

Tejido adiposo epicárdico: su relación con enfermedades cardiovasculares

Teresa Guadalupe Yañez Rivera¹, Jorge Luis Ble Castillo², Manuel Alfonso Baños García³
Manuel Eduardo Torres Hernández⁴, Carlos García Vázquez⁵

Resumen

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, sin embargo, el riesgo depende significativamente de la distribución del tejido adiposo en el cuerpo. Evidencia reciente indica que cada depósito de grasa visceral es anatómica y funcionalmente diferente. Dada la proximidad al órgano, cada depósito de tejido adiposo visceral ejerce una modulación local más que un efecto sistémico. Debido a su peculiar localización y sus propiedades biomoleculares, el tejido adiposo epicárdico, se ha abierto campo como causante de arteriosclerosis. Este tejido puede ser medido con técnicas de imagen y está clínicamente relacionado con la masa del ventrículo izquierdo, la enfermedad arterial coronaria y el síndrome metabólico. Por tanto, la medición de la grasa epicárdica puede tener un papel en la estratificación del riesgo cardiometabólico y servir como blanco terapéutico.

Palabras clave: Tejido adiposo epicárdico; grasa epicárdica; obesidad; arteriosclerosis; síndrome metabólico.

Summary

Obesity increases the risk of development cardiovascular disease; however, this risk significantly depends on adipose tissue distribution in the body. Recent evidence suggests that each visceral fat deposit is anatomically and functionally different. Due to proximity to the organ, each visceral fat deposit exerts a local modulation rather than a systemic effect. Because of its unique location and biomolecular properties, the epicardial adipose tissue has been considered to play a causative role in atherosclerosis. Epicardial adipose tissue may be measured with imaging techniques and is clinically related to left ventricular mass, coronary artery disease, and metabolic syndrome. Therefore, epicardial fat measurement may play a role in stratification of cardiometabolic risk and may serve as a therapeutic target.

Key words: Epicardial adipose tissue, epicardial fat, obesity, atherosclerosis, metabolic syndrome.

(1) Médico Especialista en Cardiología, con Subespecialidad en Ecocardiografía. adscrito al IMSS No. 46, Villahermosa, Tabasco.

(2) Doctor en Investigación en Medicina. Profesor Investigador DACS-UJAT

(3) Médico Especialista en Cardiología, con Subespecialidad en Cardiología-intervencionista. Profesor Investigador DACS-UJAT.

(4) Médico Especialista en Cardiología, con Subespecialidad en Cardiología-intervencionista. adscrito a Hospital de Alta especialidad "Dr. Juan Graham Casasus".

(5) Pasante en Medicina, DACS-UJAT.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido: 16 de septiembre de 2013 Fecha de aceptación: 21 de octubre de 2013

Dirección para recibir correspondencia:

Dra. Teresa Guadalupe Yañez Rivera, Instituto Mexicano del Seguro Social. Av. Universidad S/N colonia Casa Blanca.
Villahermosa Tabasco, México.
e-mail: teresayanezr@yahoo.com.mx

Introducción

La obesidad se asocia con enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas¹ y este riesgo depende de la distribución del tejido adiposo en el cuerpo. El aumento del tejido adiposo visceral (TAV) conlleva no solo un mayor tamaño del adipocito, sino también una mayor expresión de adipocitocinas proinflamatorias y una reducción de adipocitocinas anti inflamatorias como la adiponectina y adrenomodulina, las cuales se han vinculado en la formación de la placa aterosclerosa.² Es por esto que en los últimos años el interés científico se ha enfocado en cuantificar el TAV a través de estudios de imagen debido a que permite una mejor estratificación del riesgo cardiometabólico.

Recientemente se ha considerado que el tejido adiposo epicárdico (TAE) debido a su íntima relación con el miocardio y las arterias coronarias puede participar en la enfermedad coronaria aterosclerosa.³ El objetivo de este artículo fue realizar una revisión de las características morfológicas, bioquímicas y su papel actual en la clínica que convierten al tejido adiposo epicárdico en una herramienta para la evaluación integral del riesgo cardiovascular.

Se realizó una búsqueda en base de datos electrónicas (Cochrane, Medline, Pubmed, Elsevier, Springerlink, Ovid) en los últimos cinco años. Las palabras clave fueron tejido adiposo epicárdico, grasa epicárdica, EAT (epicardial adipose tissue), enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis, enfermedad coronaria aterosclerosa y cardiopatía isquémica.

Características morfológicas del tejido adiposo epicárdico.

La grasa epicárdica es la verdadera grasa visceral del corazón, que evoluciona del tejido adiposo pardo durante la embriogénesis⁴ y en la edad adulta tiende a ubicarse en los surcos auriculoventricular e interventricular, extendiéndose hacia el ápex, focos menores de grasa se encuentran localizados a lo largo de la pared libre de las aurículas (Figura 1).

Dado que el TAE se incrementa durante la vida y en condiciones patológicas, como la obesidad, éste puede cubrir los espacios entre los ventrículos y en ocasiones recubrir por completo la superficie epicárdica.⁵

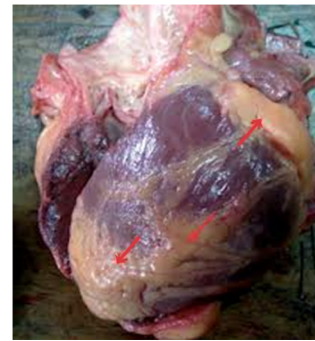


Figura 1 Corazón de un paciente masculino de 58 años, obeso, diabético e hipertenso. Nótese (señalado con flechas) el gran espesor y la distribución del tejido adiposo epicárdico.

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 (Figura 2) e inclusive de los vasos coronarios, por lo cual ambos tejidos comparten la misma microcirculación, lo cual implica que hay una interacción importante entre estas estructuras.³

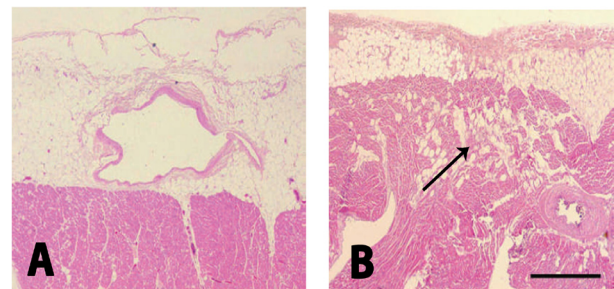


Figura 2 Apariencia microscópica de grasa epicárdica. (A) apariencia microscópica de la capa epicárdica en el ventrículo izquierdo. (B) apariencia microscópica de la capa epicárdica en el ventrículo derecho. La flecha muestra los islotes de adipocitos maduros. Los adipocitos maduros son más frecuentes en el lado derecho que en el izquierdo y puede ser vistos dentro del miocardio subepicárdico. Escala de barra: 1 mm.

Histológicamente el TAE está compuesto por adipocitos, tejidos nerviosos y ganglionar, así como células inflamatorias, estromales e inmunológicas. Los adipocitos del TAE son de menor tamaño que los adipocitos subcutáneos y los de otros depósitos de TAV, siendo el tamaño un determinante de particular importancia en la expresión de adipocitocinas en el TAE.⁶

Es necesario mencionar que existe otro depósito de grasa localizado a nivel cardiaco, es el tejido adiposo

pericárdico (TAP), el cual a diferencia del TAE se localiza fuera del pericardio visceral y sobre la superficie externa del pericardio parietal. El origen embriológico y su irrigación son distintos en ambos tejidos. Es debido a estas diferencias que el TAE constituye el verdadero depósito de grasa visceral del corazón.⁷

Características bioquímicas del tejido adiposo epicárdico.

El TAE tiene una serie de propiedades bioquímicas que lo diferencian de otros depósitos de grasa visceral. Entre ellas destacan su elevada tasa de captación y liberación de ácidos grasos libres, lo cual resulta de particular importancia ya que el miocardio usa y metaboliza ácidos grasos mediante el proceso de oxidación, siendo este el responsable del 50-70% de la energía del músculo cardíaco.⁸ Además, el TAE expresa proteína fijadora de ácidos grasos tipo 4, la cual pudiera participar en el transporte de ácidos grasos desde el TAE hasta el miocardio.⁹ En sujetos con síndrome metabólico existe un incremento en la expresión de esta proteína y de igual forma se ha demostrado clínicamente que el aumento del TAE se relaciona con un mayor contenido lipídico intramiocárdico, lo cual condiciona a esteatosis cardíaca y finalmente a pérdida de función del miocardiocito.¹⁰ De hecho, la sobrecarga de ácidos grasos en el corazón provoca hiperactivación de la oxidación, que conlleva a una excesiva formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species), resultando en la modulación de la ATPasa del retículo sarcoplásmico, el cual es un contribuyente temprano en la disfunción diastólica del miocardio con resistencia a la insulina.¹¹ Estos hallazgos permiten sugerir que el TAE, en condiciones fisiológicas, actúa como un buffer que protege al corazón contra la lipotoxicidad y, además, provee al miocardio de los lípidos necesarios para la obtención de energía mediante la oxidación de ácidos grasos. En condiciones patológicas, como en el caso del síndrome metabólico, ocurre una dis-función del TAE que conlleva a una pérdida de su efecto cardioprotector.¹²

Tejido adiposo epicárdico como órgano endocrino

El TAE es un órgano metabólicamente activo, capaz de secretar una serie de citocinas denominadas en conjunto adipocitocinas capaces de modular sustancialmente la morfología y función cardiovascular. En condiciones patológicas como la obesidad y la diabetes mellitus, este tejido es capaz de liberar a la circulación moléculas proinflamatorias y proaterogénicas como factor de necrosis tumoral alfa, proteína-1 monocito quimioatrayente, factor de crecimiento

nervioso, visfatina, resistina, omentina, interleucinas 1 y 6, leptina, inhibidor-1 activador del plaminógeno y angiotensinógeno.³³ Por otra parte este tejido en condiciones fisiológicas es capaz de sintetizar y secretar citocinas con propiedades anti inflamatorias y antiaterogénicas como la adiponectina y adrenomodulina, relacionándose en diversos estudios con un menor riesgo de infarto agudo al miocardio. Sin embargo es todavía desconocido que puede influir en este equilibrio entre los efectos dañinos y posibles protectores.⁶

Se han propuesto dos mecanismos a través de los cuales las adipocitocinas secretadas en el TAE pueden llegar e interactuar con la placa aterosclerosa: 1) A través de liberación paracrina de citocinas de la grasa epicárdica periadventicia atravesando las paredes de las coronarias por difusión de afuera hacia adentro e interactuando con células en cada una de sus capas. 2) Liberación vasocrina, las adipocinas pueden ser liberadas del tejido epicárdico directamente dentro de los *vasa vasorum* y ser transportados hacia dentro de la pared arterial y de esta manera interactuar con las placas aterosclerosas¹⁴ (Figura 3).

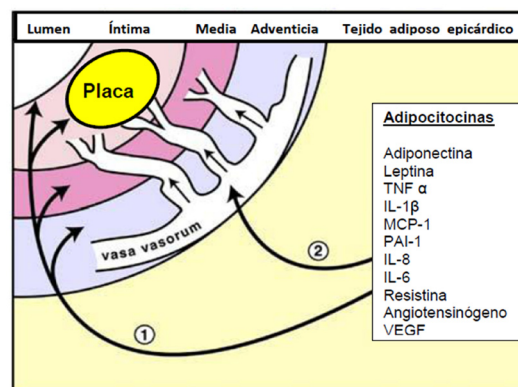


Figura 3 Mecanismos hipotéticos por medio de los cuales las adipocitocinas producidas en la grasa epicárdica podrían desempeñar un papel en la aterogénesis coronaria. Ruta 1: señalización paracrina; Ruta 2: señalización vasocrina.

Aunque la grasa epicárdica es una fuente de moléculas bioactivas, no está claro si esta actividad está simple y directamente relacionada a la acumulación de grasa, particularmente expresada como el grosor de la grasa. Se ha propuesto un mecanismo dependiente de la masa expresado en espesor de grasa epicárdica, como determinante del equilibrio entre factores protectores y dañinos de la grasa epicárdica.

Aspectos clínicos del tejido adiposo epicárdico

Evaluación de la grasa epicárdica por estudios de Imagen

El grosor de la grasa epicárdica puede ser visualizado y medido con ecocardiografía transtorácica bidimensional (2D) estándar, usando para ello equipos disponibles comercialmente tal y como fue propuesto y validado por Lacobellis et al.¹⁵ 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.¹⁶ Ecocardiográficamente, el TAE se identifica como el espacio entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio. Este espesor es medido perpendicularmente sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole en 3 ciclos cardíacos, obteniéndose un promedio y este se considerará el grosor de la TAE (Figura 4).

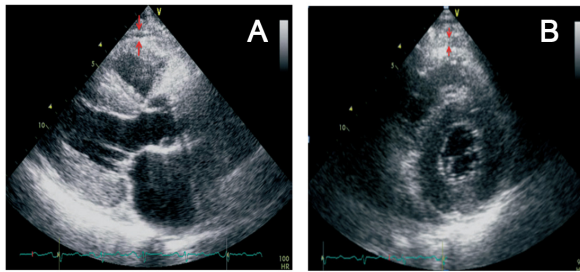


Figura 4 Medición ecocardiográfica del espesor de la grasa epicárdica en un eje largo paraesternal (A) y eje corto (B). La grasa epicárdica se identifica como el espacio (entre las flechas) entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio.

La razón por la cual la grasa epicárdica debe ser medida al final de la sístole es que durante la diástole esta se comprime, dando lugar a medidas poco exactas. Los estudios poblacionales han demostrado poca variabilidad intraobservador e interobservador.¹⁷ Además, la medición ecocardiográfica del espesor del TAE es un método no invasivo, confiable, fácilmente reproducible y constituye una medida directa de la verdadera grasa visceral del corazón, que puede ser realizado de rutina en pacientes considerados de alto riesgo cardiometabólico sin ningún costo adicional, ya que no requiere preparación previa y se realiza en una vista ecocardiográfica paraesternal larga o paraesternal corta, utilizadas a menudo para evaluar otros parámetros cardiovasculares tradicionales. Indudablemente, la medición de la circunferencia abdominal es el marcador de grasa visceral más económico y accesible; sin embargo, este resulta poco sensible y específico para medir adiposidad visceral ya

que incluye adiposidad subcutánea, la cual no se asocia con riesgo cardiometabólico.¹⁸ A pesar de estas ventajas, la ecocardiografía puede no ser la técnica óptima para la cuantificación del TAE, dado que este método nos permite obtener medidas lineales en una localización simple y por ende no refleja el volumen del TAE, a diferencia de otros métodos de imágenes más sensibles y específicos como la tomografía computarizada multicorte (TCM) y la resonancia magnética (RM), las cuales son consideradas las pruebas de oro para la cuantificación del TAV en virtud de la exactitud en las medidas, la baja variabilidad y alta reproducibilidad de los resultados, teniendo pocas ventajas un método con respecto al otro.¹⁹

No se ha establecido aún un valor de límite superior normal para el grosor de la grasa epicárdica. El grosor de grasa epicárdica varía desde un mínimo de 1 mm a un máximo de casi 23 mm. El amplio rango del grosor de grasa epicárdica probablemente refleja la variación substancial en la distribución de grasa visceral abdominal y muy probablemente también se deba a diferencias étnicas.¹⁷

Tejido adiposo epicárdico y síndrome metabólico

El síndrome metabólico constituye un grupo de hallazgos clínicos y bioquímicos con un mecanismo patogénico común, que es el incremento de la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina.²⁰ Se ha demostrado una relación positiva entre el TAE y los componentes del síndrome metabólico, de hecho, el volumen de grasa epicárdica se incrementa gradualmente con el número de componentes del síndrome metabólico incluso cuando otros parámetros cardiometabólicos son considerados por separado, el TAE se asocia independientemente con la presión arterial, el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), la glucemia en ayuno y la resistencia a la insulina.²¹

Grasa epicárdica y cambios en la morfología cardíaca.

En los últimos años se ha estudiado la relación entre TAE y cambios en la morfología y función del corazón. Se ha demostrado una fuerte asociación entre hipertrofia del ventrículo izquierdo y espesor de TAE independientemente del grado de adiposidad general del individuo. Varios mecanismos pueden explicar esta asociación entre ellos: el TAE en cantidades excesivas constituye una carga para el corazón lo cual puede llevar a un remodelado cardíaco compensatorio, mayor contenido lipídico intramiocárdico dando lugar a lipotoxicidad provocando adaptaciones estructurales

y funcionales adversas incluyendo cardiomiopatía y a través del efecto local y sistémico de las adipocitocinas que sintetiza ya que algunas de ellas son capaces de inducir remodelado cardíaco.²²

Tejido adiposo epicárdico y su relación con enfermedad arterial coronaria.

La relación entre grasa epicárdica y aterosclerosis es de enorme interés. En la mayoría de los estudios clínicos el aumento del TAE se ha asociado con estenosis de las arterias coronarias. En el estudio llevado a cabo por Jeong et al.²³ en 203 pacientes con criterios angiográficos de enfermedad arterial coronaria se utilizó el score de Gensini para evaluar la extensión y el grado de severidad de la misma, encontrando que los pacientes con mayor espesor de grasa epicárdica medida por ecocardiografía (≥ 7.6 mm) presentaban un mayor score de Gensini ($p = 0.014$). Más aún, Yun et al.²⁴ evaluaron 153 pacientes quienes ingresaron para angiografía coronaria por dolor torácico, excluyendo del estudio aquellos con infarto agudo al miocardio previo, insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatías. A estos pacientes se les realizó la medición del TAE mediante ecocardiografía transtorácica, demostrando que los pacientes sin estenosis significativa presentaron un espesor de TAE de 1.76 ± 1.36 mm vs. 3.39 ± 1.64 mm en pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso y 4.12 ± 2.03 mm en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos ($p < 0.001$). Es conocido que los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 presentan un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria. En tal sentido, Wang et al.²⁵ compararon un total de 49 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y 78 controles no diabéticos.

Se determinó el volumen del TAE por tomografía computarizada, el score de Gensini y la calcificación de las arterias coronarias y se relacionaron con los criterios clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico, encontrando que los pacientes con diabetes de tipo 2 presentaron un mayor volumen de TAE en comparación con los controles no diabéticos (166.1 ± 60.6 cm³ vs. 123.4 ± 41.8 cm³, $p < 0.0001$). Además, el volumen del TAE se asoció con los componentes del síndrome metabólico y con mayor severidad de arteriosclerosis coronaria. Recientemente se realizaron dos estudios longitudinales^{26,27} en ellos, se midió el volumen del tejido adiposo intratorácico y epicárdico, encontrando que un incremento en el volumen de los mismos se asoció con una mayor incidencia de enfermedad arterial coronaria y con mayores eventos cardíacos adversos.

Se destaca el hallazgo reciente de que la relación entre el espesor del TAE y la enfermedad arterial coronaria es

independiente de la presencia o no de obesidad. De igual forma, los estudios in vivo han demostrado una fuerte asociación entre espesor íntima media carotídeo, como marcador de arteriosclerosis subclínica, y espesor de TAE medido por ecocardiografía. Es importante destacar que el volumen del TAE es un determinante independiente de la presencia de oclusión total de las arterias coronarias y por ende, debido a que la oclusión total de las coronarias causa inestabilidad de la placa, es posible que el TAE se asocie con mayor vulnerabilidad de la misma.

Esta hipótesis es reforzada por el hecho de que se ha demostrado un mayor volumen de grasa epicárdica en pacientes con placas no calcificadas comparado con pacientes con placas calcificadas, lo cual influye en el desarrollo del síndrome coronario agudo ya que las placas no calcificadas tienden a menudo a ser más vulnerables.²⁸ A pesar de lo contundente de estos estudios, permanece poco claro si el TAE tiene un papel causal en el desarrollo de arteriosclerosis coronaria ya que, por ejemplo, pacientes con lipodistrofia congénita generalizada desarrollan arteriosclerosis coronaria aún en ausencia de un exceso de adiposidad visceral, incluyendo el TAE; sin embargo, existen tanto en humanos como en animales variantes anatómicas denominadas puentes intramiocárdicos que consisten en arterias coronarias con un trayecto intramiocárdico no rodeado de tejido adiposo perivascular, los cuales se mantienen libres de arteriosclerosis, mientras que el segmento proximal al puente presenta arteriosclerosis abundante, mucho más cuando el puente es largo y grueso, posiblemente debido a factores hemodinámicos. Además, un metaanálisis reciente que incluyó 2,872 pacientes demostró que el espesor y el volumen del TAE es mayor en pacientes con enfermedad coronaria y aquellos pacientes en el tercil más alto del TAE estuvieron más propensos a presentar enfermedad arterial coronaria en comparación con aquellos en el tercil más bajo.²⁹

El creciente interés en el TAE no solo se limita a su importancia como marcador de riesgo cardiometabólico, sino también a su posible uso como blanco terapéutico. La pérdida de peso se asocia con una disminución sustancial de TAV, lo cual mejora el perfil metabólico de los pacientes obesos.³⁰ Sin embargo se requiere más evidencia para evaluar si la grasa epicárdica puede ser un camino rutinario para la valoración de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria en el marco clínico.

Conclusiones

A pesar de que la grasa epicárdica es conocida desde el siglo XXI, es recientemente cuando se ha comenzado a

prestar atención como una novedosa herramienta para la estratificación del riesgo cardiometabólico. Es mucho aún lo que desconoce acerca de este depósito de grasa visceral, cuyo estudio a futuro y comprensión permitirán determinar más profundamente su relación como agente causal de enfermedad cardiovascular.

Referencias

- Lopez-Jimenez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VrL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community*. *CHEST Journal*. 2004;125(4):1205-12.
- Iacobellis G, Barbaro G. The Double Role of Epicardial Adipose Tissue as Pro- and Anti-inflammatory Organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(EFirst):442-5.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
- Reiner L MA, Rodriguez FL. . Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol*. 1955;60:369-73.
- Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.
- Baker A, da Silva N, Quinn D, Harte A, Pagano D, Bonser R, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5(1):1.
- Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:625.
- Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *International journal of obesity*. 1990;14(12):1013-22.
- Vural B, Atalar F, Ciftci C, Demirkan A, Susleyici-Duman B, Gunay D, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2008 ;17(6):392-8.
- Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4689-95.
- Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(1):11-8.
- Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2011;43(12):1651-4.
- 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(20):2460-6.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *American Heart Journal*. 2007;153(6):907-17.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction. *Obesity Research*. 2003;11(2):304-10.
- Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current drug targets Cardiovascular & haematological disorders*. 2005;5(4):345-53.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-92.
- Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009;32(6):1068-75.
- Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):896-903.
- Iacobellis G SA. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2007;13:2180-4.

21. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6300-2.
22. Iacobellis G. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004;94(8):1084-7.
23. Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2007;71(4):536-9.
24. Yun KH, Rhee SJ, Yoo NJ, Oh SK, Kim NH, Jeong JW, et al. Relationship between the Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness and Serum Adiponectin in Patients with Angina. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2009;17(4):121-6.
25. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical endocrinology*. 2009;70(6):876-82.
26. Ding J, Hsu F-C, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;2009;90(3):499-504.
27. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(4):352-60.
28. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):150-4.
29. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coronary Artery Disease*. 2012;23(4):227-33.
30. Willens HJ, GMO, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am J Cardiol*. 2007;99:1242-5.