

Artículo original

Grasa epicárdica en la población general de mediana edad y su asociación con el síndrome metabólico



Álvaro Calabuig^{a,*}, Joaquín Barba^{a,b}, María Jesús Gumbre^{b,c}, Javier Díez^{a,b,d}, Jesús Berjón^{b,e}, Eduardo Martínez-Vila^{b,f}, Pablo Irimia^{b,f} y Estefanía Toledo^{b,g,h}

^a Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Planificación, Evaluación y Gestión del Conocimiento, Sección de Formación, Departamento de Salud, Gobierno de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^e Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^f Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^g Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) - Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de junio de 2016

Aceptado el 3 de agosto de 2016

On-line el 6 de febrero de 2017

Palabras clave:

Grasa epicárdica
Síndrome metabólico
Ecocardiografía transtorácica
Población general
Estudio RIVANA

RESUMEN

Introducción y objetivos: Actualmente hay cada vez más interés en el tejido adiposo epicárdico (TAE) como marcador de enfermedad cardiovascular. Nuestro objetivo es describir el TAE medido por ecocardiograma, y determinar su asociación con el síndrome metabólico (SM), dentro del estudio poblacional RIVANA.

Métodos: Se incluyó a 880 sujetos de 45 a 74 años (492 con SM según la definición armonizada). Se realizó una exploración física y se tomó una muestra sanguínea para obtener el perfil bioquímico. Se midió el espesor del TAE con ecocardiografía transtorácica al final de la sístole.

Resultados: Entre los sujetos sin SM, la prevalencia de TAE ≥ 5 mm aumentaba significativamente con la edad (> 65 frente a 45–54 años, OR = 8,22; IC95%, 3,90-17,35; p lineal $< 0,001$). El TAE se asoció significativamente con el SM (5.º frente a 1.º quintil, OR = 3,26; IC95%, 1,59-6,71; p lineal = 0,001). Respecto a los criterios individuales, el TAE se asoció independientemente con los criterios colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo (5.º frente a 1.º quintil, OR = 2,65; IC95%, 1,16-6,05; p lineal = 0,028), triglicéridos altos (5.º frente a 1.º quintil, OR = 2,22; IC95%, 1,26-3,90; p lineal = 0,003) y elevado perímetro abdominal (5.º frente a 1.º quintil, OR = 6,85; IC95%, 2,91-16,11; p lineal $< 0,001$).

Conclusiones: En una submuestra de la población general, la grasa epicárdica aumentó significativa e independientemente con la edad, y su incremento se asoció independientemente con el SM, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo, los triglicéridos altos y un elevado perímetro abdominal.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Epicardial Adipose Tissue in the General Middle-aged Population and Its Association With Metabolic Syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: There is currently increasing interest in epicardial adipose tissue (EAT) as a marker of cardiovascular disease. Our purpose was to describe EAT, measured by transthoracic echocardiography, and to assess its association with metabolic syndrome (MS) in the RIVANA population-based study.

Methods: Physical examination was performed in 880 participants aged 45 to 74 years (492 of them with MS according to the harmonized definition). Fasting glucose, high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and C-reactive protein concentrations were determined in a blood sample. In all participants, EAT thickness was measured with transthoracic echocardiography at end-systole.

Results: Among participants without MS, the prevalence of EAT ≥ 5 mm significantly increased with age (OR > 65 years vs 45–54 years = 8.22; 95%CI, 3.90–17.35; P for trend $< .001$). Increasing EAT quintiles were significantly associated with MS (OR fifth quintile vs first quintile = 3.26; 95%CI, 1.59–6.71; P for trend = .001). Considering the different MS criteria, increasing quintiles of EAT were independently

Keywords:

Epicardial fat
Metabolic syndrome
Transthoracic echocardiography
General population
RIVANA Study

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pío XII 36, 31007 Pamplona, Navarra, España.

Correo electrónico: alvaro.calago@gmail.com (Á. Calabuig).

associated with low high-density lipoprotein cholesterol (OR fifth quintile vs first quintile = 2.65; 95%CI, 1.16-6.05; *P* for trend = .028), high triglycerides (OR fifth quintile vs first quintile = 2.22; 95%CI, 1.26-3.90; *P* for trend = .003), and elevated waist circumference (OR fifth quintile vs first quintile = 6.85; 95%CI, 2.91-16.11; *P* for trend < .001).

Conclusions: In a subsample of the general population, EAT measured by echocardiography increased significantly and independently with age. Increased EAT thickness was independently associated with MS and with low high-density lipoprotein cholesterol, high triglycerides, and elevated waist circumference as individual criteria.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
ECV: enfermedad cardiovascular
ETT: ecocardiografía transtorácica
SM: síndrome metabólico
TAE: tejido adiposo epicárdico

INTRODUCCIÓN

La obesidad es actualmente una de las principales causas de enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte en todo el mundo. Junto con el sobrepeso, la obesidad causa al menos 2,8 millones de muertes en todo el mundo cada año, además de un 3-9% de pérdida de posibles años de vida, y es el origen de al menos un 35% de los casos de enfermedad coronaria¹⁻³. Está íntimamente ligada al desarrollo de la aterosclerosis y al posterior aumento del riesgo cardiovascular⁴. Sin embargo, este riesgo depende de la localización que tenga el exceso de tejido adiposo. Se ha descrito que la adiposidad ectópica implica un riesgo cardiovascular superior al que conlleva la adiposidad subcutánea⁵. En consecuencia, actualmente hay cada vez más interés por la adiposidad ectópica.

Se ha demostrado que el depósito de grasa visceral de cada órgano concreto tiene unas características anatómicas y funcionales diferentes⁶⁻⁸; además, dada su proximidad a órganos vitales, el depósito de grasa visceral puede desempeñar un papel de regulación local además de tener un efecto sistémico⁵. Concretamente, el tejido adiposo epicárdico (TAE) es anatómica y funcionalmente contiguo al miocardio y está en contacto directo con los vasos coronarios. Puede producir y secretar moléculas bioactivas, que pueden modular el miocardio adyacente a través de diferentes mecanismos y puede ejercer efectos mecánicos, termogénicos y metabólicos^{9,10}.

Sin embargo, el papel del TAE en la ECV no está completamente esclarecido y los mecanismos por los que puede producir la aterosclerosis son complejos y no del todo conocidos⁸. No obstante, hay evidencia científica sólida que indica que el aumento del TAE se asocia a los casos prevalentes¹¹ e incidentes¹² de síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina en las personas obesas y las mujeres posmenopáusicas^{13,14}, adiposidad visceral¹⁴⁻¹⁷, anomalías estructurales cardíacas¹⁸⁻²⁰ y, además, una mayor frecuencia de casos incidentes y prevalentes de enfermedad coronaria y eventos cardiovasculares²¹⁻²³. Sin embargo, los estudios que describen el TAE medido ecocardiográficamente en la población general son escasos^{12,20} y existen diferencias sustanciales entre distintos grupos étnicos^{11,24}. El objetivo de este estudio es: a) describir el TAE según la edad y el sexo en una muestra sana de la población general, y b) determinar la asociación entre el TAE y el SM y sus diversos componentes.

MÉTODOS

Población del estudio

El presente trabajo forma parte del estudio RIVANA^{25,26}, que se diseñó para investigar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y el SM en la provincia de Navarra, así como su relación con la ECV asintomática y su repercusión en la enfermedad vascular tras un seguimiento de 10 años. Inicialmente, se seleccionó aleatoriamente a 5.682 participantes de entre 35 y 84 años de edad, a partir del registro electoral de Navarra, y se obtuvo una respuesta del 73,4%. En consecuencia, el tamaño muestral final fue de 4.168. Se seleccionó una submuestra de 1.100 participantes de 45 a 74 años para constituir una cohorte que permitiera abordar la incidencia del SM y la ECV subclínica, según diferentes marcadores del riesgo cardiovascular: 550 con SM elegidos al azar de entre los participantes con SM según los criterios del *Adult Treatment Panel III*²⁷ y 550 elegidos al azar de entre los que no tenían SM, todos ellos sin ECV en la situación inicial. Este tamaño de la muestra se calculó partiendo de una relación 1:1 entre expuestos y no expuestos, una incidencia acumulada de 0,045 a 0,05 para los eventos cardiovasculares, una *hazard ratio* estimada de 2 para el SM, una potencia estadística del 80% y un error alfa definido *a priori* de 0,05. Se aumentó el tamaño de la muestra en un 10% por encima del calculado. Finalmente, se incluyó a 900 participantes (435 con SM y 465 sin SM) a los que se practicó una ecocardiografía transtorácica (ETT). Se excluyó a 20 participantes debido a una fibrilación auricular basal u otros trastornos cardíacos cuya existencia desconocían antes del examen inicial. En consecuencia, el tamaño muestral efectivo resultante para el análisis fue de 880 participantes (423 con SM y 457 sin SM según la definición de SM del *Adult Treatment Panel III*). Todos los participantes dieron su consentimiento informado y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Gobierno de Navarra (España).

Determinación del síndrome metabólico

Según lo indicado anteriormente, se clasificó a los participantes al inicio según la definición del SM de 2001 del *Adult Treatment Panel III*²⁷, que eran los criterios predominantes cuando se realizó este estudio. Se optó por reclasificar a los pacientes según la clasificación de la *International Diabetes Federation* establecida en 2006²⁸ y armonizada más tarde²⁹, que es la que hoy se usa más ampliamente. Según esta clasificación, los participantes deben tener al menos 3 de los siguientes criterios: perímetro de cintura ≥ 102 cm los varones o ≥ 88 cm las mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1,69 mmol/l) o tratamiento con un fármaco reductor de los triglicéridos; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 40 mg/dl (1,04 mmol/l) los varones o 50 mg/dl (1,29 mmol/l) las mujeres o tratamiento con un fármaco para el cHDL bajo; presión arterial sistólica/diastólica $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento con fármacos hipotensores; glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l)

o prescripción de un tratamiento para la diabetes establecida. Según la definición armonizada, la muestra final utilizada para el análisis incluía a 492 participantes con SM y 388 sin SM.

Evaluación del tejido adiposo epicárdico

En la situación inicial, se examinó a todos los participantes con mediciones en modo M guiadas por ecocardiografía bidimensional y se obtuvieron imágenes bidimensionales y mediciones por ecografía Doppler (Phillips 7500; Andover, Massachusetts, Estados Unidos) según las normas publicadas³⁰. En la ecocardiografía se midió el grosor del TAE en la pared libre anterior del ventrículo derecho en telesístole, según lo recomendado por Iacobellis^{15,31}. Un cardiólogo altamente capacitado realizó todas las exploraciones ecocardiográficas.

Exploración física y determinación de parámetros biológicos

Por último, se realizó una exploración física a todos los participantes, con medición del perímetro de la cintura, la talla, el peso y la presión arterial. Se calculó el índice de masa corporal dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la estatura en metros y se clasificó como peso normal (< 25), sobrepeso (25 a < 30) y obesidad (≥ 30). Se obtuvo una muestra de sangre en ayunas, el cHDL, los triglicéridos en plasma y la proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Evaluación de otras covariables

Se obtuvo información sobre los factores sociodemográficos y el tabaquismo en la entrevista basal y se clasificó el tabaquismo en 3 categorías (fumador actual, exfumador, nunca fumador).

Análisis estadístico

Las características basales se presentan en forma de media ± desviación estándar o número absoluto (porcentaje), por separado para los varones y las mujeres. Con objeto de evaluar la asociación entre la edad y el aumento del TAE (valor umbral, 5 mm), se utilizaron modelos de regresión logística no condicionada y se consideró el sexo, el tabaquismo, el área de superficie corporal (terciles), la proteína C reactiva de alta sensibilidad (variable dicotómica), el índice de masa corporal y el índice cintura/estatura (variable dicotómica) como posibles factores de confusión; en otro modelo adicional, se introdujo también un ajuste respecto a los criterios de SM, según publicaciones previas y la relevancia clínica de los posibles factores de confusión²¹. Asimismo se evaluó la interacción entre edad y sexo en cuanto a su asociación con el TAE, con el test de razón de verosimilitud (*likelihood ratio*). Las diferencias medias del TAE según la edad de varones y mujeres sin SM se evaluaron con modelos de regresión lineal brutos y multivariantes ajustados.

Para evaluar la asociación entre los quintiles del TAE y la prevalencia del SM o de sus diferentes componentes, se utilizaron también modelos de regresión logística no condicionada con el TAE como variable independiente y el SM o sus componentes como variables dependientes, teniendo en cuenta los mismos factores de confusión potenciales, basándose en publicaciones previas y en su relevancia clínica^{12,16,21}. Se evaluó la bondad de ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow y la especificación del modelo con la prueba de vinculación (*link test*). Todos los análisis se realizaron con el programa STATA/SE 13.1 (StataCorp LP; College Station, Texas, Estados Unidos). Todos los valores de p fueron bilaterales y se estableció *a priori* un umbral de significación estadística de $p < 0,05$.

Tabla 1

Características basales de los participantes en el RIVANA según SM y sexo

	Con SM (n=492)		Sin SM (n=388)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
n	253	239	160	228
Edad (años)	58 ± 7	60 ± 8	56 ± 7	54 ± 7
Estatura (cm)	170 ± 6	156 ± 5	169 ± 6	157 ± 6
Peso (kg)	87 ± 11	75 ± 12	76 ± 9	62 ± 10
Índice de masa corporal	30,5 ± 3,6	31,5 ± 5,1	26,7 ± 2,9	25,2 ± 4,1
Sobrepeso, n (%)	123 (48)	86 (35)	95 (59)	71 (31)
Obesidad, n (%)	126 (49)	133 (55)	21 (13)	27 (12)
Índice cintura/estatura	0,62 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,55 ± 0,04	0,53 ± 0,08
Tabaquismo				
Fumador actual, n (%)	91 (36)	38 (16)	48 (30)	51 (22)
Nunca fumador, n (%)	42 (17)	159 (67)	43 (27)	108 (48)
Exfumador, n (%)	120 (47)	42 (18)	69 (43)	69 (30)
Hipertensión, n (%)	207 (81)	186 (77)	77 (48)	61 (27)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	71 (28)	55 (23)	8 (5)	1 (0,4)
Dislipemia, n (%)	190 (75)	186 (77)	91 (56)	121 (53)
Hipertrigliceridemia, n (%)	157 (62)	113 (47)	17 (10)	10 (4)
Presión arterial sistólica, mmHg	150 ± 16	146 ± 18	137 ± 17	126 ± 17
Presión arterial diastólica, mmHg	87 ± 9	86 ± 9	81 ± 10	77 ± 10
cLDL en suero (mg/dl)	132 ± 36	132 ± 32	134 ± 32	128 ± 30
cHDL en suero (mg/dl)	50 ± 11	58 ± 15	61 ± 12	74 ± 15
Triglicéridos en suero (mg/dl)	190 ± 137	155 ± 90	101 ± 47	83 ± 33
Glucemia (mg/dl)	122 ± 33	117 ± 31	102 ± 18	93 ± 8
Proteína C reactiva (mg/dl)	4,0 ± 4,8	5,1 ± 5,9	2,6 ± 3,0	2,8 ± 5,7

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SM: síndrome metabólico. Salvo que se indique lo contrario, los valores se expresan en forma de media ± desviación estándar.

Tabla 2Tejido adiposo epicárdico ≥ 5 mm de los pacientes sin síndrome metabólico según la edad

	45-54 años (n=197)	55-64 años (n=136)	≥ 65 años (n=55)	p para la tendencia
Bruta	1 (ref.)	3,22 (1,96-5,27)	6,02 (3,16-11,46)	< 0,001
Ajustada por sexo	1 (ref.)	3,23 (1,97-5,29)	6,05 (3,17-11,54)	< 0,001
Modelo con ajuste multivariable*	1 (ref.)	4,11 (2,32-7,28)	8,22 (3,90-17,35)	< 0,001

Los valores se expresan en forma de *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%).

* Ajustado por sexo, tabaquismo, área de superficie corporal (terciles), proteína C reactiva (variable dicotómica), sobrepeso, obesidad e índice cintura/altura (variable dicotómica).

Tabla 3

Síndrome metabólico por quintiles de TAE

Quintiles de TAE	Primero (n=183)	Segundo (n=178)	Tercero (n=170)	Cuarto (n=185)	Quinto (n=164)	p para la tendencia
Modelo bruto	1 (ref.)	2,26 (1,44-3,56)	5,26 (3,32-8,34)	6,78 (4,28-10,74)	26,41 (14,54-47,98)	< 0,001
Ajustado por edad y sexo	1 (ref.)	2,21 (1,39-3,49)	4,68 (2,92-7,50)	5,92 (3,69-9,51)	22,15 (12,05-40,72)	< 0,001
Modelo con ajuste multivariable 1*	1 (ref.)	1,70 (1,05-2,77)	2,92 (1,76-4,84)	3,07 (1,84-5,12)	8,52 (4,42-16,43)	< 0,001
Modelo con ajuste multivariable 2**	1 (ref.)	1,24 (0,73-2,13)	1,64 (0,94-2,86)	1,57 (0,89-2,78)	3,26 (1,59-6,71)	0,001

TAE: tejido adiposo epicárdico.

Los valores se expresan en forma de *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%).

* Modelo 1: ajustado por sexo, edad, hábito tabáquico, área de superficie corporal (variable continua) y proteína C reactiva (variable continua).

** Modelo 2: modelo 1 + sobrepeso, obesidad e índice cintura/estatura (variable continua).

RESULTADOS

Este estudio incluyó un total de 880 participantes. Las características basales según la presencia del SM se muestran en la [tabla 1](#), por separado para varones y mujeres. En los participantes sin SM, las mujeres tenían menor prevalencia de sobrepeso y tabaquismo y valores más bajos de índice de masa corporal, índice cintura/estatura, presión arterial sistólica y diastólica y concentración sérica de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, glucosa en ayunas y triglicéridos. Además, las mujeres tenían cifras de cHDL más altas.

En la [tabla 2](#) se muestra la asociación entre la edad y el TAE en los participantes sin SM. La presencia de un TAE ≥ 5 mm aumentaba significativamente con la edad. En comparación con los participantes de 45-54 años, los de 55-64 presentaban una probabilidad 4,11 veces superior de tener un TAE elevado (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,32-7,28; p para la tendencia < 0,001) y los participantes de edad ≤ 65 años tenían una probabilidad 8,22 superior de tener un TAE alto (IC95%, 3,90-17,35; p para la tendencia < 0,001). La media de TAE según la edad y el sexo se presenta en la [tabla del material suplementario](#). Tanto en los varones como en las mujeres, los participantes de más edad presentaron valores del TAE superiores a los de los más jóvenes y la tendencia lineal fue estadísticamente significativa. Estos resultados apenas se modificaron con un ajuste adicional respecto a los criterios del SM. En promedio, los varones presentaban un TAE superior al de las mujeres (varones, 5,75 [IC95%, 5,50-5,99] mm; mujeres, 5,43 [IC95%, 5,21-5,64] mm; diferencia media ajustada, 0,46 [IC95%, 0,10-0,82] mm; p = 0,011).

Los quintiles superiores del TAE se asociaban a un aumento de la prevalencia de SM ([tabla 3](#)). Tras aplicar un ajuste respecto al sobrepeso, la obesidad y el índice cintura/estatura, la asociación seguía siendo estadísticamente significativa (quinto quintil respecto al primero, *odds ratio* = 3,26; IC95%, 1,59-6,71; p para la tendencia = 0,001).

En la [figura](#) se presenta la asociación entre los quintiles de TAE creciente y cada uno de los criterios del SM. Se observó que los valores crecientes de TAE se asociaban menores cifras de cHDL, hipertrigliceridemia y presencia de obesidad abdominal tras introducir un ajuste respecto a posibles factores de confusión.

En todos los modelos, la prueba de Hosmer-Lemeshow mostró una adecuada bondad de ajuste.

DISCUSIÓN

El presente estudio indica que el TAE aumenta con la edad en los participantes sin SM. Además, el aumento del TAE se asoció a mayor prevalencia de SM, menor concentración de cHDL, hipertrigliceridemia y presencia de obesidad abdominal.

El SM constituye un problema de salud importante en España, puesto que su prevalencia estimada es del 22,7%³² y, como es bien sabido, se ha asociado a un deterioro del perfil metabólico e inflamatorio³³.

Ha generado mucho interés el TAE como posible marcador y modulador de la función cardiovascular, debido a su ubicación y proximidad al miocardio y a los vasos sanguíneos coronarios. La medición del TAE mediante ETT, como marcador objetivo de la cantidad de grasa visceral^{14,16,31} y como predictor efectivo del riesgo de sufrir SM^{12,14,34}, podría utilizarse para identificar a los individuos en riesgo.

No se han establecido aún valores de corte generales por varias razones. Se sabe que el TAE presenta diferencias considerables entre los distintos grupos étnicos^{11,24}, debido a sus diferencias en la distribución de la grasa corporal y el riesgo cardiovascular. Otra cuestión controvertida es el momento del ciclo cardiaco en que se mide con mayor exactitud el grosor del TAE. Algunos autores son partidarios de medir el TAE al final de la sístole, como es nuestro caso, debido a la deformación del TAE y la subestimación que se produce durante la diástole. Otros miden el TAE durante la telediástole con objeto de ser coherentes con lo que se hace en las mediciones de la tomografía computarizada y la resonancia magnética cardíacas. Por último, hay escasa información acerca del comportamiento de la grasa epicárdica, su distribución con la edad y su asociación con marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica en la población general.

En este análisis, se optó por el valor de 5 mm como punto de corte; a pesar de que no haya consenso, varios autores han propuesto que los valores > 5 mm deben constituir un umbral relevante para definir el aumento del TAE, sobre todo en las

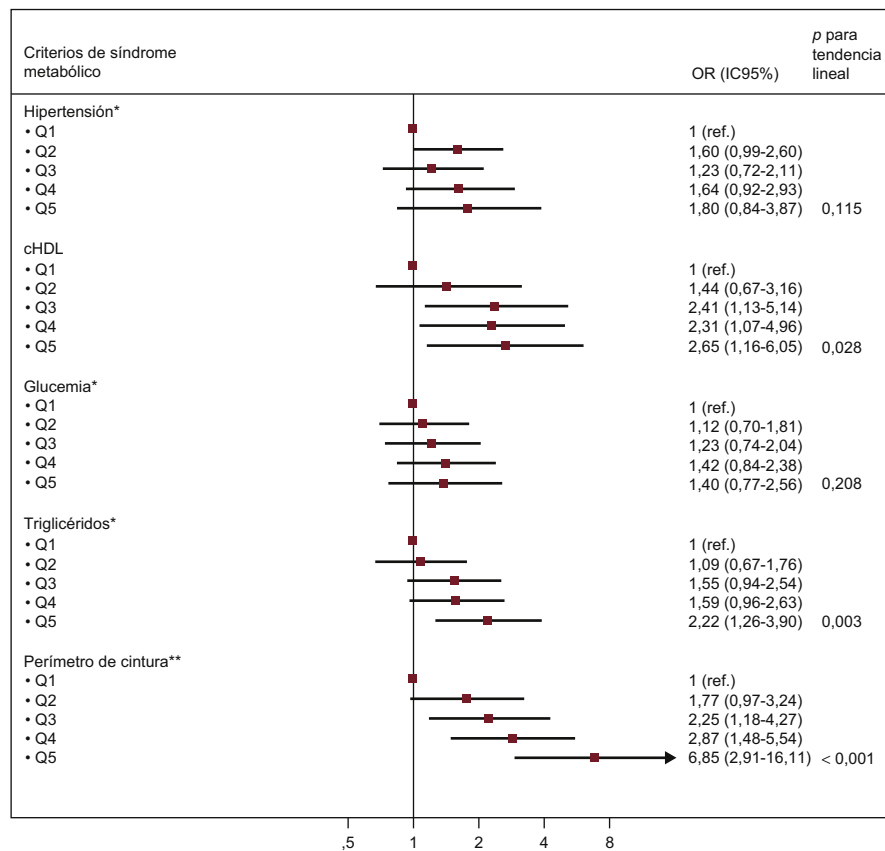


Figura. Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) para los diferentes componentes de síndrome metabólico según la definición del *Adult Treatment Panel III/International Diabetes Federation*, en función de los quintiles de grasa epicárdica. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; Q: quintil. *Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, área de superficie corporal (variable continua), proteína C reactiva (variable continua), sobrepeso, obesidad e índice cintura/estatura (variable continua). **Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, área de superficie corporal (variable continua), proteína C reactiva (variable continua), sobrepeso y obesidad.

poblaciones de bajo riesgo, si bien estos valores deberán confirmarse en estudios más amplios^{35,36}.

Actualmente hay abundante evidencia científica que respalda la relación del TAE con un deterioro del perfil cardiometabólico¹¹ y un aumento del riesgo cardiovascular²¹⁻²³, pero la mayor parte de la investigación se ha llevado a cabo en poblaciones seleccionadas o en pacientes remitidos a un médico. Hasta donde nosotros sabemos, es escasa la evidencia existente respecto al TAE medido con el ETT en la población general, y aún es menor la disponible respecto a participantes caucásicos. En la población general, el volumen del TAE se ha medido anteriormente con tomografía computarizada en caucásicos^{21,24,37-39}. Solo en unos pocos estudios se ha medido el grosor del TAE ecocardiográfico en la población general no caucásica^{12,40}, mientras que, hasta donde sabemos, solo un estudio recientemente publicado ha medido antes ecocardiográficamente el grosor del TAE y su asociación con el SM en participantes caucásicos de la población general²⁰. Sin embargo, en este último estudio, el aumento del TAE no se asoció a mayor edad y la asociación entre el TAE y el SM solamente fue significativa en las mujeres. Además, en el estudio PLIC²⁰, las mujeres presentaron un TAE significativamente mayor que los varones (varones, 4,00 mm, IC95%, 0,10-8,00; frente a mujeres, 4,5 mm; IC95%, 0,20-9,00; p = 0,013), mientras que en nuestro estudio se observó lo contrario. La razón de estas diferencias podría estar en que en el estudio PLIC participaron principalmente mujeres posmenopáusicas, con una mediana de edad de 68 [intervalo intercuartílico, 50-77,6] años.

Se observó que el aumento del grosor del TAE se asociaba con hipertrigliceridemia, cHDL bajo y obesidad abdominal. Por otro lado, en comparación con el tejido adiposo subcutáneo, el TAE es rico en ácidos grasos saturados⁶ y tiene más capacidad de liberación y captación de ácidos grasos libres que otros depósitos de grasa visceral⁴¹. En consecuencia, se ha propuesto que el TAE aporta energía al miocardio y al mismo tiempo actúa como amortiguador para proteger al corazón de una exposición a cantidades excesivamente altas de ácidos grasos. Sigue sin estar claro si el TAE está aumentado a causa de la dislipemia, con objeto de proteger al corazón de altas concentraciones de triglicéridos y colesterol o si refleja simplemente el exceso de tejido adiposo visceral que causa finalmente el SM y la resistencia a la insulina.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestra submuestra no puede considerarse exactamente una muestra representativa de la población, ya que se seleccionó a los participantes a partir de la muestra original en función de la presencia de SM, según lo descrito en el apartado «Métodos». En segundo lugar, es cierto que la tomografía computarizada multidetectora y la resonancia magnética cardíaca, considerada el patrón de referencia, pueden evaluar con mayor exactitud que la ETT la grasa epicárdica, puesto que miden la totalidad del volumen del TAE en vez del espesor. En cambio, la ecocardiografía, a pesar de ser menos precisa, es más accesible y menos costosa, tiene una

reproducibilidad excelente³⁴ y ha mostrado una buena correlación con la tomografía computarizada y la resonancia magnética^{15,16,42}.

Nuestro estudio tiene también varios puntos fuertes. En primer lugar, se realizó en más de 800 participantes asintomáticos de la población general que no presentaban ECV. En segundo lugar, se optó por reclasificar a los pacientes con SM según la definición armonizada de la *International Diabetes Federation*²⁹, en vez de usar la clasificación del *Adult Treatment Panel III*²⁷ como se había previsto inicialmente cuando se realizó el estudio. La definición armonizada se utiliza más actualmente y puede reducir el sesgo derivado de los errores de clasificación. En tercer lugar, un cardiólogo altamente capacitado llevó a cabo todas las ETT.

CONCLUSIONES

En una muestra de un estudio de base poblacional, el grosor del TAE medido ecocardiográficamente aumentó con la edad y mostró una asociación directa con el SM y el cHDL bajo, la hipertriglicéridemia y la presencia de obesidad abdominal como componentes individuales del SM. Se necesitan más estudios para determinar la fisiopatología del TAE, su asociación con la ECV y su utilidad para detectar a los pacientes con riesgo cardiovascular alto.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a todo el equipo de investigación del estudio RIVANA, que hizo posible la obtención de los datos; al Gobierno de Navarra por su apoyo y financiación del estudio RIVANA y, por último, a todos los participantes, especialmente a quienes colaboraron directamente en la fase II del estudio RIVANA, por su participación altruista.

FINANCIACIÓN

Estudio financiado por el Gobierno de Navarra y el Ministerio de Salud y Asuntos Sociales de España, Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria PI 05/2364).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La grasa epicárdica es el depósito de grasa visceral del corazón y puede secretar moléculas bioactivas que tienen efectos moduladores en el miocardio.
- La grasa epicárdica se ha asociado a MS y a la incidencia y la prevalencia de la enfermedad coronaria.
- Hay pocos datos sobre el grosor de la grasa epicárdica medida mediante ecocardiografía en la población general.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Este estudio aporta información sobre el comportamiento del grosor de la grasa epicárdica en los participantes sin ECV asintomáticos de la población general y su relación con el perfil cardiometabólico.
- Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en el que se mide el grosor de la grasa epicárdica ecocardiográficamente en una submuestra obtenida a partir de una muestra representativa de la población caucásica.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.07.025](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.025).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data [consultado 29 Abr 2016]. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight—fact sheet N311. 2013 [consultado 29 Abr 2016]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–781.
4. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–977.
5. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301–1313.
6. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H, et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7:125–131.
7. Bambace C, Telesca M, Zoico E, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20:e153–e156.
8. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:363–371.
9. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43:1651–1654.
10. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:536–543.
11. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2013;111:73–78.
12. Lee JH, Kim JY, Kim KM, et al. A prospective study of epicardial adipose tissue and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *J Korean Med Sci*. 2013;28:1762–1767.
13. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300–6302.
14. Fernández Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:436–441.
15. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304–310.
16. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, 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;88:5163–5168.
17. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12:31–42.
18. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115:272–273.
19. Watanabe K, Kishino T, Sano J, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular systolic function in patients with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. 2016;31:1010–1015.
20. Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with Epicardial Fat Thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:141–153.
21. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1388–1395.
22. Hajsadeghi F, Nabavi V, Bhandari A, et al. Increased epicardial adipose tissue is associated with coronary artery disease and major adverse cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2014;237:486–489.
23. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2012;23:227–233.
24. El Khoudary SR, Shin C, Masaki K, et al. Ectopic cardiovascular fat in middle-aged men: effects of race/ethnicity, overall and central adiposity. The ERA JUMP study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:488–494.
25. Vines JJ, Diez J, Guembe MJ, et al. Study of vascular risk in Navarre: objectives and design. Prevalence of metabolic syndrome and of vascular risk factors. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:113–124.
26. Guembe MJ, Toledo E, Barba J, et al. Association between metabolic syndrome or its components and asymptomatic cardiovascular disease in the RIVANA-study. *Atherosclerosis*. 2010;211:612–617.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert

- Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–480.
 29. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, 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;120:1640–1645.
 30. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1086–1119.
 31. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1311–1319quiz 1417–8.
 32. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008–2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:367–373.
 33. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, et al. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:624–631.
 34. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:887–892.
 35. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:e18–e28.
 36. Eroglu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol*. 2015;15:416–419.
 37. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30:850–856.
 38. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:605–613.
 39. Hartiala O, Magnussen CG, Bucci M, et al. Coronary heart disease risk factors, coronary artery calcification and epicardial fat volume in the Young Finns Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1256–1263.
 40. Shetty R, Vivek G, Naha K, Nayak K, Goyal A, Dias LS. Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: A community based study. *Avicenna J Med*. 2012;2:89–93.
 41. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes*. 1990;14:1013–1022.
 42. Lai YH, Yun CH, Yang FS, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:234–241.