

Comparación del grosor de la grasa epicárdica entre pacientes diabéticos versus no diabéticos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST)

Aurora del Carmen Ojeda-Peña¹, Norma Amador-Licona^{2*}, Edgar Rodríguez-Salazar¹, Miguel Ángel Carrillo-Torres¹, Ricardo Evangelista-Herrera¹ y Juan Ángel Peraza-Zaldívar¹

¹Departamento de Cardiología; ²Educación e Investigación en Salud. UMAE HE No. 1 CMN Bajío, IMSS, Guanajuato, Gto., México

Resumen

Introducción: La grasa visceral tiene efectos metabólicos deletéreos y se ha asociado con la cardiopatía isquémica. **Objetivo:** Comparar el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAM CEST) entre diabéticos y no diabéticos. **Material y métodos:** Se efectuó un estudio transversal comparativo en 60 pacientes con IAM CEST (30 diabéticos y 30 no diabéticos). Se registraron factores de riesgo cardiovascular y la evaluación TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Por ecocardiografía se determinó la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el grosor de la grasa epicárdica en el septum interventricular, tracto de salida del ventrículo derecho, ápex y pared libre del ventrículo derecho. **Resultados:** Fue mayor la grasa epicárdica en el ápex (6.1 vs. 5.8 mm; $p = 0.038$) y septum interventricular (7.0 vs. 5.7 mm; $p = 0.033$) en los diabéticos que en los no diabéticos. En diabéticos, la glucosa correlacionó con el puntaje TIMI ($R = 0.49$; $p = 0.005$), y el índice de masa corporal (IMC) ($R = -0.50$; $p = 0.004$). Se encontró mayor puntaje TIMI (4.5 vs. 3.4; $p = 0.04$), IMC (29.3 vs. 26.4; $p = 0.008$), grasa en el septum interventricular (6.8 vs. 4.7; $p = 0.000004$) y tracto de salida del ventrículo derecho (6.8 vs. 5.0; $p = 0.000042$) en pacientes con grasa en el ápex ≥ 6 mm. **Conclusiones:** En pacientes diabéticos con IAM CEST, la grasa epicárdica fue mayor que en los no diabéticos en el septum interventricular y el ápex.

PALABRAS CLAVE: Grasa epicárdica. Diabetes mellitus. Infarto al miocardio con elevación del segmento ST.

Abstract

Introduction: Visceral fat has deleterious metabolic effects and has been associated with myocardial ischemia. **Objective:** To compare epicardial fat thickness in diabetic versus non-diabetic patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. **Material and methods:** We performed a cross-sectional study in 60 patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (30 diabetic and 30 non-diabetic). Cardiovascular risk factors and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score were registered. Using echocardiography, left ventricle ejection fraction and epicardial fat measured in the interventricular septum, right ventricle outflow tract, apex, and right ventricle free wall was evaluated. **Results:** Epicardial fat at the apex (6.1 vs. 5.8 mm; $p = 0.038$) and in the interventricular septum (7.0 vs. 5.7 mm; $p = 0.033$) was higher in diabetic versus non-diabetic patients. In diabetic patients, plasmatic glucose correlated with TIMI score ($R = 0.49$; $p = 0.005$) and body mass index ($R = -0.50$; $p = 0.004$). The TIMI score (4.5 vs. 3.4; $p = 0.04$), body mass index (29.3 vs. 26.4; $p = 0.008$), epicardial fat in the interventricular septum (6.8 vs. 4.7; $p = 0.000004$) and in the right ventricle outflow tract (6.8 vs. 5.0;

Correspondencia:

*Norma Amador-Licona
UMAE HE No. 1 CMN Bajío del IMSS
López Mateos e Insurgentes, s/n
Col. Paraísos, C.P. 31320, León, Guanajuato, Gto., México
E-mail: norma.amador@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 16-04-2015
Fecha de aceptación: 06-07-2015

$p = 0.000042$) were higher in patients with fat in apex ≥ 6 mm. **Conclusions:** In diabetic patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation, interventricular septum and apex epicardial fat was higher compared with non-diabetic patients. (Gac Med Mex. 2016;152:345-9)

Corresponding author: Norma Amador Licona, norma.amador@imss.gob.mx

KEY WORDS: Epicardial fat. Diabetes mellitus. Acute myocardial infarction. ST-segment elevation.

Introducción

La prevalencia global de la diabetes *mellitus* (DM) está aumentando rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y los cambios asociados al estilo de vida. A nivel mundial, se estima que para el 2035 el número de personas diabéticas sea de 592 millones, lo que representa el 8.7% de la población adulta¹. Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de muerte en pacientes diabéticos, con un riesgo de 2-4 veces mayor que en la población general².

Por su parte, la adiposidad visceral ha adquirido relevancia por su asociación con patologías como la enfermedad arterial coronaria y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM tipo 2), y recientemente se han estudiado depósitos regionales de grasa visceral extraabdominal, incluyendo el tejido adiposo epicárdico. En condiciones fisiológicas, el adipocito epicárdico presenta menor tamaño que los adipocitos abdominales, su contenido proteico es mayor, la tasa de utilización de glucosa es menor y la síntesis de ácidos grasos y la posterior degradación de los mismos es mayor que la de otros adipocitos viscerales, lo que sugiere que este tejido ejerce un efecto buffer que protege al corazón de la exposición a niveles circulantes elevados de ácidos grasos y la posterior cardioprototoxicidad generada por los mismos, siendo considerada además una posible fuente energética para el miocardio³. Sin embargo, el adipocito puede ser fuente importante de adipocitocinas antiinflamatorias e inflamatorias, las cuales podrían atravesar la pared de las arterias coronarias, o ser liberadas directamente a los *vasa vasorum* y transportadas luego dentro de la pared arterial por un mecanismo vasócrino de señalización⁴. En condiciones patológicas, como en la obesidad y la diabetes, hay un deterioro del buffer adipocitario, lo cual determina una menor captación de ácidos grasos libres por parte del adipocito y mayor cardioprototoxicidad. Además se activan transcritores de inflamación a nivel del adipocito como el factor nuclear kappa beta que induce la formación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y 6, visfatina y proteína C reactiva⁵.

El espesor de la grasa pericárdica puede ser medido con ecocardiografía transtorácica bidimensional estándar y se identifica como el espacio entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio⁶. Es un estudio no invasivo, confiable, fácilmente reproducible y constituye una medida directa de la grasa visceral del corazón con poca variabilidad intra e inter-observador⁷. El objetivo de este estudio fue comparar el grosor de la grasa epicárdica en pacientes con IAM CEST entre diabéticos y no diabéticos, así como conocer si existe relación entre el grosor de la grasa epicárdica con el puntaje TIMI en estos pacientes.

Material y métodos

Efectuamos un estudio transversal comparativo en pacientes que ingresaron a la UMAE HE No. 1 León Bajío con diagnóstico de IAM CEST, de ambos géneros, mayores de 18 años y menores de 75. En todo caso el IAM se corroboró por electrocardiograma de 12 derivaciones y todos los pacientes firmaron hoja de consentimiento para participar en el estudio después de haber entendido el objetivo y el tipo de estudio que se les efectuaría. Para el grupo de pacientes diabéticos se incluyeron solo aquellos con diagnóstico establecido de DM tipo 2 de cualquier tiempo de evolución. Para el grupo de no diabéticos se incluyeron solo aquellos que además de desconocer tener dicha patología, sus niveles de glucosa en ayuno o en cualquier hora se encontraron fuera de los rangos de la ADA⁸ a su egreso. No se incluyeron en caso de pacientes con antecedente de cirugía pericárdica, con diagnóstico de insuficiencia renal terminal o de cualquier tipo de cáncer exceptuando el basocelular y epidermoide localizados. Se excluyeron en caso de ventana ecocardiográfica no apta para la medición de la grasa epicárdica y pacientes con derrame pericárdico. En todos los pacientes se determinaron los niveles de glucosa sanguínea en ayuno y se calculó el riesgo TIMI.

La medición del grosor de la grasa epicárdica la realizó el Dr. Miguel Ángel Carrillo Torres, médico

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de pacientes diabéticos y no diabéticos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST

Variable	No DM (n = 30)	DM (n = 30)	p
Género H/M	23/7	24/6	0.82
Edad (años)	64.6 ± 11.4	59.7 ± 8.6	0.06
HAS n (%)	13 (43.3)	22 (73.3)	0.04
Dislipidemia n (%)	14 (46.6)	17 (56.6)	0.51
Tabaquismo n (%)	20 (66.6)	17 (56.6)	0.51
Obesidad n (%)	10 (33.3)	17 (56.6)	0.07
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 4.1	29.2 ± 3.9	0.13
Glucosa (mg/dl)	100.0 (100.2-121.1)	173.5 (152.2-224.7)	0.0005
TIMI	3.9 ± 2.3	3.6 ± 1.3	0.64
FEVI (%)	49.0 ± 11.0	46.8 ± 10.4	0.43

Los valores se muestran como media ± SD o como mediana (IC 95%) para las variables con distribución normal y sesgada, respectivamente.

cardiólogo ecocardiografista miembro de la Sociedad Nacional de Ecocardiografía. Se utilizó un equipo Vivid S6 de General Electrics. La medición se realizó en decúbito lateral izquierdo, en la proyección eje largo paraesternal, en el espacio comprendido entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio, las mediciones se realizaron al final de la sístole en tres ciclos cardíacos, en la pared libre, ápex y tracto de salida del ventrículo derecho, y *septum* interventricular de acuerdo a lo descrito previamente por Iacobellis⁹, también se realizó medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por método de Simpson.

El tratamiento establecido para la cardiopatía isquémica quedó a discreción del médico tratante y no hubo intervención del grupo investigador.

Tamaño de la muestra

Para detectar una diferencia de 2 mm en el grosor de la masa grasa epicárdica entre diabéticos y no diabéticos, con SD de 3 mm para diabéticos y de 2 mm en no diabéticos, con una potencia del 80% y significancia del 95% de una sola cola, se determinó un total de 27 pacientes por grupo en el programa estadístico Medcalc versión 14.0, decidiendo incluir a 30 pacientes por grupo.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para identificar la distribución de los datos. Se compararon las variables continuas entre los grupos de pacientes con y sin DM con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución normal o sesgada de los datos, respectivamente. Para la comparación de proporciones se utilizó chi cuadrada. La asociación entre la medición de la grasa epicárdica con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, los niveles de glucosa y el riesgo TIMI se evaluó por prueba de correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a la distribución de las variables. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis se realizó en el software Statistica versión 6.0.

Resultados

Los pacientes diabéticos mostraron tendencia a ser más jóvenes, pero a tener mayores niveles de glucosa y mayor proporción de hipertensión arterial como comorbilidad. Sin embargo, no se observó diferencia en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la escala TIMI (Tabla 1).

El grosor de la grasa epicárdica fue mayor en las regiones del ápex y del *septum* interventricular en los pacientes con DM en comparación con los no diabéticos, con un grosor de la grasa epicárdica máximo de 7 mm en *septum* interventricular en pacientes diabéticos. Se observó tendencia a ser mayor en este mismo grupo la grasa epicárdica total, la de la pared libre del ventrículo derecho y de su tracto de salida (Tabla 2).

En los pacientes no diabéticos no se observó correlación de las variables clínicas o bioquímicas con la grasa epicárdica. En contraste, en los diabéticos, la glucosa tuvo una correlación positiva con la gravedad del infarto de acuerdo a la escala TIMI ($R = 0.49$; $p = 0.005$), y una correlación inversa con el IMC ($R = -0.50$; $p = 0.004$).

Al agruparse los pacientes de acuerdo a los que tenían grosor de la grasa epicárdica en ápex mayor o menor a la media (6 mm), se encontró mayor puntaje en la escala TIMI (4.5 vs. 3.4; $p = 0.04$), mayor IMC (29.3 vs. 26.4; $p = 0.008$), mayor grasa localizada en *septum* interventricular (6.8 vs. 4.7; $p = 0.000004$) y tracto de salida del ventrículo derecho (6.8 vs. 5.0; $p = 0.000042$) en aquellos pacientes con grasa en el ápex > 6 mm que en los de < 6 mm.

Del total de pacientes, se reportó solamente 1 muerte en el grupo de diabéticos, un hombre de 41 años

Tabla 2. Comparación de la grasa epicárdica en diferentes regiones en pacientes diabéticos y no diabéticos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST

Variable	No DM (n = 30)	DM (n = 30)	p
Pared libre de ventrículo derecho (mm)	5.8 (5.15-6.61)	5.78 ± 1.4	0.29
Ápex (mm)	5.8 (5.03-6.57)	6.16 ± 1.3	0.038
Septum interventricular (mm)	5.7 (4.99-6.46)	7.0 ± 1.2	0.033
Tracto de salida del ventrículo derecho (mm)	5.9 (5.17-6.62)	6.12 ± 1.3	0.058
Grasa total (mm)	23.4 (20.65-25.24)	24 (24.31-28.15)	0.055

Los valores se muestran como media ± SD o como mediana (IC 95%) para las variables con distribución normal y sesgada, respectivamente.

con un infarto anterior extenso y TIMI 5, el registro de su grasa epicárdica fue mayor en ápex y en *septum* interventricular con un grosor de 6 mm y una FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) de 39%.

Discusión

En nuestro grupo de estudio predominó el género masculino alrededor de la 6.^a década de la vida, lo que concuerda con lo ampliamente reportado, por ejemplo en el estudio RENASCA realizado en México en el año 2010 que incluyó a 2,389 pacientes admitidos a hospitales de tercer nivel del IMSS con cardiopatía isquémica, el 71% de los pacientes registrados fueron hombres¹⁰.

En ambos grupos el tabaquismo y la dislipidemia se presentaron en la mitad de la población y los diabéticos mostraron mayor frecuencia de hipertensión arterial sistémica, con una tendencia también a ser más obesos. Esto corresponde a lo reportado ya en estudios multicéntricos, en donde hasta el 41% de los pacientes diabéticos presentan hipercolesterolemia e hipertensión combinadas, aumentando de manera exponencial el riesgo cardiovascular¹¹.

Los pacientes con DM con IAM CEST presentaron mayor grosor de la grasa epicárdica en comparación con los no diabéticos en algunos sitios específicos y hubo una tendencia a mayor grasa epicárdica total. De

acuerdo a un estudio reciente, en donde se incluyeron 50 pacientes diabéticos, se concluyó que la grasa epicárdica fue una medición independiente de complicaciones cardíacas intrahospitalarias y mostró una asociación directa con el *score* de SYNTAX¹². La grasa epicárdica en población mexicana diabética que acudió a nuestro hospital tuvo una media de 6.6 ± 1.3, similar a lo publicado en otros países, en donde se reporta un grosor epicárdico de 7 mm en hombres y 6.5 mm en mujeres¹³. La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, frecuentemente observadas en estos pacientes, ejercen efectos múltiples potencialmente deletéreos, como retención de sodio, acúmulo de calcio libre intracitoplásmico, aumento de la actividad simpática y expresión de proto-oncogenes, estos efectos participan en la fisiopatología de la hipertensión arterial, hipertrofia cardíaca y aterosclerosis¹⁴. Sin embargo, se desconoce si tienen participación en el acúmulo de grasa epicárdica y sus consecuencias, además la medición de grasa epicárdica aún no está recomendada para cribar a la población general.

Se ha demostrado en estudios previos^{15,16} que la glucosa plasmática elevada tiene un pronóstico sombrío con respecto a la normoglucemia en el IAM. En nuestro estudio pudimos confirmar que en la población diabética la glucosa plasmática tiene correlación con el TIMI.

La localización en donde se encontró la mayor medición de grasa epicárdica fue en el ápex y en el *septum* interventricular en nuestro estudio. La grasa epicárdica localizada en el ápex de nuestra población en general tuvo una correlación con la edad, con el TIMI y con el grosor de la grasa epicárdica de otras localizaciones, por lo que podría utilizarse esta medición como un sitio rutinario para pacientes diabéticos con SICA (síndrome isquémico coronario agudo).

En bibliografía reciente se analizó la grasa cardíaca *post-mortem* en pacientes diabéticos, y se demostró que la grasa epicárdica se encuentra en ambos ventrículos, en los surcos atrioventricular e interventricular hasta el ápex y recorriendo las arterias coronarias. Asimismo se encontró que la grasa epicárdica que cubre el ventrículo derecho puede llegar a ser hasta tres veces mayor a la que cubre el ventrículo izquierdo, pudiéndose medir en nuevas localizaciones, tal como la pared lateral derecha y la pared posterior del ventrículo derecho, cualquiera de ellas asociándose a mayor riesgo cardiovascular¹⁷.

A pesar de que algunos estudios han demostrado relación entre alteraciones de la secreción de adipocinas de la grasa epicárdica en pacientes diabéticos

y la disfunción ventricular¹⁸, en nuestro estudio la presencia de mayor grasa epicárdica no se relacionó con el porcentaje de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo ni con el TIMI. El tejido adiposo de pacientes con obesidad, DM tipo 2, y enfermedad cardiovascular se caracteriza por alteraciones en la secreción de adipocinas que sugieren un estado de inflamación continua de bajo grado, entre las más importantes está la proteína ligadora de ácidos grasos 4, la cual se ha visto que suprime la función contráctil *in vitro* en cardiomiocitos aislados de ratas, asimismo produce alteraciones en el acortamiento del sarcómero, del calcio citosólico y de la expresión de los receptores SERCA en el miocito, todo ello contribuyendo a la aparición de efectos cardiodepresores y efecto inotrópico negativo¹⁹.

En un estudio reciente, se encontró asociación entre el grosor de la grasa epicárdica y marcadores subclínicos de aterosclerosis. Pacientes que tenían el grosor mayor a 7 mm, tenían mayor grosor de la íntima-media carotídea y esclerosis de la arteria carótida²⁰. Asimismo, en un estudio realizado en mujeres, se encontró relación entre la grasa epicárdica y baja reserva coronaria. Esto sugiere que el grosor de la grasa epicárdica podría ser un predictor de reserva coronaria en mujeres con arterias epicárdicas normales por cateterismo²¹. En contraste, en otro estudio no se encontró correlación entre la grasa epicárdica y la presencia de severidad de lesiones coronarias²².

Una limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra que no nos permite hacer estratos de riesgo o severidad de la enfermedad, así como comparaciones por género. Además, hasta la actualidad, aún no se establece el valor normal del grosor de la grasa epicárdica y se requieren más estudios para considerar a la grasa epicárdica como indicador de riesgo cardiovascular.

Conclusión

En pacientes diabéticos con IAM CEST, el grosor de la grasa epicárdica fue mayor con respecto a los pacientes no diabéticos en el *septum* interventricular y

ápex. No existió correlación de la grasa epicárdica con la FEVI o la escala TIMI.

Bibliografía

1. Silink M, Han Cho N, Whiting D, et al. The diabetes atlas, sixth edition. International Diabetes Federation; 2013. p. 19-37.
2. Chávez-Domínguez R, Ramírez-Hernández JA, Casanova-Garcés JM. La cardiopatía coronaria en México y su importancia clínica, epidemiológica y preventiva. Arch Cardiol Mex. 2003;73:105-14.
3. 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;14:1013-22.
4. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:191-6.
5. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003;108:2460-6.
6. Fox CS, Gona P, Hoffman U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009;119:1586-91.
7. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22:1311-9.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36(Suppl. 1):S67-74.
9. Iacobellis G, Assael F, Ribbaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obes Res. 2003;11:304-10.
10. Borrayo S, Madrid M, Arriaga N, Ramos C, García A, Almeida G. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos. Resultados del primer RENASCA-IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48:259-64.
11. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, et al. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. Circulation. 2008;118:968-76.
12. Ouwens M, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. J Cell Mol Med. 2014;4:2223-4.
13. Sironi AM, Petz R, De Marchi D, et al. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. Diabet Med. 2012;29:622-7.
14. Khan C. The insulin receptor, and the mechanisms of insulin resistance in diabetes and atherosclerosis. New horizons in diabetes and cardiovascular disease. Current Science. 2000;40:109-18.
15. Cherneva ZV, Denchev SV, Gospodinova MV, Milcheva NP, Petrova MG, Cherneva RV. Clinical significance of hyperglycaemia in acute coronary syndrome patients. Acute Card Care. 2011;13:211-8.
16. Prakash D, Cair F, Mikhail K, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2008;117:1610-9.
17. Wang T, Quiang L, Cuixia L, et al. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. Echocardiography. 2014;31:1177-81.
18. Graner M, Pentikainen M, Nyman K, et al. Cardiac steatosis in patients with dilated cardiomyopathy. Heart. 2014;100:1007-12.
19. Greulich S, Herzfeld de Wiza D, Preilowski S, et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. J Cell Mol Med. 2011;15(11):2399-410.
20. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, 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.
21. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community based sample: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:605-13.
22. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. Int J Cardiol. 2007;115:272-3.