



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### ORIGINAL

# Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico

Julio Oscar Cabrera Rego<sup>a,\*</sup>, Julio César Gandarilla Sarmientos<sup>a</sup>,  
Juan Valiente Mustelier<sup>a</sup>, Eddy W. Olivares Aquiles<sup>b</sup>, Vladimir Mendoza Rodríguez<sup>b</sup>  
y Nurys Armas Rojas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ecocardiografía, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba

<sup>b</sup> Departamento de Tomografía Multicorte, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología Preventiva, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido el 14 de febrero de 2011; aceptado el 26 de julio de 2011

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Grasa epicárdica;  
Aterosclerosis  
subclínica;  
Síndrome metabólico

### Resumen

**Introducción:** La grasa epicárdica ha mostrado una estrecha asociación con diversos marcadores de aterosclerosis subclínica. Sin embargo, en pacientes con síndrome metabólico (SM) los estudios son escasos y ninguno ha sido realizado en pacientes hispanos. Por ello decidimos evaluar la posible relación de la grasa epicárdica con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM.

**Métodos:** Se estudiaron 115 pacientes (76 mujeres y 39 hombres, con una edad media de  $56,9 \pm 8,6$  vs  $56,7 \pm 9,4$  años, respectivamente) con diagnóstico de SM. Se recogieron variables clínicas (edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD]), antropométricas (índice de masa corporal [IMC] y circunferencia de la cintura) y hemoquímicas (glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína B [ApoB], apolipoproteína A-I [ApoA-I] y ratio ApoB/ApoA-I). Realizamos además un examen ecocardiográfico transtorácico y carotídeo a todos los participantes, y cuantificación del calcio arterial coronario en 79 pacientes.

**Resultados:** La grasa epicárdica mostró una asociación significativa e independiente con la presencia de un grosor íntima-media (GIM) carotídeo  $>75$  percentil (OR: 1,51; IC: 1,22-1,86;  $p=0,000$ ). Los valores de grasa epicárdica fueron significativamente mayores en los pacientes con presencia de placa ateromatosa carotídea ( $6,39 \pm 1,8$  vs  $5,14 \pm 2,4$  mm;  $p=0,007$ ), incremento en los cuartiles de calcificación arterial coronaria ( $p=0,042$ ) y con un ratio ApoB/ApoA-I elevado para hombres y mujeres ( $p=0,027$ ,  $p=0,037$ , respectivamente).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jocabrera@infomed.sld.cu](mailto:jocabrera@infomed.sld.cu) (J.O. Cabrera Rego).

**KEYWORDS**

Epicardial fat;  
Subclinical  
atherosclerosis;  
Metabolic syndrome

**Conclusiones:** La grasa epicárdica mostró una asociación significativa e independiente con marcadores de aterosclerosis subclínica, así como el ratio ApoB/ApoA-I en pacientes con SM.  
© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

## **Epicardial fat and its association with markers of subclinical atherosclerosis and other risk factors in patients with metabolic syndrome**

**Abstract**

**Introduction:** Epicardial fat has been shown to be strongly associated with several markers of subclinical atherosclerosis. However, few studies have been performed in patients with metabolic syndrome and none has been carried out in Hispanic patients. The purpose of our study was to determine the relationship between epicardial fat and markers of subclinical atherosclerosis and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome.

**Methods:** A total of 115 patients (76 women and 39 men, mean age  $56.9 \pm 8.6$  vs  $56.7 \pm 9.4$  years, respectively) with metabolic syndrome were studied. We included clinical (age, sex, smoking history, systolic and diastolic blood pressure), anthropometric (body mass index and waist circumference) and biochemical variables (fasting blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoprotein [Apo] B, Apo A-I and the ApoB/ApoA-I ratio). We also performed a transthoracic echocardiography and ultrasonographic carotid examination in all participants as well as coronary artery calcium score quantification in 79 patients.

**Results:** Epicardial fat was significantly and independently associated with the presence of carotid intima-media thickness >75th percentile (OR: 1.51; CI: 1.22-1.86;  $P = .000$ ). Epicardial fat values were significantly higher in patients with carotid plaque ( $6.39 \pm 1.8$  vs  $5.14 \pm 2.4$  mm,  $P = .007$ ), an increase in coronary calcium score quartiles ( $P = .042$ ) and a high ApoB/ApoA-I ratio in both men and women ( $P = .027$  and  $P = .037$ , respectively).

**Conclusions:** Epicardial fat was significantly and independently associated with several markers of subclinical atherosclerosis, as well as with the ApoB/ApoA-I ratio in patients with metabolic syndrome.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

## **Introducción**

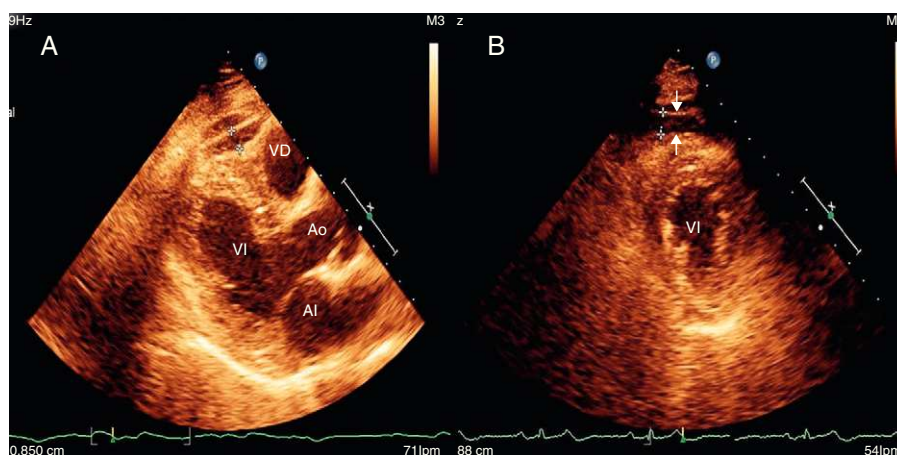
La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica es un método de cuantificación no invasivo, objetivo y con alta disponibilidad que ha mostrado claras ventajas como marcador de riesgo cardiometabólico, superior incluso a la grasa subcutánea y la adiposidad corporal total<sup>1</sup>. En relación con el síndrome metabólico (SM), la grasa epicárdica es significativamente mayor que en los individuos que no lo padecen<sup>2</sup>. Ha sido además inversamente asociada con la sensibilidad a la insulina<sup>3</sup> y directamente relacionada con marcadores subrogados de insulinoresistencia así como con insulina en ayunas y el HOMA-IR<sup>4</sup>, evidenciando su rol potencial como herramienta adicional en la estratificación de riesgo cardiovascular asociado a diabetes y a SM<sup>5,6</sup>.

En este sentido, se ha demostrado recientemente que la grasa epicárdica presenta una estrecha asociación con la disfunción endotelial y otros factores de riesgo cardiovascular<sup>7</sup> y diversos marcadores de aterosclerosis subclínica como el grosor íntima-media (GIM) carotídeo<sup>8</sup> y la puntuación de calcio coronario<sup>9</sup> en pacientes con SM. No obstante, los estudios al respecto son escasos y ninguno ha sido realizado en pacientes hispanos. Por ello decidimos evaluar la posible relación de la grasa epicárdica con marcadores de aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM.

## **Pacientes y métodos**

### **Población en estudio**

Se incluyeron 115 pacientes con diagnóstico reciente de SM en el Instituto de Endocrinología de La Habana, estudiados en el periodo de enero a diciembre de 2010. Se definió el SM según la clasificación del III Reporte del Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III) para el Programa Nacional de Educación y Control del Colesterol (NCEP)<sup>10</sup>, el cual exige el cumplimiento de al menos tres de los siguientes criterios: a) hipertrigliceridemia (triglicéridos  $\geq 1,7$  mmol/l); b) colesterol HDL  $< 1,03$  mmol/l para hombres y  $< 1,29$  mmol/l para mujeres; c) glucemia en ayunas  $\geq 6,1$  mmol/l; d) PAS  $\geq 130$  mmHg y/o PAD  $\geq 85$  mmHg, y e) circunferencia de la cintura  $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres. Se excluyeron los pacientes con historia previa o evidencia de enfermedad respiratoria, cardiovascular, hepática, renal, endocrina o cualquier otra enfermedad crónica, excepto las incluidas en la definición de SM: hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus. Los pacientes en tratamiento con fármacos para cualquiera de los componentes del SM no fueron incluidos en el estudio. El estudio se condujo de acuerdo con las guías propuestas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución. Todos los pacientes brindaron



**Figura 1** Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica. A) Eje largo paraesternal. Medición a nivel del anillo valvular aórtico. B) Eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares. Grasa epicárdica (flechas). Ao: aorta; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; AI: aurícula izquierda.

su consentimiento informado antes del inicio de la investigación.

### Diseño del estudio

Una vez establecido el diagnóstico de SM, se recogieron las variables clínicas, antropométricas y hemoquímicas de interés. Posteriormente fueron citados al Laboratorio de Ecocardiografía para la realización de un examen ecocardiográfico transtorácico y carotídeo, y al Departamento de Tomografía Computarizada para la determinación de la puntuación de calcio coronario, ambos en un periodo no mayor de un mes posterior al diagnóstico.

### Metodología en la adquisición de las variables incluidas en el estudio

#### Variables clínicas y antropométricas

Se incluyeron edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, PAS y PAD, peso, talla e IMC y circunferencia de la cintura. La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro aneróide con columna de mercurio, colocándose el brazalete en el brazo izquierdo, después de 5 min de descanso con el sujeto sentado. A cada paciente se le realizaron dos tomas de presión arterial, mediando aproximadamente 10 min entre la primera y la segunda toma, promediándose ambos valores.

#### Variables hemoquímicas

En todos los participantes, la extracción (10 ml) se realizó por punción en la vena cubital y se depositó la sangre en un tubo con EDTA, un tubo con heparina y un tubo con gel seco para suero. Se incluyeron glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad), colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), triglicéridos, ApoB, ApoA-I y ratio ApoB/ApoA-I. Para la determinación de la glucemia, del colesterol total y de los triglicéridos se emplearon los reactivos RapiGluco-Test, Colestest y Monotriglittest, respectivamente, producidos en el EPB Carlos J. Finlay, en La Habana (Cuba). La glucemia fue procesada

en un equipo Eppendorf mediante método enzimático colorimétrico, y el colesterol y los triglicéridos en un equipo Hitachi 7170 A, Tokyo (Japón). Para las variables colesterol HDL, colesterol LDL, ApoB y ApoA-I se emplearon los reactivos C HDL Inmuno FS, LDL-C Select FS, Apolipoprotein B FS y Apolipoprotein A1 FS, respectivamente, mediante determinación cuantitativa in vitro en suero o plasma en equipos fotométricos (test inmunturbidimétrico), fabricados por DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim (Alemania).

### Protocolo de adquisición de las variables ecocardiográficas

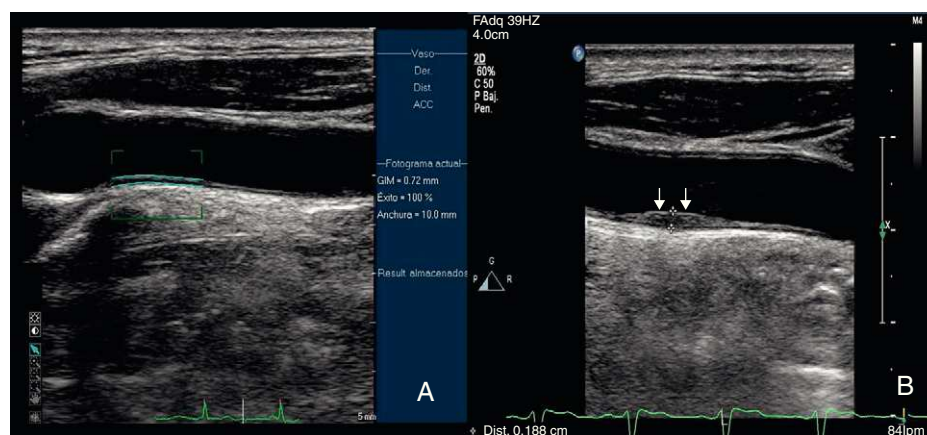
#### Grasa epicárdica

Los exámenes ecocardiográficos se realizaron 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. El estudio fue realizado por dos observadores con nivel III de experiencia de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, quienes en ningún momento conocieron los datos del paciente.

La grasa epicárdica fue determinada mediante medición en modo bidimensional en las vistas eje largo paraesternal tomando como referencia de corte el plano valvular aórtico (fig. 1A) y el eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares (fig. 1B). Para la determinación de la grasa epicárdica anterior al VD se promediaron los valores obtenidos de las vistas del eje largo y corto paraesternal. La grasa epicárdica fue medida en el período telesistólico del ciclo cardíaco. La grasa epicárdica se definió como el espacio ecolúcido (con elementos ecorrefringentes en su interior indicativos de grasa) entre la línea ecodensa del pericardio visceral y el epicardio de la pared ventricular derecha.

#### Grosor íntima media carotídeo y determinación de placas de ateroma

Se colocó el paciente en decúbito supino con ligera lateralización del cuello, ubicándose un transductor lineal con frecuencia de 7,5 MHz en posición longitudinal con respecto a la arteria carótida común en la posición laterosuperior del



**Figura 2** A) Medición del grosor íntima-media carotídeo. Las líneas son trazadas usando el software QLAB para la detección semiautomática de bordes. B) Presencia de placa en el segmento distal de la arteria carótida común derecha.

cuello por dentro del músculo esternocleidomastoideo, con la señal del electrocardiograma activada para obtener imágenes vasculares al final de la diástole, visualizándose con una profundidad de 4 cm.

Para la determinación del GIM se examinó la arteria carótida común en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotídeo. Las mediciones se realizaron mediante el software QLAB, que emplea un programa semiautomático de detección de bordes (fig. 2A). La medición del GIM se adquiría si el éxito en la detección era mayor del 95%. Los percentiles carotídeos de la arteria carótida común derecha e izquierda fueron determinados de acuerdo con la edad, el sexo y la raza del paciente según los datos brindados por el Bogalusa Heart Study<sup>11</sup> y el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)<sup>12</sup>. Al existir discrepancia entre los percentiles encontrados para ambas arterias carótidas, se adjudicó al paciente el percentil de mayor valor.

Para determinar la presencia de placas ateromatosas se exploraron los siguientes segmentos: arteria carótida común, bulbo carotídeo y su bifurcación, así como la emergencia de las arterias carótidas interna y externa de ambos lados. La placa ateromatosa se definió, según el Mannheim CIMT Consensus Report<sup>13</sup>, como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0,5 mm, o con un grosor un 50% mayor que el GIM del territorio carotídeo circundante, o un engrosamiento  $\geq 1,5$  mm medido desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen (fig. 2B).

#### Puntuación de calcio coronario

La medición de la puntuación de calcio coronario se realizó empleando el método de Agatstone<sup>14</sup>. La captación de las imágenes fue realizada en un tomógrafo computarizado de 64 cortes (Somatom Sensation Cardiac, Siemens Medical Systems, Forchheim Alemania) e interpretada por dos cardiólogos experimentados del Departamento de Tomografía Computarizada que no conocieron los datos clínicos, hemquímicos ni ecocardiográficos de los pacientes en estudio. Se empleó un protocolo de exploración tomográfico espiral que utiliza la sincronización retrospectiva con el electrocardiograma al 60-80% del intervalo R-R, con un tiempo de rotación de 0,33 s, una resolución temporal de 0,165 s y una

resolución espacial de 0,4 mm. Topograma: anteroposterior, desde la carina hasta el vértice del corazón.

#### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS 13.0. Las variables continuas se expresaron en valores medios y desviación estándar, y las categóricas, en números absolutos y porcentaje. Comparamos los valores de grasa epicárdica de acuerdo con la presencia o no de placa ateromatosa carotídea mediante la prueba t de Student y con los cuartiles de puntuación de calcio coronario mediante el test ANOVA. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$ . Realizamos además un análisis multivariado mediante un modelo de regresión lineal múltiple que incluyera las posibles variables confusoras (variables con  $p < 0,20$  en el análisis univariado). Se determinó asociación significativa entre las variables si  $p < 0,05$ .

Para evaluar la reproducibilidad en la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica, se seleccionó de manera aleatoria a 20 pacientes para su análisis por dos observadores independientes que no conocían los datos clínicos y hemquímicos de los pacientes. Los coeficientes de correlación interobservador e intraobservador fueron calculados mediante el test de correlación de Pearson. La variabilidad fue calculada como la media de las diferencias en las mediciones.

## Resultados

### Características generales de la población en estudio

Las características generales de la población en estudio se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron un total de 115 pacientes con diagnóstico de SM: 76 (66,1%) mujeres y 39 (33,9%) hombres, con una edad media de  $56,9 \pm 8,6$  vs  $56,7 \pm 9,4$  años, respectivamente), 24 (20,9%) con presencia de placa ateromatosa carotídea, y 40 (50,6%) de los 79 pacientes que se realizaron puntuación de calcio coronario presentaron algún grado de calcificación arterial coronaria.



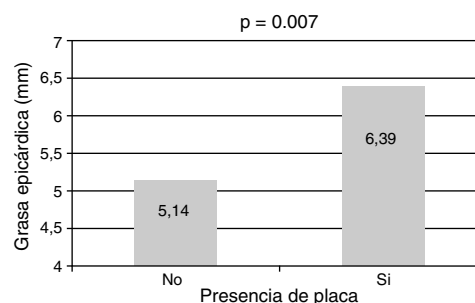
**Tabla 1** Características generales de la población en estudio

Variables	n = 115
Edad (años)	56,6 ± 9,6
Sexo masculino	39 (33,9%)
Tabaquismo	24 (20,9%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,1 ± 7,6
Cintura (cm)	99,4 ± 11,3
PAS (mmHg)	134 ± 20
PAD (mmHg)	82 ± 12,9
Glucemia (mmol/l)	5,2 ± 2,3
Colesterol total (mmol/l)	5,6 ± 1,3
Colesterol HDL (mmol/l)	1,2 ± 0,5
Colesterol LDL (mmol/l)	3,1 ± 0,8
Triglicéridos (mmol/l)	2,4 ± 1,11
ApoB (mmol/l)	117,5 ± 27,9
ApoA1 (mmol/l)	131,6 ± 26,3
Ratio ApoB/ApoA1	0,89 ± 0,23
GIM carotídeo (mm)	0,75 ± 0,15
Grasa epicárdica (mm)	5,4 ± 2,4

De manera general, los pacientes se caracterizaron por ser obesos y tener altos niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Los valores medios de grasa epicárdica fueron mayores en mujeres en relación con los hombres ( $5,7 \pm 2,4$  vs  $5,2 \pm 2,3$  mm, respectivamente). El coeficiente de correlación intraobservador e interobservador y la variabilidad de las mediciones del grosor de la grasa epicárdica fueron 0,96, 0,94 y  $0,4 \pm 0,3$  mm,  $0,5 \pm 0,4$  mm, respectivamente, indicando buena reproducibilidad.

### Grasa epicárdica y su asociación con marcadores de aterosclerosis subclínica

Los valores de PAD, IMC, CA, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y ApoB, si bien ligeramente superiores en el grupo de pacientes con GIM carotídeo >75 percentil, no mostraron asociación significativa con este marcador de aterosclerosis subclínica. La PAS tuvo un aumento no

**Figura 3** Valores de grasa epicárdica de acuerdo con la presencia de placa aterosclerótica carotídea.

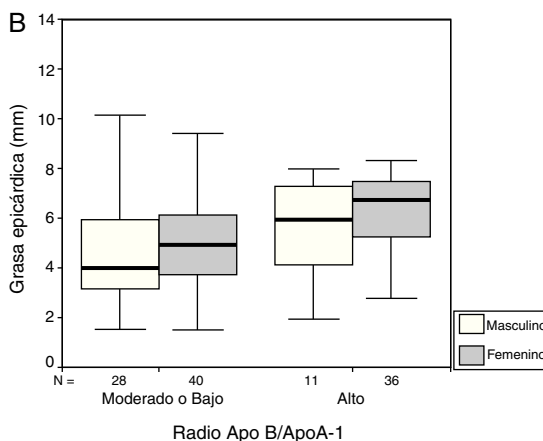
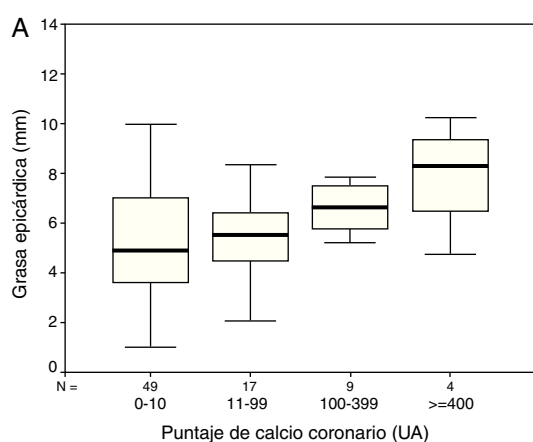
significativo en este grupo en comparación con los pacientes con GIM <75 percentil. Resultado similar se obtuvo para el sexo, que no presentó asociación significativa, aunque los hombres mostraron un ligero aumento en la probabilidad de aterosclerosis carotídea, como lo demuestra el odds ratio obtenido para esta variable.

La grasa epicárdica, el tabaquismo y la glucemia presentaron, por ese orden, un aumento significativo en el análisis univariado en el grupo con GIM elevado. Finalmente, en el análisis multivariado, solamente presentaron asociación significativa e independiente con la presencia de un GIM >75 percentil la grasa epicárdica y la glucemia (tabla 2).

Los valores de grasa epicárdica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con presencia de placa aterosclerótica carotídea en comparación con los que no presentaron placa ( $6,39 \pm 1,8$  vs  $5,14 \pm 2,4$  mm,  $p=0,007$ , respectivamente) (fig. 3).

En relación con la puntuación de calcio coronario, se demostró un aumento significativo en los valores medios de grasa epicárdica encontrados para cada uno de los cuartiles de calcificación arterial coronaria ( $5,1 \pm 2,3$  vs  $5,9 \pm 2,6$  vs  $6,6 \pm 0,9$  vs  $7,9 \pm 2,3$  mm para puntuaciones de calcio de 0-10 UA, 11-99 UA, 100-399 UA y  $\geq 400$  UA,  $p=0,042$ , respectivamente) (fig. 4A).

Los valores medios de grasa epicárdica fueron también significativamente mayores para el sexo masculino y femenino en el grupo de pacientes con un ratio ApoB/ApoA-1

**Figura 4** A) Valores de grasa epicárdica de acuerdo con los cuartiles de calcificación arterial coronaria. B) Valores de grasa epicárdica de acuerdo con el ratio ApoB/ApoA-1.

**Tabla 2** Análisis univariado y multivariado de las variables clínicas, antropométricas, hemoquímicas y ecocardiográficas según el grosor íntima-media (GIM) carotídeo

Variablen	GIM > 75 percentil y/o placa ateromatosa n = 40	GIM < 75 percentil n = 75	Odds ratio (IC 95%)	p*	Odds Ratio (IC 95%)	p**
Edad (años)	57 ± 10	55 ± 9	–	0,537	–	–
Sexo masculino, n (%)	17 (42,5%)	22 (29,3%)	1,48 (0,90-2,42) <sup>a</sup>	0,094	2,20 (0,87-5,55) <sup>†</sup>	0,095
Sexo femenino, n (%)	23 (57,5%)	53 (70,7%)				
Tabaquismo n (%)	13 (32,5%)	11 (14,7%)	1,80 (1,11-2,93)	0,026*	1,45 (0,52-4,08)	0,482
PAS (mmHg)	139 ± 18	132 ± 20	–	0,058	–	–
PAD (mmHg)	84 ± 13	82 ± 13	–	0,506	–	–
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,8 ± 7,1	29,5 ± 8,2	–	0,172	–	–
CA (cm)	101,6 ± 13	99,8 ± 10	–	0,443	–	–
Glucemia (mmol/l)	5,8 ± 1,6	4,8 ± 3,1	–	0,031*	1,28 (1,04-1,58)	0,020**
Colesterol total (mmol/l)	5,7 ± 1,3	5,5 ± 1,3	–	0,597	–	–
Colesterol HDL (mmol/l)	1,2 ± 0,7	1,3 ± 0,3	–	0,449	–	–
Colesterol LDL (mmol/l)	3,3 ± 0,9	3,1 ± 0,8	–	0,364	–	–
Triglicéridos (mmol/l)	2,6 ± 1,2	2,3 ± 1,1	–	0,265	–	–
ApoA-I	131 ± 30	133 ± 24	–	0,722	–	–
ApoB	120 ± 27	117 ± 29	–	0,560	–	–
ApoB/ApoA-I	0,91 ± 0,26	0,88 ± 0,24	–	0,241	–	–
Grasa Epicárdica (mm).	6,6 ± 2,3	4,8 ± 2,3	–	0,000*	1,51 (1,22-1,86)	0,000**

IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

p\*: análisis univariado; p\*\*: análisis multivariado.

<sup>a</sup> Razón de ventajas para el sexo masculino.

elevado ( $6,2 \pm 1,48$  vs  $4,6 \pm 2,10$  mm,  $p=0,027$ ;  $6,3 \pm 1,78$  vs  $5,2 \pm 2,23$  mm,  $p=0,037$ , respectivamente) (fig. 4B).

## Discusión

Los valores medios de grasa epicárdica encontrados en nuestro estudio son inferiores a los reportados por otras investigaciones que han evaluado la asociación entre la grasa epicárdica y el SM o sus componentes<sup>2,6-8</sup>. De hecho, algunas investigaciones han señalado diferencias en relación con el grosor y el volumen de la grasa epicárdica, que parecen ser menores en pacientes afroamericanos<sup>15-17</sup> e hispanos<sup>16</sup>. Solamente Ahn et al.<sup>18</sup> mostraron un valor medio de grasa epicárdica inferior al nuestro (3,5 mm) en los pacientes con SM, pero ellos midieron el tejido adiposo epicárdico durante la diástole, lo que explica esos valores más pequeños.

El principal hallazgo en nuestro estudio radica en la asociación significativa e independiente de la grasa epicárdica con diversos marcadores de aterosclerosis subclínica (GIM >75 percentil o presencia de placa carotídea y calcificación arterial coronaria), así como el ratio ApoB/ApoA-I, en pacientes con SM.

En el primer estudio realizado al respecto, Iacobellis et al.<sup>19,20</sup> demostraron, por primera vez, una correlación significativa entre la grasa epicárdica medida por ecocardiografía y el GIM carotídeo ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ) en pacientes infectados con VIH, lipodistrofia y alta actividad antirretroviral. Otros estudios han mostrado una estrecha asociación entre la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica y el GIM carotídeo. Natale et al.<sup>21</sup> mostraron en 459 pacientes hipertensos que los sujetos con grasa epicárdica mayor de 7 mm tenían un aumento significativo en el GIM carotídeo ( $p<0,001$ ). Nelson et al.<sup>22</sup>, en un estudio de 356 pacientes asintomáticos demostraron que los valores de grasa epicárdica diferían significativamente entre aquellos con presencia de placa ateromatosa carotídea o un GIM >75 percentil con respecto a los que no lo tenían ( $4,5 \pm 1,3$  vs  $4,9 \pm 1,6$  mm,  $p=0,0091$ ). La grasa epicárdica evaluada mediante tomografía computarizada multicorte también ha mostrado una correlación positiva significativa con el GIM medido en la arteria carótida común ( $r=0,27$ ,  $p<0,0001$ ) y en la arteria carótida interna ( $r=0,17$ ,  $p<0,0001$ )<sup>23</sup>.

Numerosos estudios han demostrado la asociación significativa entre la grasa epicárdica y pericárdica evaluada mediante tomografía computarizada multicorte<sup>24-26</sup> pero no mediante ecocardiografía, con la calcificación arterial coronaria y su severidad, incluyendo pacientes con SM. Por tanto, este es el primer informe que determina la asociación significativa existente entre la grasa epicárdica evaluada mediante ecocardiografía y la calcificación arterial coronaria en pacientes con SM.

Liu et al.<sup>24</sup> demostraron una asociación significativa e independiente entre la grasa epicárdica evaluada mediante tomografía computarizada y la calcificación arterial coronaria (OR: 1,34 [CI 95%: 1,10-1,64];  $p<0,004$ ) en un estudio que incluyó a 1.414 pacientes afroamericanos. En un estudio realizado por Sarin et al.<sup>25</sup>, los pacientes con algún grado de calcificación coronaria tenían volúmenes significativamente mayores de grasa epicárdica en comparación con aquellos sin calcificación ( $133 \pm 49$  vs  $112 \pm 43$  ml;  $p=0,005$ ). Por último, Wang et al. demostraron en un subgrupo de

pacientes con SM una asociación significativa entre la puntuación y el volumen de calcio coronario con los cuartiles de volúmenes de grasa epicárdica evaluados por tomografía computarizada<sup>26</sup>.

El ratio ApoB/ApoA-I ha mostrado una fuerte asociación con el riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y otras manifestaciones cardiovasculares, como se demostró en el estudio AMORIS<sup>27,28</sup> y en el INTERHEART<sup>29</sup>. Otros estudios han determinado además la asociación significativa que existe entre los niveles de ApoB/ApoA-I (relación inversa)<sup>30,31</sup> y la adiponectina (producto metabólico con efecto protector y antiinflamatorio), así como el GIM carotídeo<sup>32</sup>. Solamente un estudio ha demostrado una correlación significativa entre la grasa epicárdica y los niveles del ratio ApoB/ApoA-I en pacientes con SM ( $R^2=0,356$ ,  $p=0,020$ )<sup>7</sup>. En nuestra investigación también demostramos un aumento significativo de los valores de grasa epicárdica en los pacientes con un ratio ApoB/ApoA-I elevado para ambos sexos.

Estos resultados indican que la grasa epicárdica podría tener una relevancia mucho mayor que la grasa subcutánea en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. De este modo, podría constituir la base fisiopatológica sobre la que se asientan las clásicas observaciones epidemiológicas que asocian la obesidad visceral a un mayor riesgo de alteraciones metabólicas y episodios cardiovasculares que la obesidad subcutánea<sup>33</sup>.

La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica ha mostrado claras ventajas como un alto indicador de riesgo cardiometabólico. Constituye una medición directa de la grasa visceral, a diferencia de medidas antropométricas como la circunferencia de la cintura, que incluye además la piel y las capas musculares, evitando por tanto el posible efecto confusor de la grasa abdominal subcutánea<sup>1</sup>. Es por tanto un método de cuantificación objetivo, no invasivo, con alta disponibilidad, y ciertamente menos costoso que la resonancia magnética o la tomografía computarizada<sup>34</sup>, que podría ser utilizado como un marcador de riesgo de aterosclerosis subclínica y de riesgo cardiovascular en relación con el ratio ApoB/ApoA-I, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio.

## Conclusiones

La grasa epicárdica mostró una asociación significativa e independiente con diversos marcadores de aterosclerosis subclínica y valores significativamente mayores en los pacientes con un ratio ApoB/ApoA-I elevado. Por ello podría considerarse como una herramienta imagenológica útil en la estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes con SM.

## Limitaciones

Los resultados de este estudio no pueden generalizarse a la población general debido a que fueron realizados solamente en pacientes hispanos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J*. 2007;153:907–17.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi 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;88:5163–8.
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300–2.
- Iacobellis G, Howard JW. Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1417–8.
- Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:47–53.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharman AM. Threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:887–92.
- Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarçin Ö, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndromes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010;8:229–34.
- Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Current HIV Research*. 2007;5:275–9.
- Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209:136–41.
- Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486–96.
- Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Distribution and predictors of carotid artery intima-media thickness in young adults: The Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol*. 2007;10:181–9.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Disease*. 2004;18:346–9.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32.
- Howard JW, Gómez-Marín O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic white men: A pilot study. *Ethnicity and Disease*. 2008;18:311–6.
- Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli ChD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2009. Article in Press.
- Divers J. Ethnic differences in the relationship between pericardial adipose tissue and coronary artery calcified plaque: African-American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5382–9.
- Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:e7.
- Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol*. 2007;99:1470–2.
- Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Current HIV Research*. 2007;5:275–9.
- Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:549–55.
- Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ. Epicardial fat: an additional measurement for sub-clinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 2010; Article in press.
- Soliman EZ, Ding J, Hsu FC, Carr JJ, Polar JF, Goff DC. Association between carotid intima-media thickness and pericardial fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:58–65.
- Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD, et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors. The Jackson Heart Study. *Diabetes Care*. 2010;33:1635–9.
- Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2008;102:767–71.
- Wang C-P, Hsu H-L, Hung W-C, Yu T-H, Chen Y-H, Chiu C-A, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*. 2009;70:876–82.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026–33.
- Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006;259:259–66.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
- Park JS, Cho MH, Nam JS, Yoo JS, Lee YB, Roh JM. Adiponectin is independently associated with apolipoprotein B to A-1 ratio in Koreans. *Metabolism*. 2010;59:677–82.
- Chan DC, Barrett PH, Ooi EM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:989–97.
- Bokemark L, Wikstrand J, Attvall S, Hulthe J, Wedel H, Fagerberg B. Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study (AIR). *J Intern Med*. 2001;249:59–67.
- Pischon T, Rimm EB. Adiponectin: A promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2006;52:797–9.
- Rabkin SW. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews*. 2006;8:253–61.