versión 2.0.1.420 con transductor S5-1 con arreglo de fase de 1,3-3,6 MHz provisto de imagen armónica, mediante medición en modo M durante 3 ciclos cardiacos en las vistas eje largo paraesternal de la región anterior al VD; se tomó como referencia de corte el plano valvular aórtico y el eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares; se promediaron los valores obtenidos y se midieron en el período telesistólico de cada ciclo cardiaco. Se definió la grasa epicárdica como el espacio ecolúcido (con elementos ecorrefringentes en su interior indicativos de grasa) entre la línea ecodensa del pericardio parietal y el epicardio de la pared ventricular derecha. La grasa mediastinal que podía estar presente como un área ecolúcida por encima del pericardio parietal no fue incluida en la medición.

Otras variables fueron: edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial y familiares con diabetes mellitus; las mediciones antropométricas (circunferencia de la cintura, cociente cintura/cadera e índice de masa corporal) y hemoquímicas (glucosa e insulina en ayunas, colesterol total, triglicéridos, HDL-c). Se determinó la media y desviación estándar para la grasa epicárdica, así como el test y prueba de Chi, con un intervalo de confianza del 95 % y asociación significativa si $p < 0,05$. Se determinó además sensibilidad (Sens.), especificidad (Esp.), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN), índice de Kappa y el área debajo de la curva ROC para valores de corte de grasa epicárdica de 3,5 mm en la predicción de insulinoresistencia.

RESULTADOS

Como se observa en la [tabla](#), ambas muestras fueron homogéneas en cuanto a edad y sexo. El grupo con diagnóstico de insulinoresistencia se caracterizó por un mayor número de pacientes con factores de riesgo asociados, destacándose la dislipidemia (relación 2:1), la hipertensión arterial y los antecedentes familiares de diabetes mellitus, con una mayor circunferencia abdominal con respecto a los no insulinoresistentes. De igual manera, la presencia de grasa epicárdica $\geq 3,5$ mm fue 9 veces superior en pacientes con HOMA-IR >2,6.

Tabla. Características generales, epidemiológicas, antropométricas y ecocardiográficas según presencia o no de insulinoresistencia

Variables		Insulinoresistentes	No insulinoresistentes
		n (%)	n (%)
Edad		42,3±17	44,8±15
Sexo	Masculino	8 (32 %)	7 (28 %)
	Femenino	17 (68 %)	18 (72 %)
Tabaquismo		10 (40 %)	5 (20 %)
Dislipidemia		13 (52 %)	6 (24 %)
HTA		17 (68 %)	10 (40 %)
APF DM		23 (92 %)	16 (64 %)
IMC>30		15 (60 %)	8 (32 %)
C.C > punto de corte		20 (80 %)	12 (48 %)
C.C/C.Cadera		22 (88 %)	18 (72 %)
Acantosis		12 (48 %)	5 (20 %)
G.E <3,5 mm		7 (28 %)	23 (92 %)
G.E ≥ 3,5 mm		18 (72 %)	2 (8 %)

C.C.: Circunferencia de la cintura ≥102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres.

C.C/C: Cadera >0,90 en hombres >0,85 en mujeres. G.E: Grasa epicárdica.

En la [figura 1](#) se muestra la comparación de medias de grasa epicárdica entre ambos grupos según diagnóstico o no de insulinoresistencia ($5,7 \pm 3,7$ mm, $2,3 \pm 1,3$ mm) $p=0,001$. Ambos bloques representan la agrupación de valores de grasa epicárdica para ambos grupos entre el 25-75 percentil. En este sentido resulta interesante señalar que el 25 percentil de los valores de grasa epicárdica para el grupo de insulinoresistencia comienza prácticamente a partir del 75 percentil del grupo de no insulinoresistentes.

La [figura 2](#) muestra el área bajo la curva ROC que permitió determinar Sens., Esp., VPP y VPN para valores de corte de grasa epicárdica $e \geq 3,5$ mm (72 %, 92 %, 90 % y 80 % respectivamente) con una razón de verosimilitud positiva de 9,0 y un área debajo de la curva ROC en la predicción de insulinoresistencia de 0,79 %. El índice de Kappa para la grasa epicárdica $\geq 3,5$ mm fue de 0,87.

La grasa epicárdica mostró además asociación significativa con las variables obesidad ($p=0,026$) y circunferencia de la cintura ($p=0,017$).

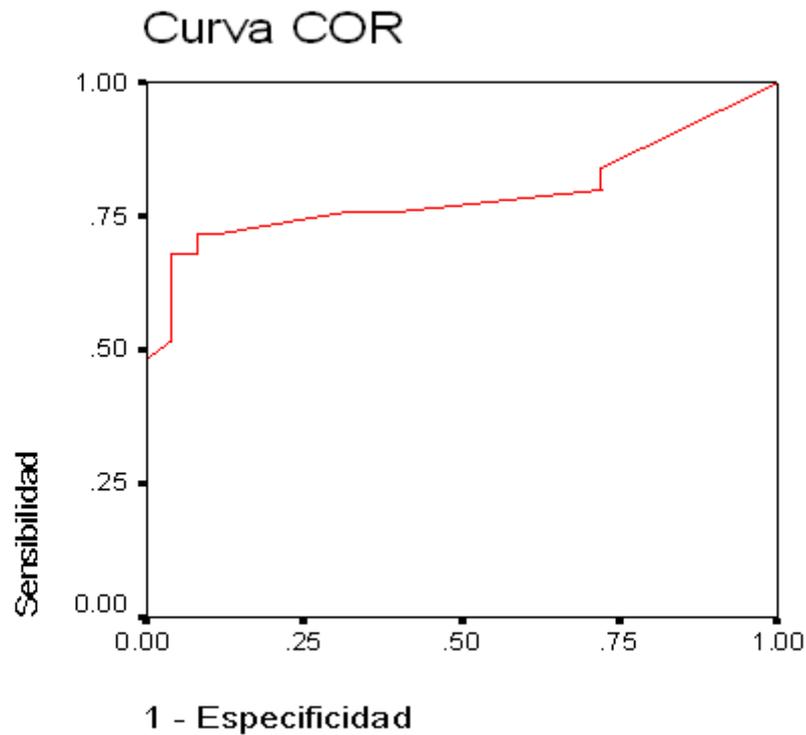


Fig. 2 Área bajo la curva ROC para valor de corte de grasa epicárdica de 3.5 mm en la asociación con insulinoresistencia.

DISCUSIÓN

La homogeneidad de ambos grupos en cuanto a edad y sexo resulta importante, pues se ha señalado que la grasa epicárdica se incrementa a medida que lo hace la edad (si bien se ha señalado que después de los 40 años se hace independiente de esta variable)¹ y por el hecho de que la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina⁴ y se ha demostrado recientemente una menor expresión génica de leptina y adiponectina en grasa epicárdica de varones que en la de mujeres, lo que podría relacionarse con las diferencias en riesgo cardiovascular existentes entre uno y otro sexo.⁵

En nuestro estudio se encontró prácticamente el doble de pacientes con dislipidemia en el grupo de insulinoresistentes con respecto a aquellos que no lo eran ([tabla](#)), aunque no se demostró una asociación significativa. En un estudio realizado por Iacobellis et al. en pacientes insulinoresistentes, si bien la presencia de dislipidemia fue elevada, no se demostró asociación significativa entre la grasa epicárdica y las variables metabólicas LDL ($p=0,06$), HDL-c ($p=0,07$) y triglicéridos ($p=0,11$)⁶

Como ha sido reportado previamente, los sujetos con mayor circunferencia abdominal muestran claramente mayor grasa epicárdica.¹ En nuestro estudio la circunferencia abdominal no fue solamente mayor en el grupo de pacientes con HOMA-IR >2,6 sino que además mostró asociación significativa con la grasa epicárdica. En otro estudio más reciente realizado por Iacobellis et al., quien ha sido el pionero y autor más representativo al respecto, se demostró que la grasa epicárdica se incrementaba significativamente cuando así lo hacía la circunferencia abdominal ($p < 0,001$), brindando además valores de corte de grasa epicárdica para hombres y mujeres en su asociación con circunferencia abdominal aumentada ($\geq 9,5$ mm, $\geq 7,5$ mm) respectivamente. En esta investigación se mostraron valores de media de grasa epicárdica de 3,4 y 4,5 mm en sujetos con pobre obesidad abdominal vs. 10 y 13 mm en obesidad abdominal extrema.⁸

En este sentido resulta interesante señalar que la grasa epicárdica es una medida directa de la grasa visceral más que de las medidas antropométricas, como la circunferencia abdominal, que incluye la piel y capas musculares, evitando la posible confusión en su mensuración de la grasa abdominal subcutánea.⁴ Esta correlación ha permanecido significativa incluso después de ser ajustada con relación al tejido adiposo visceral, bien detectados por tomografía computarizada, resonancia magnética, y en relación con el índice cintura/cadera.⁹

En nuestro estudio también se demostró asociación significativa entre la grasa epicárdica y la obesidad. Al respecto resultan novedosas nuevas investigaciones que han usado la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica como objetivo terapéutico en sujetos que se someten a intervenciones de pérdida de peso, programas de ejercicios y rehabilitación, demostrando incluso que, durante la pérdida de peso, la grasa epicárdica disminuye primero que otros parámetros como la circunferencia abdominal y el índice de masa corporal.¹⁰

La mayor presencia de grasa epicárdica en pacientes con diagnóstico de insulinoresistencia fue recientemente publicada en el año 2005 en una pequeña muestra de 30 pacientes, donde se observó una estrecha asociación en sujetos obesos ($p=0,01$),⁷ si bien existía un primer antecedente (2003) en el estudio de grasa epicárdica en pacientes con síndrome metabólico.⁶

En nuestra investigación la media de grasa epicárdica fue mayor en los pacientes con insulinoresistencia con una asociación muy significativa ([Fig. 1](#)). De hecho, la grasa epicárdica mayor de 3,5 mm estuvo presente en 9 veces más pacientes en el grupo con HOMA-IR > 2,6.

En la investigación más representativa realizada hasta el momento con relación al tema en el 2008, Iacobellis et al. establecieron valores de media de grasa epicárdica para sujetos sensibles, resistentes y altamente resistentes a la insulina de 5,4 mm vs. 9,5 mm vs. 11 mm, $p < 0,001$ respectivamente, mostrando además valores de corte de más de 9,5 mm y 11 mm de grasa epicárdica en la correlación con insulinoresistencia y altos niveles de insulinoresistencia respectivamente.⁸ Sin embargo, no mostraron el área bajo la curva ROC ni la sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos.

El valor de corte planteado en nuestra investigación (3,5 mm) mostró buena especificidad y valor predictivo positivo, si bien una sensibilidad menor, aunque aceptable y un área bajo la curva ROC de 0,79 % ([Fig. 2](#)).

Hasta donde conocemos, no ha sido publicado ningún estudio que aborde este tema en pacientes hispanos, por lo que este constituye una primera aproximación en

nuestro país. Será necesario en un futuro cercano continuar el estudio en muestras más grandes de pacientes para generalizar aún más estos resultados.

CONCLUSIONES

La medición ecocardiográfica de esta variable de adiposidad miocárdica, puede constituir una herramienta simple y práctica, debido a su asociación significativa con la presencia de insulinoresistencia y otras variables antropométricas, en la estratificación de riesgo cardiometabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews*. 2006;8(3):253-61.
2. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:268-74.
3. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4620-27.
4. Iacobellis G, Howard JW. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1417-18.
5. González-Juanatey JR, Lago Paz F, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(2):9-16.
6. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. 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;88:5163-68.
7. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300-02.
8. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharman AM. Threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:887-92.
9. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, Coman C, Locati M, Morricone L. et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:523-30.
10. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects, *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1693-97.

Recibido: 8 de febrero de 2010
 Aprobado: 14 de abril de 2010

Dr. *Julio Oscar Cabrera Rego*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
 Ciudad de La Habana, Cuba. E- mail: jocabrera@infomed.sld.cu

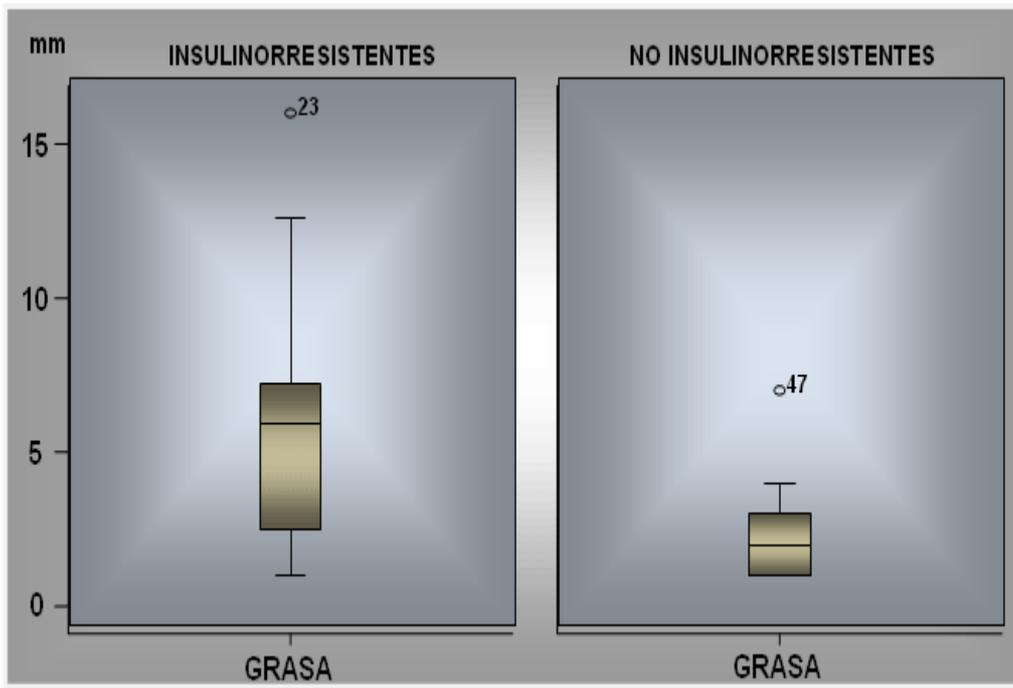


Fig. 1. Comparación de medias de grasa epicárdica según HOMA-IR