

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Relación entre resistencia a la insulina, contenido miocárdico de triglicéridos cuantificado mediante espectroscopia con resonancia magnética y de disfunción diastólica subclínica.

Autora: Alba López March

Directores:

- Maria Mercedes Cladellas Capdevila.
Profesora Titular de Cardiología de la Universitat Autònoma de Barcelona.
Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital del Mar
- Ildefonso Roldán Torres.
Facultativo especialista de área de Cardiología del Hospital Universitari Doctor Peset de Valencia.

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Abreviaturas.....	4
2. Introducción.....	5
2.1. Patogenia	6
2.2. Justificación.....	11
3. Hipótesis.....	14
4. Objetivo.....	14
5. Método.....	16
5.1. Selección de pacientes.....	16
5.2. Selección de grupos.....	17
5.3. Determinaciones de laboratorio.....	17
5.4. Estudio de función del ventrículo izquierdo. Ecocardiografía..	18
5.5. Estudio del contenido de triglicéridos en el miocardio.....	19
5.6. Estadística.....	20
6. Resultados.....	24
7. Discusión.....	29
8. Limitaciones.....	33
8. Conclusiones.....	34
9. Bibliografía.....	35

1. RESUMEN

La resistencia a la insulina (RI) se relaciona con el desarrollo de disfunción diastólica (DD) y la alteración del metabolismo lipídico que la acompaña puede originar un depósito aumentado de triglicéridos en el miocardio y éste ser un biomarcador predictor de disfunción. Se analizó la asociación entre la RI, el contenido de triglicéridos intramiocárdico (TGM) determinado mediante espectroscopia con resonancia magnética (ERM) y la presencia de DD.

Método: Se estudió a sujetos de edad comprendida entre 45 y 65 años, sin diabetes mellitus (DM) ni antecedente de patología cardíaca. Se diagnosticó la RI con el índice HOMA (Homeostatic Model Assessment) y se estableció el punto de corte en el percentil 75 (3,03). La función cardíaca ha sido estudiada con ecocardiografía siguiendo las directrices actuales y el TGM con ERM.

Resultados: Se incluyó a 26 pacientes (57,7% mujeres), con media de edad 51 años (DE:8). En 9 sujetos (34,6%) se diagnosticó RI, de los que 5 (55,6%) presentaron DD frente a 7 (41,2%) de los 17 del grupo sin RI, sin diferencia estadísticamente significativa. El perfil lipídico de los pacientes con RI presentaba valores significativamente menores de HDL-colesterol [46mg/dl (IC₂₅₋₇₅ 37-47) vs 51 (IC₂₅₋₇₅ 46-52), $p=0,0035$] y mayores de ácidos grasos libres (AGL) (0,36 mmol/L DE:0,13 vs 0,54 DE:0,15, $p=0,005$). El TGM no se correlacionó con los niveles plasmáticos de triglicéridos ($r=0,12$; $p=0,62$). El TGM fue superior, pero no significativamente, en el grupo con RI [3,1% (0,5-6,3) vs 0,9 (0,5-2,3), $p=0,14$]. Para el total de la muestra, el TGM mostró una correlación significativa con el cociente E/A ($r=-0,47$; $p=0,038$) y con el índice cintura altura ($r=0,56$; $p=0,01$).

Conclusiones: Se observó la presencia de disfunción diastólica en un 55,6% de los pacientes con RI. El perfil lipídico del grupo con RI muestra diferencias significativas, con valores de HDL colesterol menores y mayores de AGL. Para el total de la población, el TGM mostró una correlación significativa con el cociente E/A y con el índice cintura altura. Los niveles plasmáticos de triglicéridos, no se correlacionaron con el cuantificado en el miocardio.

Palabras clave: Resistencia insulina; espectroscopia por resonancia magnética; esteatosis cardíaca; disfunción diastólica.

2. ABREVIATURAS:

TGM: contenido de triglicéridos intramiocárdico.

ERM: espectroscopia con resonancia magnética.

DD: disfunción diastólica.

RI: resistencia a la insulina

HOMA: Homeostatic Model Assessment

IC: insuficiencia cardíaca.

DDVIA: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo asintomática.

DSVIA: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática.

MIn: marcadores de inflamación.

AGL: ácidos grasos libres.

IMC: índice de masa corporal.

CC: circunferencia de la cintura.

ICC: índice cintura cadera.

ICA: índice cintura/altura.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAD: tensión arterial diastólica.

DM: diabetes mellitus.

RM: resonancia magnética.

2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los principales problemas de salud pública. A pesar de significativos avances terapéuticos, permanece como una fuente destacada de morbilidad y mortalidad en países desarrollados, donde es la primera causa de ingresos médicos en pacientes de más de 65 años. Las previsiones futuras son que este síndrome clínico continuará originando una importante mortalidad y morbilidad en los próximos años.^{1,2} Los resultados de distintos trabajos epidemiológicos muestran un incremento global de su prevalencia en los últimos 10-20 años.³⁻⁵ En España, según un estudio demográfico⁶ se sitúa en el 6,8% de la población de 45 o más años, duplicándose por cada década de edad estudiada de tal forma que, por encima de los 75 años, la prevalencia alcanza el 16%.

Estos datos apoyan la realización de protocolos orientados a prevenir el desarrollo de una disfunción cardíaca.⁷ En publicaciones recientes se ha referido una prevalencia en torno al 2% de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (DSVIA)⁸ y aún mayor (aproximadamente 6%) de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo moderada o severa asintomática (DDVIA). Tanto la disfunción diastólica ligera como la moderada o severa, fueron predictoras de mortalidad por cualquier causa.⁹ Si bien la importancia pronóstica de estas observaciones no se conoce plenamente, sus datos refuerzan la necesidad de obtener un diagnóstico de la lesión ventricular en su fase más temprana. La detección precoz de enfermedad cardiovascular en fase subclínica permitiría realizar intervenciones para prevenir y/o mejorar la disfunción miocárdica y el pronóstico cardiovascular.^{3, 7}

Aunque en general este enfoque es útil, la relación coste/efectividad sería máxima si se aplicara a las poblaciones que realmente estuvieran en riesgo. Por tanto, a la hora de diseñar programas para prevenir el desarrollo de disfunción cardíaca, la identificación de factores de riesgo es de indudable valor. Varios han sido claramente identificados: edad, sexo masculino, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), diabetes mellitus (DM), valvulopatías, hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía isquémica. Otros como la dislipemia y el tabaquismo han sido menos sólidos en la literatura.¹⁰⁻¹⁴ A pesar de ello, la profilaxis continúa siendo difícil. Por este motivo, aumenta el interés por la búsqueda y el estudio de nuevos agentes

etiológicos, entre los que cada vez cobran más importancia los relacionados con el metabolismo cardíaco. La RI y, en relación con la misma, el acúmulo de lípidos en el corazón junto con determinados marcadores de inflamación (MIn) sistémicos están siendo objeto de investigación.¹⁴⁻¹⁷ La importancia relativa de estos factores en la población general y si su incremento como factor de riesgo de disfunción miocárdica es directo o de marcador de otras enfermedades, hasta el momento, desconocido.¹⁶

Hace 30 años Rubler et al. acuñaron el término miocardiopatía diabética para denominar a la afectación de la estructura y función cardíaca que se observaba en pacientes con DM, en ausencia de HTA y enfermedad coronaria.¹⁸ La disfunción diastólica es la manifestación más temprana de la misma y se ha asociado con el incremento de los niveles de ácidos grasos libres y con un deficiente control de la glucemia.¹⁹ Estudios epidemiológicos indican que los cambios estructurales en el ventrículo izquierdo pueden ser demostrados antes del inicio de la diabetes clínica.^{20,21} En este sentido, la RI, incluso cuando no se acompaña de DM, ha sido relacionada con remodelado del ventrículo izquierdo, desarrollo de miocardiopatía no isquémica e IC sistólica y diastólica.²²

2.1 Patogenia

La insulina es una hormona pleiotrópica que ejerce multitud de efectos sobre el metabolismo y varios procesos celulares en el cuerpo. Los principales son: estimular la captación de glucosa en el músculo esquelético y en el corazón, suprimir la producción de glucosa y lipoproteínas de muy baja densidad en el hígado e inhibir la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. La resistencia a la insulina es una condición en la que no puede desencadenarse la señal de activación ni para la absorción de la glucosa ni para completar el resto de sus funciones.²³

El reconocimiento de la relación entre RI y miocardiopatía es relativamente reciente. La fisiopatología de la disfunción miocárdica en pacientes con RI es compleja y en la misma pueden estar implicados múltiples mecanismos: la alteración del metabolismo energético, la hiperactividad simpática, el depósito de triglicéridos en el miocardio, la alteración de las adipoquinas y la disfunción

endotelial son algunos de los más importantes²⁴, sin embargo el mecanismo exacto es todavía desconocido.

Conocer las acciones que la insulina tiene en el miocardio, es necesario para entender los potenciales efectos de la RI sobre el corazón. La unión de la insulina con su receptor en la célula resulta en la autofosforilación y activación de éste. Una vez activado, el receptor fosforila un puerto proteico que moviliza la fosfatidilinositol-3 kinasa a la membrana plasmática para que active al mediador central de los efectos de la insulina, Akt-1 (conocido como protein kinasa B).

Los efectos de la activación del Akt-1 independientes del metabolismo energético incluyen: inhibición de la apoptosis, estimulación de la hipertrofia/fibrosis de los miocitos y la producción de óxido nítrico (ON). Por tanto, la falta de respuesta a la insulina puede conducir a la disminución de la producción de ON (potencial disfunción endotelial), más apoptosis y alteraciones en la estructura del miocardio. Aunque la respuesta a la transducción de señal de la insulina afecta a muchas vías metabólicas, los efectos más importantes son sobre el metabolismo energético.^{25,26}

El corazón, uno de los órganos metabólicamente más activos del cuerpo, necesita generar 5 Kg de ATP/día para mantener la función contráctil y la homeostasis celular. Para conseguir este objetivo, el corazón metaboliza 3 combustibles: ácidos grasos libres (AGL), glucosa y (hasta un límite) lactato.²⁷ Normalmente en estados fisiológicos, utiliza predominantemente AGL (aproximadamente el 70% de la producción de ATP), debido a su gran rendimiento energético por molécula de sustrato metabolizada.²⁷ Sin embargo, en situaciones de estrés, el corazón cambia al combustible más eficiente, la glucosa. La eficiencia se mide en cantidad de ATP generado por molécula de oxígeno consumida (el dato más relevante en esta situación es la que la razón oferta/demanda de oxígeno está alterada).²⁸

La activación del Akt-1 tiene importantes efectos sobre el metabolismo energético, estimulando el transporte y el metabolismo intracelular de la glucosa e inhibiendo, directa e indirectamente, el de los AGL.²⁵ Cuando la oferta de estos es mayor que la capacidad oxidativa del corazón, son almacenados como triglicéridos intramiocárdicos, que son lipotóxicos.^{27,29,30} La RI es una situación caracterizada por niveles elevados de AGL circulantes lo cuales alteran la

activación/transducción de señal del Akt-1 por la insulina, facilitando un mecanismo de retroalimentación positivo que puede prolongar los efectos de la insulinoresistencia.^{25,27}

La respuesta adaptativa normal del corazón ante un daño implica a una serie compleja de reacciones enzimáticas cuyo objetivo final es maximizar la eficiencia energética mediante el aumento del metabolismo de la glucosa y la disminución de los AGL.^{25,30-32} Esta respuesta está inhibida en las situaciones de RI. Mientras que la modificación metabólica inicial del miocardio en el fallo cardíaco es la regulación a la baja de los AGL, en el estado de RI ocurre lo contrario.^{32,33} Esto conduce a un consumo aumentado de oxígeno, descenso de la eficiencia cardíaca y potencial lipotoxicidad, incluso en la población sin IC manifiesta. El grado de anormalidad del metabolismo de los AGL predice tanto cambios morfológicos en el corazón como una peor evolución clínica^{27,34}.

Es importante no asumir que la RI sistémica y miocárdica coexisten invariablemente. Estudios en poblaciones con RI sin IC, han obtenido resultados opuestos respecto a la captación miocárdica de glucosa dependiendo de si ésta era estimulada con la administración sistémica o local de insulina.³⁵

Investigaciones con imagen nuclear utilizando glucosa y AGL como trazadores, confirman el aumento del metabolismo de la glucosa y la disminución del de los AGL en la subpoblación con miocardiopatía dilatada no isquémica que es relativamente sensible a la insulina.³¹ Probablemente sea el efecto que la RI tiene sobre la inhibición de la captación y el metabolismo de la glucosa el que contribuye a la disfunción cardíaca.^{25,27,31-33,36}

La miocardiopatía en el seno de RI es quizá la peor de todas las posibilidades para el metabolismo energético, ya que tanto la metabolización de los AGL como la de la glucosa están disminuidas, la primera debido a la propia miocardiopatía y la segunda por la insulinoresistencia. En esta situación, el corazón no puede metabolizar eficientemente ni uno ni otro sustrato energético.^{25,32,37}

La RI se asocia con altos flujos de ácidos grasos originados por el aumento de la lipólisis en el tejido adiposo. El exceso de ácidos grasos libres es depositado en órganos no adiposos, incluyendo el corazón (esteatosis cardíaca), donde es oxidado o almacenado como triglicéridos y, finalmente, metabolizado a productos

tóxicos como diacilglicerol, ésteres del acil-CoA graso y ceramida, en un proceso denominado “lipotoxicidad”. La acumulación miocárdica de triglicéridos, que puede cuantificarse no invasivamente mediante ERM, podría originar disfunción miocárdica en sujetos con RI.^{27,31}

El término lipotoxicidad abarca la toxicidad que resulta no sólo de una sobrecarga de lípidos inducida por un exceso de ácidos grasos no oxidados, sino también de los lípidos endógenos sintetizados debido al exceso de glucosa, a través de lipogénesis de novo. Este concepto ha sido estudiado en animales mediante una serie de experimentos que han definido el papel del metabolismo energético y la RI en la patogénesis de la miocardiopatía. Algunos, con el empleo de técnicas que aumentaban la captación de AGL provocaron lipotoxicidad y miocardiopatía no isquémica.³⁸ En el de Buchanan et al., la disfunción cardíaca precedió a la hiperglucemia sistémica en ratones con RI y obesidad, lo que sugiere que es el metabolismo celular alterado más que la hiperglucemia el responsable de la disfunción.³⁹

Los hallazgos de recientes estudios en humanos, sugieren que el tejido adiposo puede jugar un papel destacado en la inflamación, proporcionando un vínculo fisiopatológico entre ésta y la RI.³² Inicialmente considerado como un simple depósito de almacenamiento de energía, en la actualidad es reconocido como un órgano complejo, responsable de la secreción de una serie de polipéptidos que modulan las respuestas inflamatoria y metabólica por mecanismos paracrinós y endocrinos. Entre ellos se incluyen las 4 principales adipoquinas: leptina y adiponectina que aumentan la sensibilidad a la insulina y resistina y proteína 4 unida al retinol que la disminuyen.³³ De esta manera, las citoquinas secretadas por los adipocitos atraen a los macrófagos que infiltran el tejido adiposo e inducen la producción de adipoquinas desempeñando un papel central en la RI. La adiponectina aumenta la oxidación de la AG, reduce la producción de glucosa en el hígado y tiene actividad antiinflamatoria. Además puede también tener acciones protectoras contra el daño lipotóxico y mantener la homeostasis de los AGL, complementado así a la leptina en sus funciones anti-esteatóticas y anti-apoptóticas. Las propiedades liporreguladoras de la adiponectina quedan de manifiesto en su capacidad para regular la ingesta depleccionando el contenido de triglicéridos del hígado, lo que, en última instancia,

minimiza el depósito ectópico de lípidos en tejidos no-adiposos. La resistina, otra adipoquina, generada en humanos por las células inflamatorias que infiltran el tejido adiposo, puede estimular la síntesis y secreción de citoquinas en los adipocitos y las células endoteliales.⁴⁰

Por otra parte, se han asociado significativamente con varios índices antropométricos de adiposidad central si bien los resultados publicados respecto a cuál de ellos se relaciona mejor con la RI y las adipoquinas son variables e incluso contradictorios.^{41,42}

En síntesis, los mecanismos que pueden explicar las relaciones observadas entre la RI y la disfunción miocárdica son:

- La insulina puede actuar como un factor de crecimiento en el miocardio, un concepto apoyado por la observación de que la hiperinsulinemia prolongada conduce a la HVI y la depresión de la función cardíaca en ratas.
- La RI aumenta la respuesta presora a la angiotensina II y los efectos de ésta sobre la hipertrofia celular y producción de colágeno en hipertensos, lo que puede ocasionar hipertrofia miocárdica y fibrosis.
- Un aumento de los productos finales de la glicosilación (PFG), conduce a un mayor entrecruzamiento de las fibras de colágeno y a rigidez miocárdica.
- Los niveles elevados de glucosa, por sí mismos, han demostrado predecir la incidencia de disfunción cardíaca en sujetos con y sin diabetes. Además, aumentando la producción de PFG, la hiperglucemia puede inducir disfunción endotelial, inflamación o aterosclerosis.
- El aumento de ácidos grasos libres circulantes y sus productos de oxidación pueden ser directamente tóxicos para el miocardio.
- Las adipoquinas, citoquinas relacionadas con la RI, pueden proporcionar un vínculo entre ésta y el desarrollo de miocardiopatía. No obstante, se precisan más evidencias que lo corroboren. Así, aunque en algunos estudios la adiponectina ha demostrado ser predictora de mortalidad en pacientes con IC, la leptina ha sido relacionada con fallo cardíaco y la resistina reconocida como un predictor de nuevo episodio de IC, en otros no se han confirmado, sin embargo, estas relaciones.^{43,44}

2.2 Justificación

La IC es un problema de salud cuya prevalencia, a pesar de importantes mejoras terapéuticas, sigue aumentando.¹ Su profilaxis es difícil, por lo que la identificación de nuevos factores de riesgo es de indudable valor a la hora de diseñar estrategias de prevención.⁴⁵ Estudios en pequeñas poblaciones de pacientes realizados en los años 90 por dos grupos independientes, demostraron que los enfermos con IC tenían un grado alto de RI y que existía una relación directa entre la magnitud de ésta, la severidad de la IC y un peor pronóstico. Estos datos apuntan a que la RI, al menos, se encuentra en un lugar central de las vías que llevan a la disfunción cardíaca.^{17,46}

En una cohorte de ancianos se examinó la relación entre varias medidas antropométricas y del metabolismo de la glucosa, incluyendo el clamp o pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico, y la incidencia de IC tras ajustar por factores de riesgo establecidos incluyendo prevalencia de DM e índice de masa corporal (IMC). Cuando el clamp y las mediciones de obesidad fueron incluidas en el mismo modelo, sólo el primero permaneció significativamente asociado a la incidencia de IC, indicando, como en otros trabajos, que la relación entre obesidad y fallo cardíaco puede estar mediada, al menos parcialmente, por la RI. Los hallazgos fueron consistentes en distintos subgrupos de individuos, incluyendo los no obesos y los no diabéticos.¹⁶ Un estudio adicional en hombres de mediana edad demostró que medidas de RI como el método HOMA (Homeostasis Model Assessment) se asociaron significativamente con la incidencia de IC durante un período de seguimiento de 29 años independiente de factores de riesgo establecidos.¹⁴

Para evaluar si la RI no es una consecuencia del fallo cardíaco sino que lo precede,⁴⁷ Ingelsson et al., estudiaron una población de 1187 varones de 70 o más años, con una mediana de seguimiento de 8,9 años. Sus resultados, les permitieron concluir que la RI predice el posterior desarrollo de IC independientemente de todos los factores de riesgo establecidos, incluida la DM.¹⁶ Previamente, el mismo grupo había estudiado, en una cohorte de hombres de mediana edad, factores asociados con insulinoresistencia. Una evaluación 20 años más tarde, que incluyó ecocardiografía, demostró que niveles elevados de proinsulina preceden a la DSVI, con independencia de la existencia de cardiopatía isquémica e HTA.⁴⁸ No obstante,

no existe unanimidad respecto a la dependencia directa entre RI y DSVI. Así, en algunos modelos animales con hiperinsulinemia, no se demostró disfunción sistólica en ausencia de hiperglucemia.⁴⁹

La asociación con disfunción diastólica, es más constante. En este sentido, en los mismos estudios, y en otros, se ha observado un incremento en la masa del ventrículo izquierdo y una reducción de la reserva de flujo coronario que contribuyen al desarrollo de disfunción diastólica no dependiente de las cifras de glucemia. Y lo más importante, en ausencia de enfermedad coronaria, precede a la disfunción sistólica.⁴⁹⁻⁵²

Witteles et al.²² examinaron la prevalencia de RI subclínica en pacientes con miocardiopatía no isquémica, excluyendo a diabéticos, en comparación con un grupo control y observaron que la población con miocardiopatía no sólo fue más insulinoresistente que la del grupo control sino que también mostró mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo glucídico tras una sobrecarga oral de glucosa. Cuando incluyeron en el análisis a los diabéticos, el porcentaje de pacientes con miocardiopatía que mostró alteraciones del metabolismo de la glucosa fue incluso superior al observado en otro estudio⁵¹ que incluyó una población mixta de enfermos isquémicos/no isquémicos (59% frente a 43%, respectivamente).

El impacto de la RI sobre el pronóstico de la IC es independiente del otras variables incluyendo el consumo pico de oxígeno, la disminución del tiempo de ejercicio, la disfunción endotelial y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), lo que parece implicar que es patogénica más que un simple marcador de empeoramiento de la IC.^{46,53,54}

La alteración del metabolismo lipídico se postula como uno de los mecanismos de desarrollo de miocardiopatía en los pacientes con RI. Los avances tecnológicos de la pasada década permiten la valoración de la esteatosis miocárdica en el corazón humano latiendo.⁵⁶ En la actualidad, puede ser estudiada con el empleo de ERM mediante la cuantificación del TGM. Este biomarcador podría servir como objetivo cuantitativo que permitiría actuar antes del desarrollo de miocardiopatía o, incluso, de disfunción miocárdica subclínica (se ha observado que la acumulación miocárdica de triglicéridos puede ocurrir en humanos con RI

incluso antes de que aparezcan síntomas de IC) y para evaluar los efectos del tratamiento contra la misma.^{55,58}

La detección no invasiva de enfermedad antes de que se produzcan síntomas y signos clínicos, mejora los estudios de riesgo y prevención de patología cardiovascular ya que permite el examen de sus primeras etapas. Además, debido a que la enfermedad subclínica es asintomática y previamente desconocida, es improbable tener algún impacto directo sobre los hábitos de vida que pueda alterar las relaciones de riesgo con la enfermedad. Finalmente, el carácter continuo de la mayoría de las mediciones subclínicas aumenta el poder para detectar asociaciones de riesgo comparado con las medidas discretas, esto es, la presencia o ausencia de enfermedad clínica.

3. HIPÓTESIS

La resistencia a la insulina es un fenómeno común (en nuestro entorno tiene una prevalencia del 31,8% de la población general),⁵⁹ que actúa como factor etiológico primario en el desarrollo de disfunción miocárdica no isquémica. La alteración del metabolismo lipídico que la acompaña es la causa de un depósito aumentado de triglicéridos en el corazón y un biomarcador predictor de disfunción cardíaca.

4. OBJETIVOS

4.1 El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la relación de la resistencia a la insulina sobre el contenido de grasa en el miocardio cuantificado con ERM y la presencia de disfunción diastólica.

4.2 Como objetivos secundarios:

4.2.1 Evaluar la asociación entre la resistencia a la insulina y determinados marcadores de inflamación segregados por los adipocitos (adiponectina).

4.2.2 Comprobar la relación entre la severidad de la resistencia a la insulina (determinada por HOMA), el acúmulo de triglicéridos y la disfunción diastólica.

4.2.3 Determinar la relación entre el contenido de triglicéridos del miocardio con los niveles plasmáticos y medidas de adiposidad central como el índice de masa corporal IMC, la circunferencia de la cintura (CC) el índice cintura cadera (ICC) o el índice cintura/altura (ICA).

5. MÉTODO

Se ha diseñado un estudio observacional, transversal analítico, en el que comparamos dos grupos de pacientes: con y sin resistencia a la insulina. El protocolo del proyecto ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset de València. Todos los sujetos voluntarios incluidos han sido informados y han confirmado su consentimiento de participación por escrito.

En todos los casos, se recogen los datos clínicos, se realiza una exploración física que incluye medidas antropométricas, un electrocardiograma y una analítica completa de sangre venosa. Estudiamos la estructura, masa, función sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía transtorácica y cuantificamos el contenido de triglicéridos en el miocardio utilizando espectroscopia miocárdica con resonancia magnética.

5.1 Selección de pacientes:

La población de estudio la constituyen pacientes incluidos de forma consecutiva remitidos desde una consulta ambulatoria de endocrinología y/o centros de atención primaria que cumplen los criterios de selección que se especifican a continuación.

5.1.1 Criterios de inclusión:

5.1.1.1) Pacientes ambulatorios de ambos sexos, de edad comprendida entre 40 y 65 años. Se establece el límite superior de edad en los 65 años para evitar (minimizar en lo posible) el factor de confusión que la edad puede provocar sobre los parámetros de función diastólica. Se considera que a partir de dicha edad se produce una disminución gradual del índice de relajación miocárdica y de la recuperación elástica⁶⁰ que alteran los patrones ecocardiográficos de función diastólica.

5.1.1.2) Pacientes en ritmo sinusal sin cardiopatía conocida. Se establece como requerimiento necesario que el paciente se encuentre en ritmo sinusal para evitar interferencias en la

realización de la ERM y en el estudio de los parámetros de disfunción diastólica por ecocardiografía.

5.1.1.3) Pacientes sin diabetes mellitus. Se excluye en base a los criterios establecidos por la ADA.⁶¹

5.1.1.4) Pacientes no hipertensos o hasta grado I de hipertensión arterial con óptimo tratamiento antihipertensivo. Definimos según las guías de 2007 para manejo de la hipertensión arterial⁶², como normotensión: tensión arterial sistólica (TAS) hasta 129 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) hasta 85 mmHg; tensión arterial normal alta: como cifras de TAS 130-139 mmHg y/o TAD 85-89 mmHg e hipertensión grado I: cifras habituales entre 140-159 mmHg y/o TAD 90-99 mmHg.

5.1.2 Criterios de exclusión

Los pacientes serán excluidos del protocolo de investigación:

5.1.2.1) En caso de detectarse en la exploración física inicial o en el estudio ecocardiográfico signos de cardiopatía no conocida.

5.1.2.2) Pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 35 Kg/m², con la finalidad de conseguir que los grupos sean homogéneos respecto al peso.

5.1.2.3) Antecedentes de abuso de tóxicos en los 6 meses previos.

5.1.2.4) Pacientes con un deterioro cognitivo suficiente para que impida la comprensión de lo redactado en el consentimiento informado.

5.1.2.5) Pacientes en los que esté contraindicado realizar una RNM (implantes metálicos o claustrofobia).

5.2 Selección de los grupos:

Los sujetos son asignados a cada uno de los grupos según el resultado obtenido en la determinación de resistencia a la insulina con el método HOMA (ver más adelante). El grupo control lo constituyen aquellos sujetos en los que se confirma la ausencia de resistencia a la insulina.

5.3 Determinaciones de laboratorio:

Se realiza analítica completa de sangre venosa tras 12 horas de ayuno. Se han determinado parámetros de valoración de función renal y hepática, perfil lipídico, y aquéllos necesarios para el estudio de la resistencia a la insulina mediante el método HOMA (glucemia basal en ayunas e insulinemia plasmática), marcadores de inflamación relacionados con disfunción cardíaca (proteína C reactiva, IL-6, BNP), ácidos grasos libres y adiponectina.

Se determina la microalbuminúria en una muestra de orina.

5.3.1) Para la valoración de la resistencia a la insulina, hemos utilizado el índice HOMA

$$\text{Índice HOMA} = (\text{insulinemia basal en } \mu\text{U/mL} \times \text{glucemia basal (mg/dL)} \times 0,05551) / 22,5$$

Aunque la imprecisión (coeficiente de variación en diferentes días entre el 10-30%) limita la utilidad práctica del cálculo de insulinresistencia mediante HOMA en una muestra aislada, su sencillez y las correlaciones significativas que se encuentran al comparar la insulinresistencia obtenida por HOMA con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico respaldan su utilización en muestras grandes. Los valores de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina por el método HOMA en población española varían entre los distintos estudios entre 3,03⁶³ y 3,8,⁵⁹ según se utilice como punto de corte para diagnóstico de resistencia a la insulina el percentil 75 o el percentil 90 de los valores obtenidos en población sana. En nuestro estudio, realizaremos el diagnóstico de RI empleando el índice de HOMA con un punto de corte en el percentil 75.

5.3.2) La adiponectina ha sido medida mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) en un laboratorio externo.

5.4 Ecocardiografía: estudio de función sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo.

El examen ecocardiográfico se realiza con un equipo Philips HP iE33, (Andover, Massachusetts EEUU) por un mismo investigador, registrándose las imágenes necesarias para una posterior validación por un segundo investigador.

5.4.1) La masa del ventrículo izquierdo ha sido evaluada en 2D por el método de longitud de área y en modo M aplicando la ecuación de Devereaux⁶² $(1,04[(DTDVI+PP+SIV)^3-DTDVI^3] \times 0.8 + 0.6)$, donde *DTDVI* es el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm), *PP* es el grosor de la pared posterior y *SIV* el grosor del septo interventricular. También se ha determinado el volumen de la aurícula izquierda por el método de área-longitud.

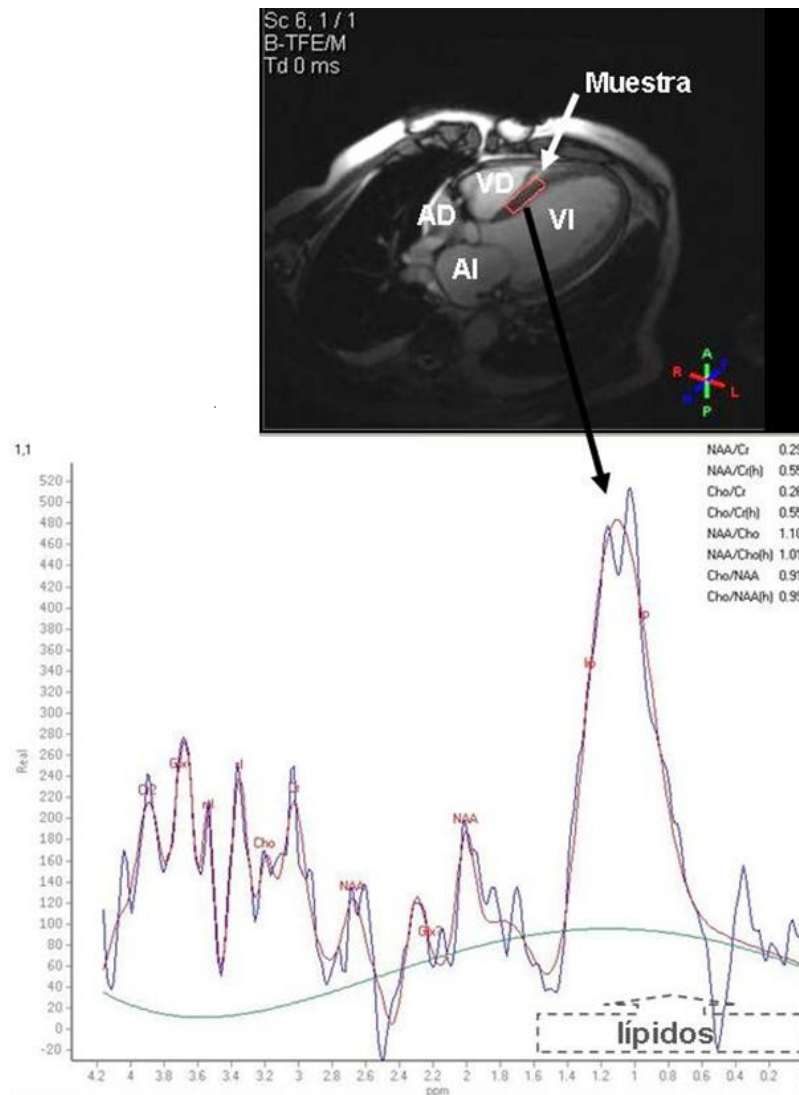
5.4.2) En la valoración de la función diastólica se ha determinado los parámetros necesarios a partir del flujo anterógrado mitral y las modificaciones con la maniobra de Valsalva, flujo venoso pulmonar y movimiento del anillo mitral por doppler tisular (TDI). Se ha examinado marcadores de rigidez o disminución de la distensibilidad del VI: Tiempo de deceleración de la onda E (TD) (mseg) del flujo transmitral, cociente E/A, duración de la onda A (mseg) y el cociente entre la duración de la onda A y duración de la onda A del flujo venoso pulmonar (Adur), así como el patrón de el flujo en venas pulmonares. Se ha valorado indicadores de presiones de llenado de VI: cociente E/e' y tamaño de la AI, así como cambios en la relajación estimado por el tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) (mseg). Las mediciones de Doppler se presentan ajustadas por sexo, peso y presión arterial. Para diferenciar sujetos normales de anormales se ha considerado el grupo de edad al que pertenece cada paciente. La función diastólica se clasifica según su progresión en: normal; disfunción ligera, definida como alteración de la relajación sin evidencia de aumento de las

presiones de llenado; disfunción moderada, especificada como alteración de la relajación asociada con moderada elevación de las presiones de llenado o patrón pseudonormal y disfunción severa, definida como reducción avanzada de la distensibilidad o patrón restrictivo fijo o reversible. Se requiere 2 criterios Doppler consistentes con disfunción diastólica moderada o severa para su clasificación. Los pacientes con 1 criterio o aquellos cuyos resultados son sugestivos pero no definitivos de disfunción diastólica han sido clasificados como indeterminados.⁶⁵

5.4.3) La función sistólica ha sido evaluada mediante modo-M y 2-D, tanto de forma cuantitativa por el método Simpson biplano (tras la determinación del volumen telediastólico (VTD) y volumen telesistólico (VTS) según la fórmula: $(VTD-VTS)/VTD \times 100$. Así como de forma semicuantitativa con el método de estimación visual.

5.5 ERM: estudio del contenido de triglicéridos en el miocardio.

El estudio del TGM se ha realizado mediante resonancia magnética cardíaca con espectroscopía. Se emplea un equipo de RM de 1,5 Teslas (Intera, Philips Medical Systems, Best, Países Bajos) con una antena específica cardíaca con 5 elementos de superficie acoplados en fase. Se utiliza para la adquisición del espectro la bobina de cuerpo para la transmisión y la bobina circular de superficie de 17 cm de diámetro para la recepción de la señal. El espectro de tejido miocárdico se obtiene en el septo interventricular de los pacientes en posición supina con un vóxel de 12 mL (dimensiones: 3 x 1 x 4 cm), evitando contaminación de grasa epicárdica. Para la obtención del espectro se utiliza una secuencia PRESS, al final de la sístole, con un tiempo de ECO de 23 ms y un tiempo de repetición de 2000 ms. Se realizan 128 mediciones con una anchura de banda espectral de 1000 Hz. El tiempo de adquisición total es de aproximadamente 15 minutos. La cuantificación del espectro se lleva a cabo mediante el programa jMRUI (Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica), mediante el algoritmo AMARES, midiendo el cociente de amplitud de las señales de triglicéridos (0.9 y 1.3 ppm) frente a la señal del agua.^{66,67}



Espectroscopia cardíaca realizada en nuestro hospital. Los picos espectrales correspondientes a los protones de los lípidos se observan en la derecha de la gráfica.

5.6 Estadística:

5.6.1 Cálculo del tamaño muestral:

El cálculo del tamaño de la muestra, se basará en determinar una cantidad de pacientes que permita lograr el objetivo principal del estudio. Para el cálculo del tamaño muestral se va a tener en consideración los siguientes elementos:

- Un error tipo I o riesgo (alfa) del 5%.
- Un error tipo II o riesgo (beta) del 10%.
- La magnitud mínima del efecto que se quiere detectar: se ha elegido una variable cuantitativa en concreto la velocidad pico de llenado precoz (Onda E), liderando un efecto con relevancia, la diferencia media entre los valores del grupo con resistencia a la insulina o prediabetes y los valores del grupo control o pacientes sin resistencia a la insulina.⁶⁸
- La variancia de la variable continúa (velocidad pico de llenado precoz) en el grupo control (sin resistencia a la insulina) del estudio referenciado.
- Dado que se espera una prevalencia de resistencia a la insulina en nuestra población de estudio del 30% se ha considerado una razón de muestreo 3:1.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado con una macro realizada para SPSS con los siguientes datos:

SAMPLE SIZE (MEAN): Two-independents samples
 Common variance= 3246
 Minimum expected effect size= 45
 Alpha Risk = 5%; Beta Risk = 10%; Power = 90,0%
 Ratio N0/N1 = 3

Number of subjects by group:

TWO-SIDED TEST

n0 = 68

n1 = 23

TOTAL = 91

Considerando las pérdidas por malas ventanas ultrasónicas de un 10%.

El tamaño muestral que se ha estimado que se necesitará es de:

- 75 pacientes en el grupo sin resistencia a la insulina.
- 26 pacientes en el grupo con resistencia a la insulina.

5.6.2 Descripción de los datos:

5.6.2.1 Media y DE en caso de variables cuantitativas con distribución normal.

5.6.2.2 Mediana y rango intercuartílico $_{25-75}$ en caso de variables cuantitativas con distribución no paramétrica.

5.6.2.3 Porcentajes para variables cuantitativas o proporciones.

5.6.3 Evaluación de la distribución normal de las variables cuantitativas: se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov considerando variable no paramétrica aquella cuyo valor de p en este test sea $< 0,05$.

5.6.4 Análisis bivariado:

5.6.4.1 Correlaciones: comparación entre variables cuantitativas. Nube de puntos. Coeficiente r de Pearson si las variables cumplen el supuesto de normalidad. En caso contrario, coeficiente de correlación de Spearman.

5.6.4.2 Comparación de medidas:

- T test para muestras independientes en caso de distribución paramétrica de las variables.
- U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal.
- En caso de comparación de más de dos medias se utilizará el análisis de la varianza con la corrección de Bonferroni.

5.6.4.3 Comparación de porcentajes.

- Test de ji-cuadrado (o el test exacto de Fisher en caso de ser necesario).

6. RESULTADOS

De los 47 sujetos remitidos para el examen inicial, 32 cumplieron los criterios de inclusión. Tras las evaluaciones de cribado, se excluyó 6 pacientes: 3 por no poder completar el protocolo de ERM, 2 por claustrofobia y 1 por mala señal que no permitió el análisis; 1 paciente fue diagnosticado de diabetes mellitus tras realizarse el test de sobrecarga oral de glucosa y en 2 detectamos cardiopatía significativa en el estudio ecocardiográfico: una regurgitación mitral severa que pasó desapercibida en el examen físico y una miocardiopatía hipertrófica que no presentaba patrón electrocardiográfico típico en la evaluación inicial.

De los 26 pacientes incluidos (57,7% mujeres) con edad media de 51 años (DE 8 años), 20 han completado el protocolo. Del total, 17 pacientes (65,4%) conforman el grupo sin RI y 9 (34,6%) el de RI. Las características clínicas y analíticas quedan recogidas en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas

	Total N= 26	Pacientes sin RI (n=17)	Pacientes con RI (n=9)	p
Edad (años)	51 (DE:8)	51 (DE:8)	51 (DE:8)	0,92
Mujeres (%)	57,7	52,9	66,7	0,50
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	30,8 (DE:2,8)	30,4 (DE:2,2)	31,7 (DE:3,9)	0,36
Perímetro abdominal (cm)	100,5 (DE:8,5)	100,4 (DE:8,9)	100,7 (DE:8,1)	0,92
Cadera (cm)	110,5 (DE:9,3)	109,4 (DE:9,6)	112,6 (DE:9,0)	0,42
Índice cintura/cadera (cm)	0,90 (DE:0,1)	0,92 (DE:0,8)	0,89 (DE:0,6)	0,41
Índice cintura/altura (cm)	0,63 (0,59-0,65)	0,62 (0,57-0,63)	0,64 (0,60-0,66)	0,29
Presión arterial sistólica (mmHg)	125 (DE:14)	125 (DE:12)	128 (DE:18)	0,70
Presión arterial diastólica (mmHg)	76 (DE:9)	76 (DE:8)	77 (DE:13)	0,92
Glucosa plasmática (mg/dl)	98,8 (DE:12,1)	97,5 (DE:12,1)	101,3 (DE:12,3)	0,45
Insulina plasmática (μUI/ml)	9,1 (7,4-13,2)	7,6 (6,6-9,0)	16,2 (13,2-24,4)	,000*
HbA1C %	5,5(DE:0,3)	5,5 (DE:0,3)	5,6 (DE:0,2)	0,38
Índice HOMA-IR	2,18 (1,88-3,52)	2,01 (1,64-2,11)	3,68 (3,52-5,96)	,000*
Colesterol total (mg/dl)	211,6 (DE:34,4)	209,7 (DE:35,9)	215,3(DE:32,9)	0,70
LDL (mg/dl)	136,5 (DE:27,0)	138,2 (DE:30,8)	132,4(DE:15,8)	0,10
HDL (mg/dl)	47,5 (41,0-52,0)	51,0 (46,0-52,0)	41,0 (37,0-47,0)	0,035*
Ácidos grasos libres (mmol/L)	0,43 (DE:0,16)	0,36 (DE:0,13)	0,54 (DE:0,15)	0,005*
Triglicéridos plasmáticos (mg/dl)	109,5 (82-140)	104 (70-118)	140 (96-170)	0,67
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,77 (DE:0,12)	0,78 (DE:0,11)	0,78 (DE:0,13)	0,97
Cociente albúmina/creatinina en orina	7,6 (5,1-15,7)	6,4 (4,4-15,7)	11,9 (7,0-14,1)	0,29

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de total de sujetos y distribución por grupos. Comparación entre ambos grupos y nivel de significación (* p<0,05). Media y desviación estándar (DE) y mediana y rango intercuartílico 25-75. HbA1C: hemoglobina glicosilada; HOMA: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Ambos grupos son similares en edad, distribución de sexo, parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica y diastólica) y de función renal. No hubo diferencias en las cifras de glucosa en sangre en ayunas, en la HbA1c, en el colesterol total y LDL ni en los niveles plasmáticos de triglicéridos, que aunque fueron superiores en los pacientes con RI no alcanzaron significación ($p=0,67$).

Respecto al resto del perfil lipídico, los pacientes con RI tienen valores significativamente menores de HDL [46mg/dl (IC₂₅₋₇₅ 37-47) vs 51 (IC₂₅₋₇₅ 46-52), $p=0,0035$] y mayores de AGL (0,36 mmol/L DE:0,13 vs 0,54 DE:0,15, $p=0,005$). En los demás parámetros obtuvimos diferencias en las variables que conforman el criterio de selección de los grupos: insulinemia plasmática e índice HOMA.

Las medidas antropométricas de adiposidad indican que se trata de una muestra de población con sobrepeso u obesidad, con un índice de masa corporal medio de 30,8 Kg/m² y un perímetro abdominal medio de 100,5 cm, sin diferencias significativas en la distribución por grupos.

Asociación entre resistencia a la insulina y disfunción diastólica de VI.

Se objetivó disfunción diastólica en un total de 12 pacientes (46,2%); 9 (75%) con disfunción ligera y 3 (25%) de moderada. En el grupo con RI, 5 (55,6%) presentaban cualquier grado de DD frente a 7 (41,2%) del grupo sin RI, sin alcanzar diferencia significativa. Los resultados tras desglosar por el grado de disfunción, se muestran en el gráfico 1.

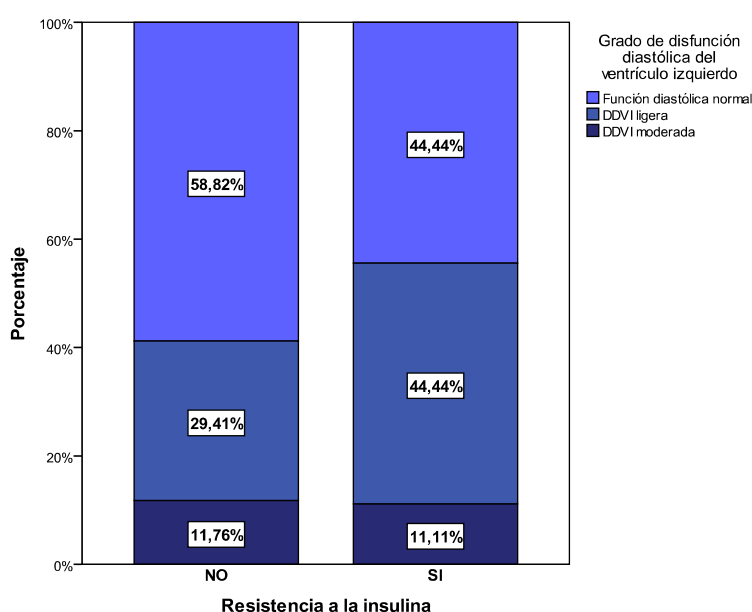


Gráfico 1. Disfunción diastólica y resistencia a la insulina. Prevalencia de los patrones de función diastólica.

De los datos recogidos en la tabla 2, se extrae que los pacientes con RI muestran valores que indican mayor alteración de la función diastólica: menor velocidad pico de la onda de llenado protodiastólico mitral (E) (71,0 DE: 21,5 vs 78,4 DE: 16,2 cm/s, $p=0,42$), mayor onda telediastólica de llenado mitral (A) (73,2 DE: 12,9 vs 66,6 DE: 17,2 cm/s, $p=0,57$), un cociente E/A menor (1,12 DE: 0,45 vs 1,25 DE: 0,45, $p=0,46$) y E' media menor.

Asociación entre resistencia a la insulina y el contenido de triglicéridos en el miocardio.

El análisis por sexos de la distribución del contenido intracardíaco de triglicéridos, mostró un mayor porcentaje en las mujeres (2,25 [0,55-3,3] vs 0,75 [0,53-2,3], $p=0,55$).

En la población con RI, el TGM obtenido con ERM fue mayor, pero no significativamente respecto al grupo sin RI (3,1% [0,5-6,3] vs 0,9 [0,5-2,3], $p=0,14$), (tabla 2).

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos y de espectroscopia			
	Pacientes sin RI (n=17)	Pacientes con RI (n=9)	p
Función diastólica			
FD Normal n (%)	10 (58,8)	4 (44,4)	0,48
DDVI (cualquier grado), n (%)	7 (41,2)	5 (55,6)	-
DDVI grado I, n (%)	5 (71,4)	4 (80,0)	0,73
DDVI grado II, n (%)	2 (28,6)	1 (20,0)	-
Datos ecocardiográficos			
E (cm/s)	78,4 (DE:16,2)	73,2 (DE:12,9)	0,42
A (cm/s)	66,6 (DE:17,2)	71,0 (DE:21,5)	0,57
E/A	1,25 (DE:0,41)	1,12 (DE:0,45)	0,46
TD (ms)	182,8 (DE:22,0)	175,9 (DE:28,5)	0,49
TRIV (ms)	104,5 (DE:17,8)	106,6 (DE:17,6)	0,77
E' (cm/s)	9,9 (DE:1,9)	9,0 (DE:2,2)	0,30
E/E'	7,6 (7,1-8,8)	7,1 (6,7-10,1)	0,93
Volumen AI (ml/m ²)	27,5 (DE:3,1)	27,8 (DE:4,6)	0,82
Masa VI (g/m ²)	79,5 (70,2-84,1)	84,3 (59,7-86,8)	0,64
FEVI Simpson BP (%)	64,3 (DE:4,0)	63,6 (DE:4,1)	0,65
Espectroscopia por resonancia magnética			
TGM %	0,9 (0,5-2,3)	3,1 (0,5-6,3)	0,14

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos y de espectroscopia. FD: Función diastólica; DDVI: Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo; E: velocidad pico de la onda de llenado protodiastólico mitral; A: velocidad pico de la onda de llenado telediastólico mitral; TD: tiempo de deceleración de la onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; E': onda retrógrada de llenado pasivo de ventrículo izquierdo en doppler espectral de tejido (media del anillo lateral y medial); AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; TGM: contenido de triglicéridos en el miocardio.

Evaluamos la posible asociación entre la severidad de la RI y el TGM, desglosando la muestra total en los percentiles 75 y 90 del índice HOMA. Se obtuvo que el contenido de triglicéridos en el corazón se incrementaba con la severidad de la RI, pero sin alcanzar significación estadística ($p>0,05$), (gráfico 2).

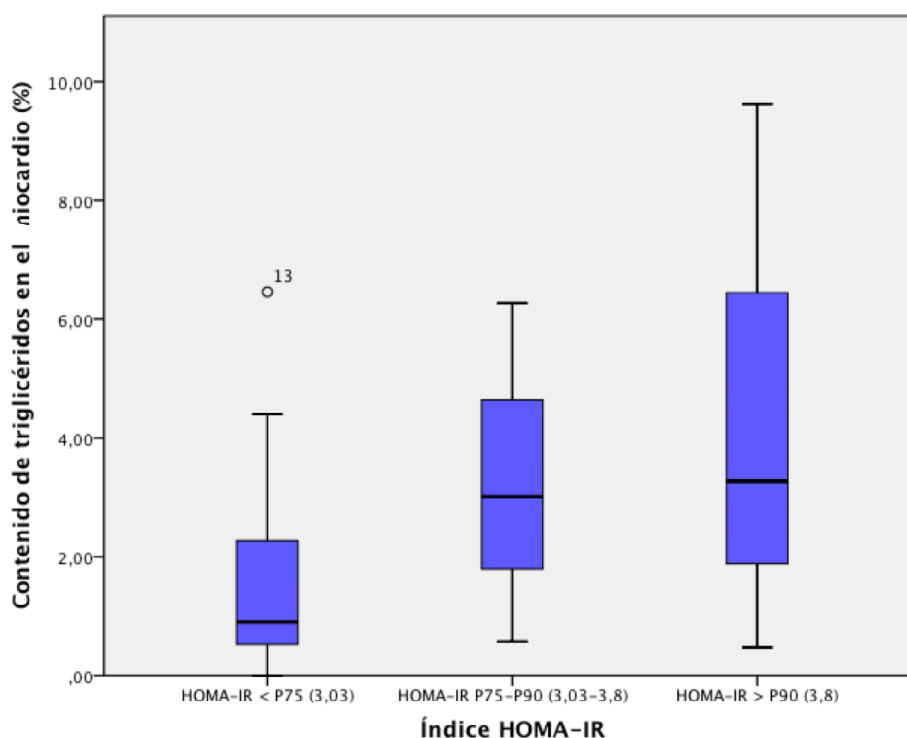


Gráfico 2. Diagrama de cajas que muestra la distribución del contenido de triglicéridos en el miocardio (%) en los grupos determinados por los percentiles del Índice de HOMA (Homeostasis Model Assessment for Insulin resistance).

Asociación entre el contenido de triglicéridos en el miocardio y disfunción diastólica de VI.

No se observó relación entre el contenido de triglicéridos en el miocardio y los niveles plasmáticos de triglicéridos ($r=0,12$, $p=0,62$). Para el total de pacientes, se objetivó que el TGM fue significativamente mayor en aquellos que presentaban en el estudio ecocardiográfico cualquier grado de disfunción diastólica ($p=0,025$) (gráfico 3).

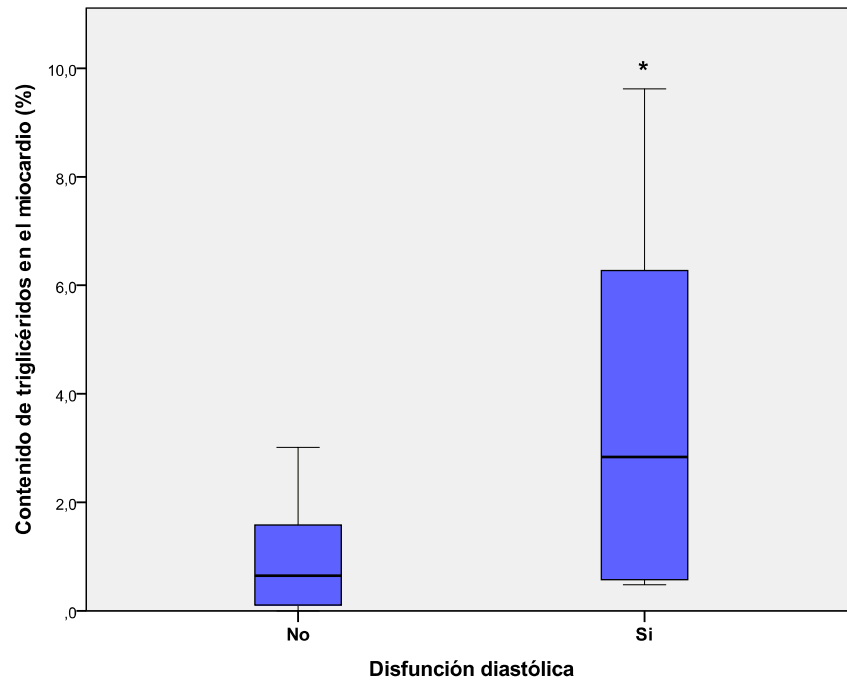


Gráfico 3. Diagrama de cajas que muestra la distribución del contenido de triglicéridos en el miocardio (%) en los grupos con y sin disfunción diastólica (*p=0,025).

Se valoró la relación entre los distintos parámetros de función diastólica estudiados y el contenido de triglicéridos en el miocardio y se obtuvo una correlación significativa con el cociente E/A ($r=-0,47$; $p=0,038$) (gráfico 4).

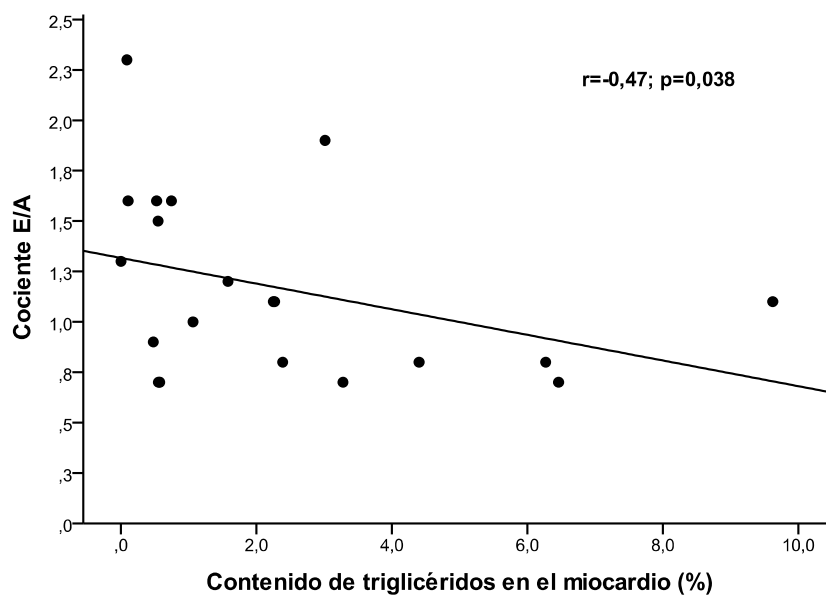


Gráfico 4. Correlación entre el contenido de triglicéridos en el miocardio y el Cociente E/A.

Marcadores inflamatorios y resistencia a la insulina.

Se analizaron los marcadores inflamatorios (Tabla 3) en ambos grupos y se demostró una mediana inferior de adiponectina y una PCRu mayor en el de sujetos con RI sin alcanzar significación.

Tabla 3. Marcadores inflamatorios				
	Total N= 26	Pacientes sin RI (n=17)	Pacientes con RI (n=9)	p
Adiponectina (mcg/ml)	11,6 (8,1-17,8)	13,2 (9,2-18,0)	9,0 (6,7-12,2)	0,10
Interleukina-6 (pg/ml)	1,9 (1,5-2,0)	1,87 (1,3-2,0)	2,0 (1,5-2,0)	0,28
PCR ultrasensible (mg/L)	1,2 (0,8-3,1)	1,0 (0,8-2,6)	2,1 (1,2-8,5)	0,056
BNP (pg/ml)	21,5 (13,0-39,0)	24,0 (14,0-49,0)	18,0 (11,0-27,0)	0,26

Tabla 3. Marcadores inflamatorios. Media y desviación estandar (DE); Mediana y rango intercuartílico 25-75. PCR: Proteína C reactiva ultrasensible. BNP: Péptido Natriurético Cerebral.

Relación entre el contenido de triglicéridos en el miocardio e índices antropométricos.

Las medias de los distintos índices antropométricos fueron: índice de masa corporal (IMC) 30,8 Kg/m² (DE:2,8); perímetro abdominal (PAb) 100,5cm (DE:8,5); índice cintura-cadera (ICC) 0,90 cm (DE:0,09); índice cintura-altura (ICA) 0,62 cm [0,58-0,64]. (Tabla 1) El ICA se correlacionó significativamente con el TGM ($r=0,56$ $p=0,014$), (gráfico 5). Con el resto de índices los resultados fueron: IMC ($r=0,15$; $p=0,52$); PAb ($r=0,081$; $p=0,73$) e ICC ($r=0,073$; $p=0,73$).

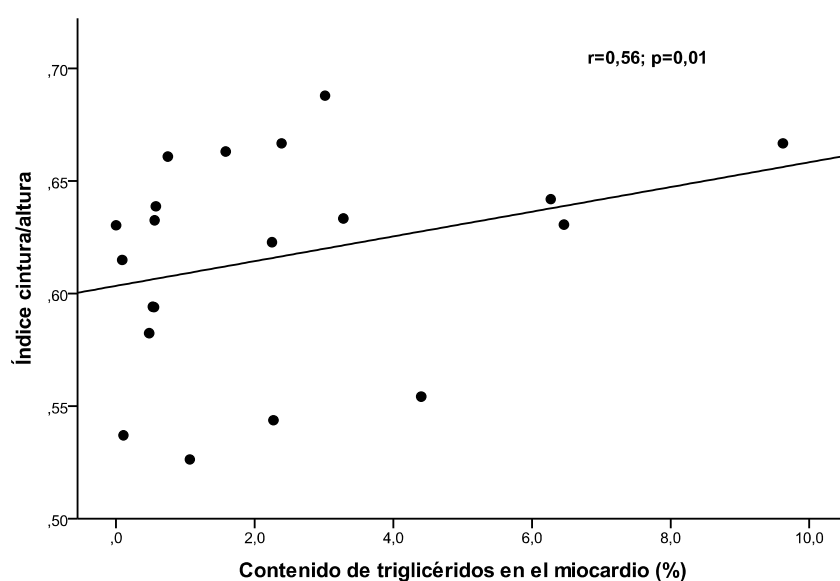


Gráfico 5. Correlación entre el contenido de triglicéridos en el miocardio y el índice cintura-altura (ICA).

7. DISCUSIÓN

Aunque ha habido significativos avances terapéuticos, la IC permanece como una fuente destacada de morbilidad y mortalidad.^{1,2} Los resultados de distintos trabajos epidemiológicos muestran un incremento global de su prevalencia en los últimos 10-20 años.³⁻⁵ Es conocido que un porcentaje elevado de los pacientes que presentan IC tienen una fracción de eyección ventricular izquierda normal (disfunción diastólica) una condición que a menudo no es diagnosticada en la práctica clínica. Se ha comunicado una prevalencia en torno al 6% de disfunción diastólica ventricular izquierda asintomática⁸ Tanto la disfunción diastólica ligera como la moderada o severa, han demostrado ser predictoras de mortalidad por cualquier causa.⁹

Estudios clínicos han identificado a la DM como un poderoso factor de riesgo independiente para el desarrollo y el pronóstico de la IC.⁶⁷ El desarreglo metabólico sistémico que existe en la DM, puede conducir a una maladaptación del corazón.⁵³ Hace 30 años Rubler et al. acuñaron el término miocardiopatía diabética para denominar a la afectación de la estructura y función cardíaca, en ausencia de HTA y enfermedad coronaria, que se observaba en pacientes con DM.¹⁸ La disfunción diastólica es la manifestación más temprana de la misma y se ha asociado con el incremento de los niveles de ácidos grasos libres (los pacientes con RI de nuestro estudio muestran niveles plasmáticos significativamente superiores de ácidos grasos libres) y el empeoramiento del control glucémico.¹⁹ Estudios epidemiológicos indican que los cambios estructurales en el ventrículo izquierdo pueden ser demostrados antes del inicio de la diabetes clínica.^{20,21} Probablemente, el proceso de la miocardiopatía diabética es multifactorial, y en el intervienen además del trastorno metabólico, cambios en los componentes de la matriz extracelular, enfermedad de pequeño vaso, la disfunción autonómica y la insulinoresistencia. Ésta, se ha objetivado que puede preceder a la DM una década o más.⁶⁸ Por tanto, se plantea la hipótesis de que la RI, como componente del metabolismo diabético, tenga un efecto perjudicial sobre el miocardio y que incluso en ausencia de diabetes, pueda ser un factor que contribuya a remodelado del ventrículo izquierdo y al desarrollo de miocardiopatía no isquémica, con disfunción diastólica y/o sistólica.^{16,22}

En este estudio hemos observado una presencia de DDVI en el grupo de RI de un 55,6%, Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, probablemente por muestra todavía pequeña, nuestros pacientes con RI presentan unos parámetros ecocardiográficos que indican más afectación de la función diastólica: menor pico de llenado protodiastólico y mayor telediastólico mitral y E' media menor, que los que no tienen resistencia insulínica.

Rijzewijk et al,⁶⁶ en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2 no complicada en el que la mayoría presentaban RI, hallaron mediante análisis de la función diastólica con resonancia magnética una asociación con DDVI. Estos resultados confirman y amplían datos previos presentados por McGavock et al.⁶⁸ obtenidos tras analizar cuatro grupos de voluntarios con distintos grados de RI. Estos trabajos, sin embargo, muestran una limitación en la técnica empleada para evaluar la disfunción diastólica. Ésta es un parámetro difícil de cuantificar clínicamente y es controvertido que la RM sea el método adecuado para su valoración.

La caracterización de la función diastólica con ecocardiografía es más rigurosa y accesible.⁷¹⁻⁷³ Sin embargo, en algunos estudios, los criterios utilizados para definir DDVI son muy variables y con frecuencia no se tiene en cuenta las recomendaciones de las guías para establecer el diagnóstico⁷². Recientemente, Dinh et al. han estudiado a 208 pacientes con fracción de eyección normal, de los que 38 (18%) fueron diagnosticados de RI. La prevalencia de DDVI diagnosticada con ecocardiografía fue del 92% en sujetos con RI vs. 72% en los pacientes sin RI (n=113), respectivamente (p=0.013). La asociación de la RI con disfunción diastólica fue independiente de la presencia de DM. La mayor prevalencia respecto a nuestros resultados, puede explicarse por las características de la población estudiada en la que incluimos individuos con edad inferior a 65 años, no hipertensos y sin cardiopatía para minimizar en lo posible factores de confusión sobre los parámetros de función diastólica.

Estos hallazgos, extienden los de estudios previos que revelaron una asociación entre intolerancia a la glucosa y DDVI y están en línea con otros trabajos que evaluaron la relación entre DM y prediabetes y DDVI.⁷⁵

Uno de los mecanismos propuestos para el desarrollo de miocardiopatía en pacientes con RI se basa en la alteración del metabolismo lipídico. El contenido

miocárdico de triglicéridos podría ser un biomarcador predictor de desarrollo de disfunción cardíaca en estos sujetos. Algunos autores plantean la hipótesis que la acumulación de triglicéridos puede ser, simplemente, un marcador de desarreglo metabólico.⁷⁶ Otros, afirman, sin embargo, que el exceso de ácidos grasos da lugar a una producción aumentada tanto de triglicéridos como de mediadores tóxicos en el miocardio y, en última instancia, al desarrollo de disfunción cardíaca.

Aunque este concepto de corazón graso ha sido estudiado en animales, sus hallazgos no han sido suficientemente trasladados a la patología humana. Los estudios en humanos son limitados por el desafío técnico de obtener medidas adecuadas de lípidos “in vivo”. Uno de los pocos estudios publicados que demostró acúmulo de lípidos por histología empleó corazones explantados de trasplantados cardíacos.⁷⁷ En la actualidad, puede ser cuantificado con el empleo de ERM. Esta técnica, distingue entre los depósitos de triglicéridos en células de tejido adiposo (grasa rodeada por la grasa) y gotitas de triglicéridos almacenadas en el citosol de células parenquimales (grasa rodeada por citosol).⁵⁷ Utiliza los mismos principios que la imagen de RNM para marcar moléculas sobre la base de las propiedades electromagnéticas de los protones contenidos en la grasa y el agua y permite la separación espectral en función del microentorno.

La técnica ha sido validada para la realización de estudios transversales y de intervención. Así, se han correlacionado adecuadamente los resultados obtenidos con los hallados mediante la determinación bioquímica directa en estudios “ex vivo” e “in vivo” en roedores. Además en sujetos sanos los niveles de triglicéridos miocárdico medidos mediante ERM fueron altamente reproducibles durante horas, días y meses lo que sugiere que el método podría servir como una herramienta de investigación en estudios de intervención prospectivos.⁷⁸ Se ha observado que la acumulación miocárdica de triglicéridos puede ocurrir en humanos con RI incluso antes de que aparezcan síntomas de IC.⁵⁸

En el ya referido estudio de Rijzewijk et al,⁶⁶ con la utilización de esta técnica se demostró que el contenido de triglicéridos en el miocardio es significativamente mayor en pacientes con diabetes tipo 2 no complicada. McGavock et al.⁶⁸ estudiaron cuatro grupos de voluntarios con distintos grados de RI: sujetos con peso normal, con sobrepeso u obesos, prediabéticos y pacientes con diabetes tipo 2. El contenido de triglicéridos en el miocardio medido con ERM fue

significativamente mayor en los pacientes con diabetes y prediabetes. Además, estos grupos presentaron alteración disfunción diastólica, si bien, debido a la heterogeneidad de la población, no pudo demostrarse una asociación directa con el contenido de triglicéridos.

Obtuvimos un porcentaje de triglicéridos intramiocárdico superior en los pacientes con RI que se incrementaba con el grado de severidad de la misma, aunque sin alcanzar significación. Las cifras globales fueron superiores a la de los estudios referidos posiblemente por la inclusión de mujeres en nuestra población. Existen efectos documentados de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico y diferencias entre los sexos en lo relativo a la expresión de algunos transportadores/receptores de superficie celular de los ácidos grasos que pueden influir sobre el TGM debido a la fluctuación del metabolismo lipídico en las mujeres.⁶⁸

Uno de los aspectos objeto de análisis es la relación entre el acúmulo de triglicéridos en el corazón y los niveles en suero. Un estudio reciente sugiere que el contenido miocárdico de triglicéridos se correlaciona con los plasmáticos.⁷⁹ McGavock et al.⁶⁸, sin embargo, en un trabajo con más pacientes, riguroso y fiable no demostraron esta correlación ni tampoco con la edad y el IMC.

Nuestros resultados tampoco han mostrado una correlación en la población total. Sí que la hemos obtenido entre un parámetro de disfunción diastólica (cociente E/A) y el contenido intramiocárdico de triglicéridos ($r=-0,47$; $p=0,038$). Estos resultados son consistentes con los de otros trabajos publicados, con poblaciones y método para detectar la disfunción diastólica diferentes.⁶⁸ Aunque por el diseño de nuestro estudio, este hallazgo no implica causalidad, sí que sugiere que la acumulación miocárdica de triglicéridos es, al menos, un marcador precoz de disfunción cardíaca en pacientes con RI.

La RI es probablemente la explicación para algunos pero no todos los mecanismos que la relacionan con el desarrollo de miocardiopatía. De hecho, hay datos que sugieren que la RI puede ser el resultado de una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y una relativa disminución de citoquinas antiinflamatorias por el tejido adiposo.

Proteínas segregadas por los adipositos tienen propiedades pro y anti-inflamatorias y están correlacionadas con las concentraciones plasmáticas de

citoquinas. Por tanto, las adipoquinas constituyen un objetivo atractivo para investigaciones sobre los mecanismos que relacionan la RI y la IC.

De los marcadores de inflamación estudiados (IL-6, PCRu, adiponectina), la PCRu mostró niveles superiores, en el límite de la significación, en el grupo con RI. El papel de la adiponectina en la patofisiología de la enfermedad cardiovascular es complejo, habiéndose descrito que bajas concentraciones de la misma están asociadas con un riesgo aumentado de IC en sujetos sanos. No obstante, su papel permanece sin aclarar. Los distintos valores de adiponectina obtenidos, aunque no significativos, están en consonancia con los referidos en otros estudios en los que se ha comprobado que en situaciones de RI, sus niveles se encuentran descendidos. Ésta relación inversa sugiere que una de sus acciones sea mitigar los efectos adversos de los mediadores de inflamación circulantes.^{40,43,80,81}

Cuando analizamos los distintos índices de adiposidad central, hallamos una correlación significativa ($r=0,56$, $p=0,01$) entre el ICA y el contenido de triglicéridos en el miocardio. Estudios previos han mostrado que la RI y las concentraciones de adipoquinas se relacionan significativamente con distintos índices antropométricos de adiposidad.⁴¹ Esto no es sorprendente ya que reflejan diferentes aspectos de la distribución de la grasa en los tejidos. Un reciente metaanálisis realizado para comparar estos índices demostró la superioridad de las medidas de obesidad central, especialmente el ICA, sobre el IMC, para la detección de riesgo cardiovascular.⁴²

8. Limitaciones:

El estudio presenta algunas limitaciones. La muestra es todavía reducida (el cálculo del tamaño muestral determina una población de aproximadamente 100 pacientes), para extraer conclusiones. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento están en la línea de lo publicado en pacientes con un perfil parecido. Los criterios de inclusión que hemos establecido hacen más homogénea la población. El estudio de la función diastólica es difícil, por ello, empleamos para el mismo la ecocardiografía que es la técnica más validada y accesible y nos basamos en las recomendaciones de las guías actuales con la recogida de todos los parámetros que permiten su valoración. La determinación del contenido intramiocárdico de triglicéridos presenta menos dispersión si se utiliza eco-

navegador para minimizar los movimientos respiratorios durante la cuantificación con espectroscopia por resonancia magnética. No obstante, esto prolonga considerablemente el tiempo de la exploración lo que dificulta su empleo en un hospital con actividad asistencial. Dado que a todos nuestros pacientes se les realiza la prueba en las mismas condiciones, es esperable que los resultados no se vean influidos en los dos grupos. Por otra parte, no es un objetivo del estudio establecer un valor determinado del contenido de triglicéridos en el corazón.

9. CONCLUSIONES

Los datos obtenidos nos permiten concluir:

- Se observó la presencia de disfunción diastólica en un 55,6% de los pacientes con resistencia a la insulina.
- El perfil lipídico de los sujetos con resistencia a la insulina muestra diferencias significativas: HDL colesterol menor y cifras de ácidos grasos libres mayores.
- Los pacientes en los que detectamos algún grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, presentan un mayor contenido de triglicéridos intramiocárdico cuantificado con espectroscopia con resonancia magnética.
- Existe una correlación significativa entre el contenido de triglicéridos en el miocardio y el cociente E/A de evaluación de función diastólica.
- Los niveles plasmáticos de triglicéridos, no se correlacionan con el cuantificado en el miocardio.
- El contenido miocárdico de triglicéridos se correlaciona significativamente con el índice cintura altura.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5:167–173.
2. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in africa. *Circulation.* 2005;112:3577–3583.
3. McDonald K. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca: un reflejo de lo bueno y lo malo de la asistencia cardiovascular moderna. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1010-2.
4. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in an a 10 year period. *Arch Intern Med.* 1999;159:15-7.
5. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. Trends in heart failure incidence and survival in a community population. *JAMA.* 2004;292:344-50.
6. Anguita Sánchez MP, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
7. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of Heart Failure: a scientific statement from the American Heart Association councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing and High Blood Pressure; Quality of care and outcomes research interdisciplinary working groups and functional genomics and Translational Biological Interdisciplinary Working Groups. *Circulation.* 2008;117:2544-65.
8. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet.* 1997;350:829-33.
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194-202.
10. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–62.

11. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989;10:647–56.
12. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A–13A.
13. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29 –34.
14. Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2054–60.
15. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart study. *Circulation* 2003;107:1486 –91.
16. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334 – 41.
17. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527–32.
18. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595– 602.
19. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33–9.
20. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101:2271-2276.
21. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects. Hypertension Genetic Epidemiology Network (Hyper-GEN) study. *Circulation*. 2001;103:102-107.
22. Witteles RM, Tang WH, Jamali AH, et al.: Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy: a possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:78–81.

23. Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clín (Barc)*. 2002;119:458-63.
24. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005;18:731-7.
25. Shah A, Shannon RP. Insulin resistance in dilated cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 6:S50-7.
26. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-6.
27. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H1489-506.
28. Opie L. *The Heart: Physiology and Metabolism*. New York, NY: Raven Press, 1991.
29. Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. *Endocrinology* 2003;144:3483-90.
30. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002;106:606-12.
31. Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:271-7.
32. Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH, Taegtmeyer H. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001;104:2923-31.
33. Razeghi P, Young ME, Cockrill TC, Frazier OH, Taegtmeyer H. Downregulation of myocardial myocyte enhancer factor 2C and myocyte enhancer factor 2C-regulated gene expression in diabetic patients with nonischemic heart failure. *Circulation* 2002;106:407-11.

34. How OJ, Aasum E, Severson DL, Chan WY, Essop MF, Larsen TS. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice. *Diabetes* 2006;55:466–73.
35. Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001;103:1734–1739.
36. Dutka DP, Pitt M, Pagano D, et al. Myocardial glucose transport and utilization in patients with type 2 diabetes mellitus, left ventricular dysfunction, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2225–31.
37. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 2006;114:2130–7.
38. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res* 2005;96:225–33.
39. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 2005;146:5341–9.
40. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB, et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure: the Framingham Offspring study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:754–62.
41. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–2282.
42. Lee CMY, Huxley RR, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008; (61): 646-653.
43. Ingelsson E. Associations of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes to Heart Failure: Epidemiology, Potential Mechanisms, and Clinical Perspectives. *Current Cardiovascular Risk Reports* 2008; 2:60-65.

44. Boudina S, Abel D. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation*. 2007;115:3213-3223.
45. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JAC. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775–83.
46. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, et al.: Prognostic importance of insulin-mediated glucose uptake in aged patients with congestive heart failure secondary to mitral and/or aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1999, 83:1338–1344.
47. Witteles RM and Fowler MB. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51;93-102.
48. Arnlov J, Lind L, Zethelius B, et al. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up. *Am Heart J* 2001;142:720–4.
49. Sharma S, Guthrie PH, Chan SS, et al. Glucose phosphorylation is required for insulin-dependent mTOR signalling in the heart. *Cardiovasc res*. 2007; 76: 71-80.
50. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004;140:700–8.
51. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodelling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431–7.
52. Galderisi M. Diastolic Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. Evaluation by Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1548 – 51.
53. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368 –75.

54. ALZadjali MA, Godfrey V, Khan F, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:747–53.
55. Aneja A, Wilson Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 748-757.
56. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, Sartoni-D'Ambrosia G, Arbique D, Vongpatanasin W, Unger R, Victor RG. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417–423.
57. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Stein DT, McGarry JD. Bulk magnetic susceptibility effects on the assessment of intra- and extramyocellular lipids in vivo. *Magn Reson Med*. 2002;47:607– 610.
58. Lingvay I, Raskin P, Szczepaniak LS. *Nature Reviews/ Cardiology*. 2009; Volume 6: 268 -269.
59. JF Ascaso, P. Romero, JT Real, A. Priego, C. Valdecabres, R. Carmena. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-533.
60. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994;69:212-224.
61. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl.1):S62-S69.
62. 2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2007;6:1105-1187.
63. Hernández A, Riera C, Solá E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003;121: 204-208.

64. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
65. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107-133.
66. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JWA, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52, 1793–1799.
67. Van der Meer RW, Doornbos J, Kozerke S, Schärn M, Bax JJ, Hammer S, Smit JWA, Romijn JA, Diamant M, Rijzewijk LJ, de Roos A, Lamb HJ. Metabolic imaging of myocardial triglyceride content: reproducibility of ¹H MR Spectroscopy with respiratory navigator gating in volunteers. *Radiology* 2007;245:251-257.
68. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116: 1170–1175.
69. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612-616.
70. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes*, 2004; 53:1782-1789.
71. Andersen NH, Poulsen SH. Evaluation of the longitudinal contraction of the left ventricle in normal subjects by Doppler tissue tracking and strain rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 716–723.
72. Zabalgaitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 87: 320–323.

73. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611–617.
74. Paulus WJ, van, Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth!. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:526-537.
75. Dinh W, Lankisch M, Werner N, Scheyer D, Shceffold T, Kramer F, Klein RM, Coll Barroso M, Füh R. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2010 9:63.
76. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H1489–H1506.
77. Ruberg FL. Myocardial Lipid Accumulation in the Diabetic Heart. *Circulation* 2007;116:1110-1112.
78. Reingold JS, McGavock JM, Kaka S, Tillery T, Victor RG, Szczepaniak LS. Determination of triglyceride in the human myocardium by magnetic resonance spectroscopy: reproducibility and sensitivity of the method. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:E935–E939.
79. Kankaanpää M, Lehto HR, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4689–4695.
80. Arti Shah, Nehal Mehta and Muredach P. Reilly. Adipose Inflammation, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32; 638
81. P.S. Jellinger. Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Clinical Cornerstone*. 2007;8[Suppl 7]:S30–S42.