

Grasa epicárdica: un nuevo indicador de riesgo cardiometabólico

Epicardial fat: new cardiometabolic risk marker

Dr. Marcos M. Lima¹ AVA

¹Profesor de Fisiología Médica de la Universidad de Oriente Núcleo Bolívar. Residente de Posgrado de Endocrinología. Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-RB de Venezuela.

RESUMEN

La grasa epicárdica es el verdadero depósito de grasa del corazón y puede ser observada y medida utilizando ecocardiografía estándar en dos dimensiones. La vista en eje paraesternal largo y paraesternal corto permite medir con mayor precisión el espesor de la grasa epicárdica sobre el ventrículo derecho. La medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica tiene varias ventajas incluyendo bajo costo, fácil accesibilidad y buena reproducibilidad, y además se correlaciona positivamente con el síndrome metabólico, resistencia insulínica, enfermedad arterial coronaria y aterosclerosis subclínica, y por tanto puede servir como

una herramienta sencilla para la predicción del riesgo cardiometabólico.

Palabras clave: Grasa epicárdica, síndrome metabólico, enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis.

CORRESPONDENCIA

Dr. Marcos M. Lima.
Avenida las Américas, Residencias Santa Bárbara, Torre 5, PB-D, Mérida. Edo. Mérida-RB de Venezuela.
Tel: +58-424-929.41.96.
E-mail: marcoslimamedical@hotmail.com

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES

El autor declara que no existen conflictos de intereses al momento de redactar este manuscrito.

AGRADECIMIENTO

A la Lic. Rosalía Gumina en la Biblioteca del IAHULA por su valiosa ayuda en la obtención de material bibliográfico indispensable en la realización del presente manuscrito.

Recibido en: septiembre 03, 2010

Aceptado en: noviembre 10, 2010

SUMMARY

Epicardial fat is the true visceral fat depot of the heart and it can be visualized and measured using standard two-dimensional echocardiography. Standard parasternal long-axis and short-axis views permit the most accurate measurement of epicardial fat thickness overlying the right ventricle. Echocardiographic epicardial fat measurement has several advantages, including low cost, easy accessibility and good reproducibility, and also it correlates with metabolic syndrome, insulin resistance, coronary artery disease, and subclinical atherosclerosis, and therefore it might serve as a simple tool for cardiometabolic risk prediction.

Key words: Epicardial fat, metabolic syndrome, coronary artery disease, atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

En la última década la pandemia de obesidad y su constelación de factores de riesgo asociados tales como intolerancia a los carbohidratos, hipertensión arterial y dislipidemia aterogénica, ha llevado a

acuñar el término síndrome metabólico, el cual se asocia con un riesgo elevado de aterosclerosis y por ende de morbi-mortalidad cardiovascular^(1,2).

El exceso de adiposidad se reconoce como núcleo central del síndrome metabólico, y por ende se asocia con cambios en la morfología cardíaca; sin embargo, el mecanismo mediante el cual la obesidad provoca cambios en la morfología del ventrículo izquierdo (VI) es controversial^(3,4). El índice de masa corporal (IMC) es usado internacionalmente para diagnosticar y clasificar el estado nutricional de los individuos, y diferentes estudios señalan que la masa del VI se correlaciona directamente con el IMC⁽⁴⁻⁶⁾, pero a pesar de ello, otros estudios no han demostrado tal asociación^(7,8).

En años recientes, el Dr. Gianluca Iacobellis y col., acuñaron el término “*obesidad no complicada*” para referirse a aquellos sujetos obesos pero que no presentan otros criterios de síndrome metabólico como intolerancia a los hidratos de carbono, hipertensión arterial y dislipidemia. Esta entidad permitió estimar la influencia *per se* del exceso de adiposidad sobre ciertos parámetros cardiovasculares, demostrándose mediante estudios ecocardiográficos que en sujetos con obesidad no complicada el exceso de adiposidad no se asocia con aumento en la masa del VI o con cambios en el patrón geométrico del VI, es decir, en sujetos con obesidad no complicada inclusive con $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ se encontró una masa de VI apropiada para sexo y talla^(7,8). Estos hallazgos pudieran representar una respuesta adaptativa del VI al depósito difuso de grasa en sujetos con $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ pero sin otras comorbilidades; más aún, la hipertrofia no es más que un remodelado compensatorio del VI en respuesta a sobrecargas de presión y de volumen, y la ausencia de sobrecarga de presión y la ocurrencia de una adaptación cardíaca efectiva pudieran explicar la baja prevalencia de hipertrofia del VI en esta población⁽⁹⁾.

GRASA EPICÁRDICA

En los últimos años ha adquirido relevancia el estudio de la adiposidad visceral por su asociación con enfermedad arterial coronaria y diabetes

mellitus tipo 2^(1,10); sin embargo, recientemente se han estudiado otros depósitos de grasa visceral extraabdominal, incluyendo el tejido adiposo epicárdico^(11,12). La presencia del tejido adiposo epicárdico sobre el miocardio y alrededor de las arterias coronarias fue reconocida por los anatomistas a mediados del siglo XIX⁽¹³⁾. Este tejido, evoluciona del tejido adiposo pardo durante la embriogénesis y en la edad adulta tiende a ubicarse en los surcos aurículoventricular e interventricular extendiéndose hacia el ápex. Focos menores de grasa se encuentran localizados a nivel subepicárdico a lo largo de la pared libre de las aurículas⁽¹¹⁾. Dado que el tejido adiposo epicárdico se incrementa durante la vida, este puede cubrir los espacios entre los ventrículos y en ocasiones recubrir por completo la superficie epicárdica. Además una pequeña cantidad de tejido adiposo también se extiende de la superficie epicárdica al miocardio, a menudo siguiendo la adventicia de las ramas de las arterias coronarias. Resulta importante destacar que no hay fascia o tejidos similares que separen la grasa epicárdica del miocardio e inclusive de los vasos coronarios, lo cual implica que existe una interacción importante entre estas estructuras⁽¹¹⁾.

En condiciones fisiológicas el papel de la grasa epicárdica no está del todo claro. El adipocito del tejido adiposo epicárdico es de menor tamaño que los adipocitos de otros tejidos adiposos viscerales, pero su tasa de captación y síntesis de ácidos grasos es mayor, lo cual 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 cardio-lipototoxicidad generada por los mismos^(14,15). Parte de los ácidos grasos captados por el adipocito, se asocian con el glicerol 3 fosfato por medio de la enzima diacilglicerol acil transferasa para formar triglicéridos y otra parte de estos ácidos grasos a nivel intraadipocitario se oxida en las mitocondrias generando ATP que sirve a su vez como sustrato energético del retículo endoplásmico^(16,17). Estos procesos promueven la síntesis de adipocitoquinas como adiponectina y adrenomedulina que pueden de forma significativa afectar la morfología cardíaca y además interactuar con el endotelio de las arterias coronarias protegiéndolo del fenómeno aterosclerótico

en virtud de sus propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antioxidantes ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ (Figura 1). Estas propiedades son consistentes con el concepto de interacción paracrina entre la grasa epicárdica y el miocardio, e interacción vasocrina con las arterias coronarias.

En condiciones patológicas, tales como la obesidad y la diabetes, hay un deterioro del buffer adipocitario, dado por un retardo en la activación de la enzima lipoproteinlipasa, lo cual determina una menor captación de ácidos grasos libres por parte del adipocito, y por ende mayor cardio-lipotoxicidad ⁽¹⁵⁾. Además ocurre una disminución en la expresión del coactivador 1 α del receptor activado de proliferación de peroxisomas gamma (PPAR γ , del inglés *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) lo cual se traduce en una menor producción de ATP mitocondrial, conllevando así al stress del retículo endoplásmico y la posterior activación de transcritores de inflamación a nivel del adipocito como el factor nuclear kappa beta (NF κ β , del inglés *nuclear factor kappa beta*) que induce la producción de mediadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral α (TNF- α , del inglés *tumoral necrosis factor- α*), interleuquina 1 y 6, visfatina y proteína C reactiva, que una vez liberados por el adipocito epicárdico pueden ser transportados por la vasa vasorum, alcanzando las arterias coronarias en las cuales ejercen sus efectos proaterogénicos ⁽¹⁵⁻²¹⁾ (Figura 2); asimismo, la presencia de células

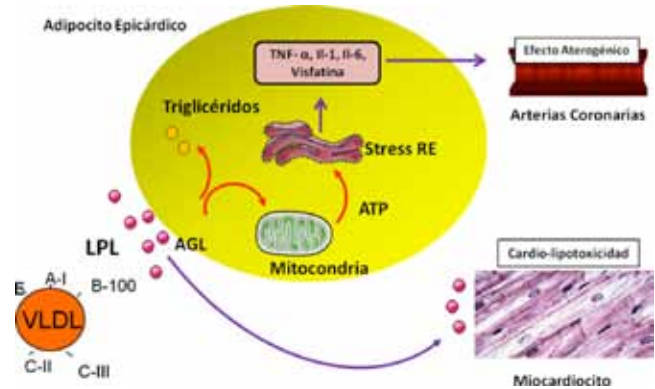


Figura 2. Efectos metabólicos desfavorables del adipocito epicárdico. Abreviaturas: AGL: ácidos grasos libres, ATP: adenosintrifosfato, IL-1: interleuquina-1, IL-6: interleuquina-6, LPL: lipoproteinlipasa, RE: retículo endoplásmico, TNF- α : factor de necrosis tumoral- α , VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

inflamatorias en el tejido adiposo epicárdico pudiera conllevar a la amplificación de la inflamación vascular e inclusive a la inestabilidad de la placa, con la consiguiente producción de aterotrombosis ⁽²²⁾.

A pesar de estos conocimientos, no están claros los factores que determinan el equilibrio entre los efectos protectores y los dañinos de la grasa epicárdica. Se ha postulado, que un mecanismo masa-dependiente expresado en grosor de grasa epicárdica pudiera ser el que determina el predominio de alguno de estos efectos ⁽²³⁾.

MEDICIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA GRASA EPICÁRDICA

El espesor de la grasa epicárdica puede ser medido con ecocardiografía bidimensional (2D), usando para ello equipos disponibles comercialmente tal y como fue propuesto y validado por el Dr. Iacobellis y col. ^(24,25). La vista en eje paraesternal largo y paraesternal corto en 2D permite medir con mayor exactitud el espesor de la grasa epicárdica en el ventrículo derecho. Ecocardiográficamente, la grasa epicárdica se identifica como el espacio entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio.

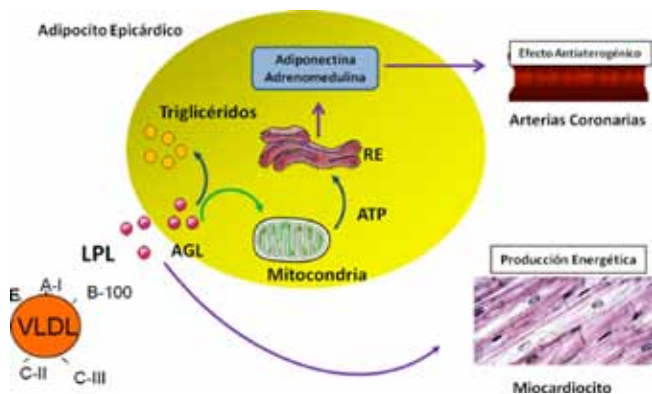


Figura 1. Efectos metabólicos favorables del adipocito epicárdico. Abreviaturas: AGL: ácidos grasos libres, ATP: adenosintrifosfato, LPL: lipoproteinlipasa, RE: retículo endoplásmico, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Este espesor es medido perpendicularmente sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole en 3 ciclos cardíacos ⁽²³⁾. La razón por la cual la grasa epicárdica debe ser medida al final de la sístole es que durante la diástole esta es comprimida, dando lugar a medidas poco exactas, motivo por el cual debe realizarse la medición al final de la sístole, sobre la pared del ventrículo derecho, usando el anillo aórtico como punto de referencia anatómica (Figura 3). Posteriormente, se obtiene el valor promedio que resulta de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica en 3 ciclos cardíacos y este se considerará el valor de espesor de grasa epicárdica del paciente en cuestión ⁽²³⁾.



Figura 3. Medición ecocardiográfica del espesor de la grasa epicárdica. La grasa epicárdica se identifica como el espacio ecodúcido (entre flechas rojas) entre la pared externa del miocardio del ventrículo derecho y el pericardio en un eje paraesternal largo.

Los estudios poblacionales han demostrado poca variabilidad intraobservador e inter-observador y además es un método poco costoso, no invasivo, confiable, fácilmente reproducible y constituye una medida directa de la verdadera grasa visceral del corazón, siendo más útil que medidas indirectas como la medición de la circunferencia abdominal ⁽²³⁻²⁶⁾.

DIFERENCIAS ENTRE GRASA EPICÁRDICA Y GRASA PERICÁRDICA

El corazón está cubierto por tejido adiposo particularmente en el lado derecho, pero presenta dos depósitos de grasa diferentes, uno localizado extrínseco al pericardio, y otro directamente sobre el miocardio ⁽²³⁾.

Las autopsias y los estudios de imágenes demuestran que el tejido adiposo epicárdico es la grasa localizada entre el miocardio y la capa visceral del pericardio ^(11,28); mientras que el tejido adiposo pericárdico es el depósito de grasa localizado fuera del pericardio visceral y sobre la superficie externa del pericardio parietal ^(11,28). Además, el origen embriológico de ambos depósitos de grasa es distinto, el tejido adiposo epicárdico se origina de la hoja esplacnopleural del mesoderma; mientras que el tejido adiposo pericárdico se origina del mesénquima torácico primitivo que se divide para formar el pericardio parietal y la pared torácica externa ⁽²⁹⁾. La circulación local es diferente también en ambos tejidos. La grasa epicárdica es irrigada por ramas de las arterias coronarias, y la grasa pericárdica por las ramas pericardiofrénicas de la arteria mamaria interna. Debido a estas diferencias anatómicas, embriológicas y fisiológicas, la grasa epicárdica constituye el verdadero depósito de grasa visceral del corazón ⁽²⁹⁾.

VALORES DE ALTO RIESGO DE ESPESOR DE GRASA EPICÁRDICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

El rol potencial de la medición ecocardiográfica del espesor de la grasa epicárdica como marcador y predictor de riesgo cardiometabólico ha sido evaluado en diferentes estudios, los cuales han propuesto una serie de puntos de corte para diferentes entidades nosológicas como el síndrome metabólico ⁽²⁶⁾, resistencia a la insulina ^(26,27), enfermedad arterial coronaria ^(30,31) y aterosclerosis subclínica ⁽³²⁾. Estos valores de riesgo se resumen en la Tabla 1.

GRASA EPICÁRDICA COMO PREDICTOR DE CAMBIOS EN LA MORFOLOGÍA CARDÍACA

Recientemente se ha evaluado la asociación entre la grasa epicárdica y los cambios en la

Tabla 1

Valores de riesgo de espesor de grasa epicárdica medida por ecocardiografía

Patología	Valores de riesgo de espesor de grasa epicárdica (mm)		Población	n
	Hombres	Mujeres		
Síndrome metabólico*	≥ 9,5	≥ 7,5	Europeos	246
Resistencia insulínica**	≥ 9,5	≥ 7,5	Europeos	246
Resistencia insulínica**	≥ 3,5	≥ 3,5	Cubanos	50
Enfermedad arterial coronaria***	≥ 7	≥ 7	Coreanos	203
Enfermedad arterial coronaria***	≥ 5,2	≥ 5,2	Europeos	150
Aterosclerosis subclínica****	≥ 7	≥ 7	Europeos	459

* Definido por los criterios del ATP III.

** Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA IR) ≥ 2,7.

*** Presencia de ≥1 estenosis de arterias coronarias ≥50% en angiografía coronaria.

**** Definido por medidas de espesor íntima media carotídeo.

Modificado de referencia 23.

morfología del VI⁽³³⁾. Se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre hipertrofia del VI y espesor de grasa epicárdica independientemente del grado de adiposidad general del individuo⁽³³⁾. Como se mencionó con anterioridad, es posible que un mecanismo masa-dependiente sea el que determine el perfil metabólico del adipocito epicárdico, el cual en condiciones patológicas secreta una alta cantidad de adipocitoquinas proinflamatorias, que conllevan a un estado de resistencia insulínica, y esta pudiera servir como intermediario entre la grasa visceral y la morfología del VI⁽²³⁾. Varios mecanismos pueden explicar el efecto inductor de la resistencia insulínica sobre la masa del VI, como por ejemplo la acción mitogénica directa de la insulina en la célula miocárdica mediante la vía de la proteínquinasa asociada a mitógenos (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*) y la activación del sistema nervioso simpático y el

sistema renina angiotensina, particularmente la angiotensina II cuya acción sobre los receptores AT1 es capaz de producir proliferación celular miocárdica y a nivel de la capa glomerular de la corteza suprarrenal estimular la síntesis y secreción de aldosterona produciendo reabsorción de agua y sodio, expansión del volumen extracelular y por último hipertrofia del VI⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Cabe destacar, que inclusive los sujetos con obesidad no complicada exhiben disfunción diastólica⁽⁷⁾. Evidencia reciente sugiere que el aumento en el espesor de la grasa epicárdica se correlaciona significativamente con alteraciones en el llenado diastólico y crecimiento auricular en obesidad severa, siendo este un factor de riesgo potencial para el desarrollo de fibrilación auricular⁽³⁷⁾. Por su parte, pacientes obesos e insulino resistentes pueden también exhibir disfunción diastólica del VI. Se ha propuesto que la resistencia insulínica es capaz de afectar el mecanismo bioquímico de relajación diastólica por alteración en la inactivación de los enlaces cruzados de actina y miosina atribuible a una falla en la recaptación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico⁽³⁴⁾. De igual forma, la resistencia insulínica podría ser el nexo bioquímico entre grasa epicárdica y disfunción del VI.

CONCLUSIÓN

La evidencia sugiere que el tejido adiposo epicárdico podría modular localmente la morfología y fisiología del corazón, siendo además la grasa epicárdica un índice de adiposidad visceral que posiblemente juegue un papel protagónico en las alteraciones del VI asociadas a la obesidad.

REFERENCIAS

1. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-350.
2. Reaven G. The metabolic syndrome: Requiescat in peace. *Clin Chem*. 2005;51:931-938.
3. Lima MM, Rosa FJ, Marin A. Síndrome metabólico y adiponectina. *Infor Med*. 2008;10:195-201.

4. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart*. 2003;89:1127-1129.
5. Pascual M, Pascual DA, Soria F. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-1156.
6. Crisostomo LL, Araujo LM, Camara E. Comparison of left ventricular mass and function in obese versus nonobese women <40 years of age. *Am J Cardiol*. 1999;84:1127-1129.
7. Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2257.
8. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2004;12:1616-1621.
9. Iacobellis G, POND CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity*. 2006;14:1679-1684.
10. Lima MM, Rosa FJ, Marin A, Romero-Vecchione E. Adiponectina y sus efectos pleiotrópicos en el sistema cardiovascular. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2009;7(3):3-9.
11. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: Anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nat Cardiovasc Clin Pract Med*. 2005;2:536-543.
12. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300-6302.
13. Reiner L, Mazzonei A, Rodríguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol*. 1955;60:369-373.
14. 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 vivo. *Int J Obesity*. 1990;14:1013-1022.
15. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40:442-445.
16. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23:201-229.
17. Koh EH, Park JY, Park HS, Jeon MJ, Ryu JW, Kim M, et al. Essential role of mitochondrial function in adiponectin synthesis in adipocytes. *Diabetes*. 2007;56:2973-2981.
18. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29:251-255.
19. Iacobellis G, Di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res*. 2009;41:227-231.
20. Iacobellis G, Di Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Res*. 2009;41:855-860.
21. Xu L, Spinass GA, Niessen M. ER stress in adipocytes inhibits insulin signaling, represses lipolysis, and alters the secretion of adipokines without inhibiting glucose transport. *Horm Metab Res*. 2010;42:643-651.
22. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460-2466.
23. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1311-1319.
24. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: An emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005;5:345-353.
25. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alesi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304-310.
26. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:887-892.
27. Cabrera Rego JO, del Busto Mesa A, Gandarilla Sarmientos JC, González Díaz I, Valiente Mustelier J, de Armas Rojas N. Grasa epicárdica e insulinorresistencia. Nuestros primeros resultados. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2010;29:229-236.
28. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J*. 2007;153:907-917.
29. Marchington JM, Mattacks CA, POND CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, fetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol*. 1989;94B:225-232.
30. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71:536-539.
31. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:211-217.

-
32. 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;10:549-555.
 33. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004;94:1084-1087.
 34. Mureddu GF, Greco R, Rosato GF. Relation of insulin resistance to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:363-368.
 35. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med.* 2002;346:1999-2001.
 36. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2010;8(1):3-10.
 37. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol.* 2007;115:272-273.