

Tejido adiposo epicárdico: ¿Un nuevo blanco terapéutico en obesidad?

Epicardic adipose tissue: ¿A new therapeutic target in obesity?

Marcos M. Lima-Martínez¹, Nathalie Balladares², Maracelly Mederico¹, José Carmelo Nuccio³

¹ Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida – Estado Mérida. Venezuela.

² Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

³ Centro de Investigaciones Cardiológicas. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida – Estado Mérida. Venezuela.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Dr. Marcos M. Lima-Martínez. Avenida Las Américas, Residencias Santa Bárbara, Torre 5, PB-D, Mérida – Estado Mérida. Venezuela.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com

Recibido: 20/06/2011

Aceptado: 20/08/2011

RESUMEN

La obesidad es una de las causas principales de las enfermedades metabólicas, y se asocia con un incremento e inflamación del tejido adiposo, incluyendo la grasa visceral localizada alrededor del corazón. La íntima relación anatómica entre el tejido adiposo epicárdico y el miocardio adyacente permite la interacción paracrina entre estas estructuras. Además, factores secretados desde la grasa epicárdica pueden directamente afectar la función del corazón y los vasos sanguíneos. La evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica puede ser una herramienta útil no solo para fines diagnósticos, sino también para intervenciones terapéuticas capaces de modular el tejido adiposo. En esta revisión, describiremos la anatomía, fisiología y métodos de evaluación de la grasa epicárdica no solo como herramienta diagnóstica, sino también como potencial blanco terapéutico en la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, tejido adiposo epicárdico, ecocardiografía.

ABSTRACT

Obesity is one of the main causes of metabolic diseases. It is associated with an expansion and inflammation of adipose tissue, including the visceral fat located around the heart. The close anatomical relationship between epicardial adipose tissue and the adjacent myocardium should readily allow local paracrine interactions between these tissues. Therefore, factors secreted from epicardial adipose tissue can directly affect the function of the heart and blood vessels. Echocardiographic assessment of epicardial fat may be a helpful tool not only for diagnostic purposes, but also for therapeutic interventions that can modulate the adipose tissue. In this review, we describe epicardial fat's anatomy, physiology, methods of assessment as a diagnostic tool and potential therapeutic target in obesity.

Key Words: Obesity, epicardial adipose tissue, echocardiography.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un proceso inflamatorio, y estudios epidemiológicos han establecido una fuerte asociación entre ésta y la morbimortalidad cardiovascular¹. Sin embargo, el riesgo cardiovascular depende significativamente del tipo y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo. De hecho, la evidencia sugiere que es el tejido adiposo visceral y no el tejido adiposo subcutáneo, el que pudiera jugar un papel protagónico en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares^{2,3}.

En los últimos años el interés clínico y científico se ha enfocado en el estudio de la grasa visceral intra-abdominal; sin embargo, otros depósitos de grasa visceral como el tejido adiposo epicárdico han sido estudiados recientemente, y son considerados no solo un importante índice de riesgo cardiometabólico para fines diagnósticos, sino también como un potencial blanco terapéutico en el paciente obeso⁴.

En este artículo revisaremos las características anatómicas, embriológicas y fisiológicas del tejido adiposo epicárdico que lo convierten en un excelente indicador de riesgo cardiometabólico, así como la posibilidad de su uso como blanco terapéutico en la obesidad.

Aspectos morfológicos del tejido adiposo epicárdico

El tejido adiposo epicárdico es la auténtica grasa visceral del corazón, y deriva del mesodermo esplacnopleural⁵. Este depósito de grasa es más prominente en los surcos aurículoventriculares e interventriculares, y debido a su íntima relación anatómica comparte la misma circulación coronaria con el miocardio subyacente. Además, una pequeña cantidad de tejido adiposo epicárdico se extiende desde la superficie epicárdica hacia el miocardio, rodeando la adventicia de las arterias coronarias⁶.

Es importante destacar, que el corazón presenta dos depósitos de grasa diferentes, uno localizado extrínseco al pericardio, y otro directamente sobre el miocardio.

El primero de ellos es el tejido adiposo pericárdico, el cual se localiza por fuera del pericardio visceral y sobre la superficie externa del pericardio parietal; mientras que el tejido adiposo epicárdico se ubica sobre el miocardio⁷, no existiendo tejidos aponeuróticos que separen estas dos estructuras, lo cual sugiere que existen interacciones importantes entre estos tejidos. Además, la circulación local es diferente también en ambos tejidos. La grasa epicárdica es irrigada por ramas de las arterias coronarias, y la grasa pericárdica por las ramas pericardiofrénicas de la arteria mamaria interna⁷. Debido a estas diferencias morfológicas, la grasa epicárdica constituye el verdadero depósito de grasa visceral del corazón.

Aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del tejido adiposo epicárdico

El papel fisiológico del tejido adiposo epicárdico no está del todo claro; sin embargo, este tejido cuenta con una serie de características bioquímicas que resultan interesantes, como el hecho de que su tasa de captación y síntesis de ácidos grasos es mayor que la de otros tejidos adiposos viscerales, lo cual sugiere que ejerce un efecto "buffer" que protege al corazón de la cardio-lipototoxicidad generada por los ácidos grasos⁸, y además, pudiera servir como fuente energética, debido a que en condiciones fisiológicas el 50 – 70% de la energía del corazón proviene de la oxidación de los ácidos grasos a nivel miocárdico⁹.

Por otra parte, el tejido adiposo epicárdico es un órgano metabólicamente activo, capaz de secretar una serie de adipocitoquinas que pudieran afectar de forma significativa la morfofisiología cardíaca. Es así como en condiciones fisiológicas, el adipocito epicárdico secreta adiponectina y adrenomedulina las cuales poseen efectos anti-inflamatorios y anti-aterogénicos sobre la vasculatura coronaria¹⁰⁻¹², mientras que en condiciones patológicas como la diabetes y la obesidad, el adipocito epicárdico secreta predominantemente adipocitoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés tumor necrosis factor- α), interleuquinas 1 y 6 (Il-1, Il-6), resistina y leptina, las cuales tienen efectos pro-inflamatorios, pro-aterogénicos, y por ende ejercen un efecto desfavorable sobre la vasculatura vecina¹³⁻¹⁵.

La respuesta inflamatoria innata representa una de las vías que pudieran explicar la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, y el subsecuente aumento del riesgo cardiovascular que acompaña a la obesidad¹⁶. La inmunidad innata puede ser activada a través de los receptores recolectores (TLRs, del inglés toll-like receptors), los cuales reconocen antígenos como los lipopolisacáridos, que provocan la translocación del factor nuclear kappa beta (NF κ B, del inglés nuclear factor κ B) hacia el núcleo, con la posterior transcripción de mediadores inflamatorios como TNF- α e Il-6¹⁷⁻¹⁹. Recientemente Baker y cols.²⁰, demostraron que el tejido adiposo epicárdico de pacientes con enfermedad arterial coronaria exhiben mayor actividad de NF κ B, lo cual conlleva a un estado proinflamatorio que pudiera causar inestabilidad de la placa aterosclerótica vía apoptosis y neovascularización. Por otro lado, la mayor expresión del

TLR-2 y TLR-4 en este grupo de pacientes, permite sugerir que los macrófagos juegan un papel preponderante en la respuesta inflamatoria del tejido adiposo epicárdico²⁰.

A pesar de lo que sabemos acerca de las propiedades fisiológicas y fisiopatológicas de la grasa epicárdica, no están claros los factores que determinan el equilibrio entre los efectos protectores y los dañinos de este tejido. Se ha postulado, que un mecanismo masa-dependiente expresado en grosor de grasa epicárdica pudiera ser el que determina el predominio de alguno de estos efectos²¹.

Métodos para evaluar el tejido adiposo epicárdico

La cuantificación del tejido adiposo visceral permite un mejor abordaje de los pacientes obesos, ya que orienta respecto al riesgo cardiometabólico global e individual. Tanto la tomografía computarizada multicorte (TCM) como la resonancia magnética (RM) son consideradas las pruebas de oro para la cuantificación del tejido adiposo visceral, 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 otro²². Con la TCM y la RM es posible cuantificar el tejido adiposo epicárdico en términos de volumen, así como también obtener información acerca de la calcificación de las arterias coronarias y visualizar los sitios de estenosis y su distribución a lo largo de estos vasos^{22,23}; sin embargo, estos métodos resultan poco prácticos y accesibles en la práctica médica diaria, por lo cual en los últimos años, Iacobellis y cols.^{21,24}, estandarizaron una técnica que permite cuantificar el tejido adiposo epicárdico en términos de espesor, usando para ello ecocardiografía transtorácica bidimensional. Para tal fin, se usa la vista en eje paraesternal largo, identificando la grasa epicárdica como el espacio ecolúcido entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio (figura 1). Este espesor es medido perpendicularmente sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole en 3 ciclos cardíacos²¹. La razón por la cual la grasa epicárdica debe ser medida al final de la sístole es que durante la diástole ésta es comprimida, dando lugar a medidas poco exactas, motivo por el cual debe realizarse la medición al final de la sístole, sobre la pared del ventrículo derecho, usando el anillo aórtico como punto de referencia anatómica²¹. Posteriormente, se obtiene el valor promedio que resulta de la medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica en 3 ciclos cardíacos y éste se considerará el valor de espesor de tejido adiposo epicárdico del paciente en cuestión.

Los estudios poblacionales²⁴⁻²⁶ han demostrado poca variabilidad intra-observador e inter-observador y además es un método poco costoso, no invasivo, confiable, fácilmente reproducible y constituye una medida directa de la verdadera grasa visceral del corazón, siendo más útil que medidas indirectas como la medición de la circunferencia abdominal.

Tejido adiposo epicárdico como marcador de riesgo cardiometabólico

Es bien sabido que la obesidad visceral constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo

2. En tal sentido, se ha demostrado que el espesor del tejido adiposo epicárdico se encuentra incrementado en pacientes con obesidad²⁷, e inclusive este espesor resulta mayor en pacientes con intolerancia a los carbohidratos que en pacientes con tolerancia glucídica normal²⁸, y además la grasa epicárdica se relaciona con los niveles plasmáticos de insulina basal, glicemia en ayuna y sensibilidad insulínica evaluada por el método del clamp euglicémico hiperinsulinémico²⁹. De hecho, se ha establecido en la población Europea, que un espesor de grasa epicárdica mayor de 9,5 mm es altamente predictivo de resistencia a la insulina^{21,26}.

De igual forma, la obesidad visceral se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria. Dos estudios poblacionales importantes como el estudio multi-étnico de aterosclerosis (MESA, por sus siglas en inglés Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)³⁰ y el estudio Framingham³¹ demostraron que los depósitos de grasa alrededor del corazón son un predictor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Más aún, un espesor de tejido adiposo epicárdico mayor de 7 mm se asocia con un incremento del espesor íntima media carotídeo, como marcador de aterosclerosis subclínica³².

Tejido adiposo epicárdico como blanco terapéutico en la obesidad

El creciente interés en el tejido adiposo epicárdico no solo se limita a su importancia como marcador de riesgo cardiometabólico, sino también a su posible uso como blanco terapéutico en la obesidad.

La pérdida de peso se asocia con una disminución sustancial de grasa visceral, lo cual mejora el perfil cardiometabólico de los pacientes obesos. Ésta reducción de peso puede alcanzarse a través de programas nutricionales basados en dietas hipocalóricas, ejercicio aeróbico, cirugía bariátrica y en menor cuantía a través de tratamiento farmacológico³³. En tal sentido, Kim y cols.³⁴, demostraron que una dieta hipocalórica (con reducción del 26,8% de la ingesta calórica diaria) en sujetos obesos a lo largo de 12 semanas, produjo una reducción del 17,2% ($p < 0,001$) de espesor de tejido adiposo epicárdico determinado por ecocardiografía transtorácica. Cabe destacar, que en este estudio la reducción del espesor de grasa epicárdica fue más rápida y mayor que la disminución en otros índices de adiposidad tradicionales como la circunferencia abdominal (-9%) y el índice de masa corporal (IMC) (-11%), siendo estos resultados similares a los reportados en otros estudios³⁵. De igual forma, el ejercicio aeróbico en pacientes obesos también ha demostrado que disminuye significativamente el espesor del tejido adiposo epicárdico, y que además esta disminución se relaciona con una mejoría en la presión arterial sistólica y en la sensibilidad insulínica en este grupo de pacientes³⁶.

La cirugía bariátrica también ha demostrado ser efectiva para reducir el espesor del tejido adiposo epicárdico. Willens y cols.³⁷, demostraron en 23 pacientes con obesi-

dad mórbida, quienes perdieron posterior a la cirugía un promedio de 40 ± 14 Kg, que lograban reducir su espesor de tejido adiposo epicárdico de $5,2 \pm 2,4$ mm a $4,0 \pm 1,6$ mm ($p < 0,001$), lo cual demuestra el beneficio de este procedimiento quirúrgico en el perfil cardiometabólico de los pacientes obesos.

Por otra parte, medicamentos para reducción de peso como orlistat y sibutramina han demostrado que reducen la adiposidad visceral³³; sin embargo, hasta donde tenemos conocimiento no existen estudios que prueben su efecto sobre el tejido adiposo epicárdico. A pesar de esto, se conoce que la grasa epicárdica es susceptible de modificación farmacológica. Al respecto en nuestro país, Lanes y cols.³⁸, demostraron que en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, la terapia sustitutiva disminuye el espesor del tejido adiposo epicárdico comparado con adolescentes con la misma deficiencia pero sin tratamiento. Asimismo, pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en terapia antirretroviral, presentan un mayor espesor de tejido adiposo epicárdico en comparación con pacientes infectados por el VIH sin terapia³⁹. Resulta más interesante aún, que fármacos ampliamente utilizados en pacientes obesos como lo son las estatinas, han demostrado que pueden suprimir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias por parte del adipocito epicárdico¹⁴, lo cual constituiría otra acción más dentro del pleiotropismo atribuido a este grupo de drogas.

Figura 1



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

CONCLUSIONES

El tejido adiposo epicárdico es la verdadera grasa visceral del corazón, y en virtud de sus características anatómicas y fisiológicas constituye un marcador de riesgo cardiometabólico de innegable valor en la actualidad; sin embargo, su uso como potencial blanco terapéutico en pacientes obesos es relativamente nuevo, y se necesitan más estudios en esta dirección que permitan abrir nuevas alternativas en el abordaje de este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanism linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pon KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples A, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
- Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot?. *Diabetes Care* 2009; 32: 1068-1075.
- Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2010; 14: 2223-2234.
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, fetal development and biochemical properties. *Comparative Biochemistry and Physiology* 1989; 94B: 225-232.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2005; 2: 536-543.
- Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* 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 vivo. *International Journal of Obesity* 1990; 14: 1013-1022.
- Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and Metabolic Research* 2008; 40: 442-445.
- Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Leonetti F, Di Mario U, Gallo P, di Goia CR. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251-255.
- Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travagliani C, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Hormone Metabolic Research* 2009; 41: 227-231.
- Iacobellis G, Di Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Hormone Metabolic Research* 2009; 41: 855-860.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-2466.
- Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, Jahangiri M, Mohamed-Ali V. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30: 1340-1346.
- Payne GA, Borbouse L, Kumar S, Neeb Z, Alloosh M, Sturek M. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- pathway. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology* 2010; 30: 1711-1717.
- Medzhitov R, Janeway Jr CA. An ancient system of host defense. *Current Opinion in Immunology* 1998; 10:12-15.
- Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors as adjuvant receptors. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002; 1589:1-13.
- Muzio M, Polentarrutti N, Bosisio D, Manoj Kumar PP, Mantovani A. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochemical Society Transactions* 2000; 28: 563-566.
- Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, Da Silva NF, Khanolkar M. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2007; 292: E740-747.
- Baker AR, Harte AL, Howell N, Pritlove C, Ranasinghe AM, Da Silva NF, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor- kappa B and c-jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 261-267.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009; 22: 1311-1319.
- Lima-Martínez M, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertensión y Riesgo Vascular* 2011. In press.
- Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MFL, van der Graaf Y, Doevendans PA, Prokop M, Visseren FLJ. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 896-903.
- Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current Drugs Targets –Cardiovascular & Haematological Disorders* 2005; 5: 345-353.
- Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alesi G, Di Mario U. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity Research* 2003; 11: 304-310.
- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 887-892.
- Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, Ozdemir R, Aladag M, Yologlu S. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30: 459-464.
- Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *International Journal of Cardiology* 2008; 128: 424-426.
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 6300-6302.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, Ouyang P, Espeland MA, Lohman KK, Criqui MH, Allison M, Bluemke DA, Carr JJ. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 90: 499-504.
- Muhabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, O'Donnell CJ, Fox CS, Hoffman U. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *European Heart Journal* 2009; 30: 850-856.
- Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, Credendino M, Siniscalchi C, Calabro P, Cotrufo M, Calabro R. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10: 549-555.
- Sharma AM, Iacobellis G. Treatment of obesity: a challenging task. *Contributions to Nephrology* 2006; 151: 212-220.
- Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, Maeda S, Ajsajka R. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 760-766.
- Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1693-1697.
- Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *Journal of Applied Physiology* 2009; 106: 5-11.
- Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *American Journal of Cardiology* 2007; 99: 1242-1245.
- Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth-hormone deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 3978-3982.
- Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Current HIV Research* 2007; 5: 275-279.