

REVISIÓN

Tejido adiposo epicárdico: ¿más que un simple depósito de grasa?

Marcos M. Lima-Martínez^{a,b,*}, Claudia Blandenier^c y Gianluca Iacobellis^d

^a Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

^b Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela

^c Sección de Patología Cardiovascular, Instituto Anatomopatológico «Dr. José Antonio O'Daly», Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

^d Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Recibido el 28 de mayo de 2012; aceptado el 23 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 30 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Tejido adiposo epicárdico;
Grasa epicárdica;
Obesidad;
Arteriosclerosis;
Síndrome metabólico

KEYWORDS

Epicardial adipose tissue;
Epicardial fat;
Obesity;
Atherosclerosis;
Metabolic syndrome

Resumen La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar arteriosclerosis; sin embargo, el riesgo depende significativamente de la distribución del tejido adiposo en el cuerpo y la acumulación ectópica de tejido adiposo visceral (TAV). Evidencia reciente indica que cada depósito de grasa visceral es anatómica y funcionalmente diferente. Dada la proximidad al órgano, cada depósito de TAV ejerce una modulación local más que un efecto sistémico. Debido a su peculiar localización y sus propiedades biomoleculares, un tejido adiposo no tradicional, 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.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epicardial adipose tissue: More than a simple fat deposit?

Abstract Obesity increases the risk of development of atherosclerosis. However, this risk significantly depends on adipose tissue distribution in the body and ectopic accumulation of visceral adipose tissue (VAT). 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, a "non-traditional" fat depot – the epicardial adipose tissue – has been considered to play a causative role in atherosclerosis. Epicardial adipose tissue may be measured with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

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.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad se asocia con resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular arterioesclerótica; sin embargo, este riesgo depende de la distribución del tejido adiposo en el cuerpo y principalmente del incremento y acumulación ectópica de grasa visceral¹⁻³. El aumento del tejido adiposo visceral (TAV) conlleva no solo un mayor tamaño del adipocito, sino también una mayor expresión de adipocitoquinas proinflamatorias con efectos deletéreos tanto a nivel local como sistémico⁴. Es por esto que en los últimos años ha cobrado valor la cuantificación del TAV debido a que permite una mejor estratificación del riesgo cardiometabólico tanto a nivel individual como global.

Recientemente, el interés científico se ha centrado en el estudio de ciertos depósitos de grasa visceral extraabdominal, entre ellos el tejido adiposo epicárdico (TAE), que debido a su íntima relación con el miocardio y las arterias coronarias ha brindado nuevos conocimientos acerca de la asociación entre obesidad y enfermedad cardiovascular⁵. En este artículo de revisión nos centraremos en las características morfológicas, bioquímicas y clínicas que convierten al TAE en una valiosa herramienta para la evaluación integral del riesgo cardiovascular.

Características morfológicas del tejido adiposo epicárdico

La presencia del TAE sobre el miocardio y alrededor de las arterias coronarias fue reconocida por los anatomistas a mediados del siglo XIX⁶. Este tejido 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 nivel subepicárdico a lo largo de la pared libre de las aurículas⁷. Dado que el TAE

se incrementa en personas obesas o con hipertrofia ventricular, este puede llegar a cubrir los espacios entre los ventrículos y en ocasiones recubrir por completo la superficie epicárdica. Además, una pequeña cantidad de tejido adiposo se extiende de la superficie epicárdica al miocardio, a menudo siguiendo la adventicia de las ramas de las arterias coronarias^{7,8}. Resulta importante destacar que no hay fascia o tejidos similares que separen la grasa epicárdica del miocardio e inclusive de los vasos coronarios (fig. 1), lo cual implica que existe una interacción importante entre estas estructuras^{5,8}. Recientemente, se ha sugerido una distinción anatómica entre la grasa epicárdica del miocardio y la grasa epicárdica pericoronaria⁹; sin embargo, se desconoce si estos 2 componentes del TAE son funcionalmente diferentes.

Histológicamente, el TAE está compuesto por adipocitos, tejido nervioso y ganglionar, así como células inflamatorias, estromales e inmunológicas¹⁰. 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 adipocitoquinas por parte del TAE^{11,12}.

Otro depósito de grasa localizado a nivel cardíaco 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 parietal¹³. El origen embriológico de ambos tejidos es distinto: el TAE se origina de la hoja esplacnopleural del mesoderma, mientras que el TAP se origina del mesénquima torácico primitivo que se divide para formar el pericardio parietal y la pared torácica externa. La circulación local es diferente también en ambos tejidos. La grasa epicárdica es irrigada por ramas de las arterias coronarias (comparte la misma microcirculación del miocardio) y la grasa pericárdica por las ramas pericardiofrénicas de la arteria mamaria interna^{13,14}. Es debido a estas diferencias anatómicas y embriológicas que el TAE constituye el verdadero depósito de grasa visceral del corazón.

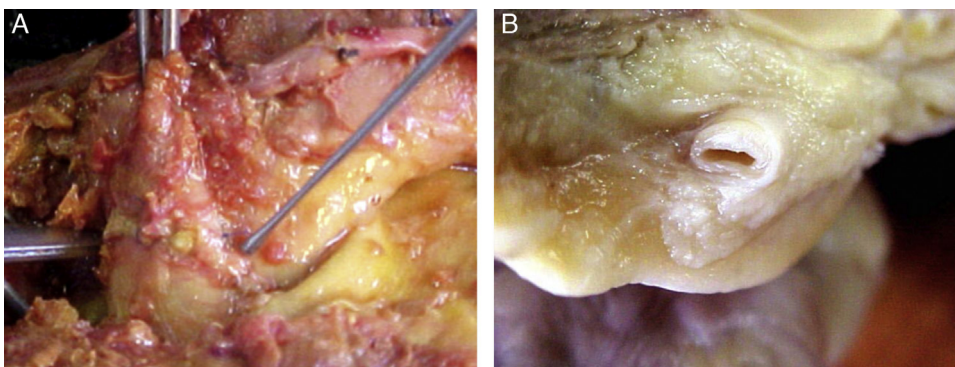


Figura 1 Localización del tejido adiposo epicárdico. A) Se observa la íntima relación anatómica que existe entre la grasa epicárdica y el miocardio. B) Tejido adiposo epicárdico alrededor de una de las arterias coronarias. Nótese que no existe fascia o tejidos similares que separen al tejido adiposo epicárdico de estas estructuras.

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 β -oxidación, siendo este el responsable del 50-70% de la energía del músculo cardíaco¹⁵. 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 miocardio¹⁶. Curiosamente, en sujetos con síndrome metabólico existe un incremento en la expresión de esta proteína¹⁶ 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^{17,18}. De hecho, la sobrecarga de ácidos grasos en el corazón provoca hiperactivación de la β -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 insulina¹⁹. De igual forma, en modelos animales con sobreexpresión de la enzima acetil CoA sintetasa, la disfunción del ventrículo izquierdo ocurre en paralelo a una sobreestimulación de la oxidación y la formación de ROS y ceramida²⁰. 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 β -oxidación de ácidos grasos. En condiciones patológicas, como en el caso del síndrome metabólico, ocurre una disfunción del TAE que conlleva a una pérdida de su efecto cardioprotector²¹.

Tejido adiposo epicárdico y termogénesis

El tejido adiposo pardo está especializado en la disipación de energía a través de la producción de calor. Investigaciones recientes han demostrado que incluso los adultos presentan tejido adiposo pardo metabólicamente activo y que el mismo es capaz de tener un papel importante en la homeostasis energética²².

La característica principal de los adipocitos pardos es su alto contenido en mitocondrias²³. Dichas organelas se encargan de producir energía mediante un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Esta energía es usada para sintetizar adenosín trifosfato (ATP) por medio de la enzima ATP sintasa. Los adipocitos pardos son clave en el proceso termogénico basados en la actividad de la proteína desacoplante 1 (UCP1, del inglés *uncoupling protein 1*), la cual es responsable del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la cadena respiratoria, ocasionando la producción de calor debido a la pérdida de protones²⁴. Recientemente, se ha descrito que la expresión de UCP-1 en el TAE es mayor que en otros depósitos de grasa, lo cual sugiere que este tejido podría servir para defender al miocardio y las arterias coronarias contra la hipotermia²⁵. Esta

hipótesis tiene soporte en modelos animales como los osos polares que cuentan con una importante adiposidad cardíaca que puede ser usada como depósito y fuente de energía durante los períodos de hibernación, y de igual forma puede defender al miocardio y las arterias coronarias contra las bajas temperaturas polares²⁶.

Tejido adiposo epicárdico como órgano endocrino

El TAE es un órgano metabólicamente activo que produce una serie de citoquinas, denominadas en conjunto adipocitoquinas, capaces de modular sustancialmente la morfología y la función cardiovascular^{10,27,28}. Debido a su proximidad anatómica con el corazón y la ausencia de fascia o tejidos similares, el TAE puede interactuar localmente con las arterias coronarias a través de mecanismos de secreción paracrinos. Es plausible que la secreción paracrina de citoquinas desde el TAE periadventicio pueda atravesar la pared coronaria por difusión de afuera hacia adentro e interactuar con células en cada una de sus capas²⁹. El fenómeno de arteriosclerosis por «difusión de afuera hacia adentro» ha sido propuesto desde el año 1989 por la observación de migración leucocitaria desde afuera hacia la pared del vaso³⁰. Además, estudios *in vivo* realizados en cerdos han demostrado que la aplicación externa de citoquinas inflamatorias como interleucina 1β (IL- 1β) y el factor quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1, del inglés *monocyte chemoattractant protein-1*) en las arterias coronarias indujo incremento en el espesor de la íntima y remodelado arterial^{31,32}. Otro mecanismo factible es la liberación de adipocitoquinas y ácidos grasos libres directamente desde el TAE hasta la *vasa vasorum* para ser transportado en la pared arterial de acuerdo con un mecanismo de secreción vasocrino²⁹.

El perfil metabólico del TAE es francamente antagónico dependiendo del contexto metabólico del paciente. En condiciones fisiológicas, el TAE es capaz de sintetizar y secretar adiponectina, la cual posee propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias, muchas de ellas mediadas por la proteinquinasa dependiente de AMP (AMPK, del inglés *AMP-activated protein kinase*)^{33,34}, relacionándose en diversos estudios con un menor riesgo de infarto agudo al miocardio^{35,36}. Consistente con lo anterior, se ha descrito en pacientes con enfermedad arterial coronaria una disminución en la expresión de adiponectina por parte del TAE³⁷, lo cual podría ser un factor contribuyente en la génesis del proceso arteriosclerótico. De igual forma, el TAE expresa adrenomedulina, una hormona peptídica con efectos pleiotrópicos a nivel vascular³⁸ y que se encuentra aumentada en enfermedades como arteriosclerosis³⁹, hipertensión arterial⁴⁰, insuficiencia cardíaca⁴¹, diabetes mellitus⁴² y enfermedad renal crónica⁴³, posiblemente como mecanismo compensatorio ante el proceso de disfunción endotelial presente en estas enfermedades. Recientemente, hemos descrito en pacientes con síndrome metabólico una asociación significativa entre el espesor del TAE medido por ecocardiografía y los niveles plasmáticos de adrenomedulina⁴⁴; sin embargo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria la evidencia es contradictoria ya que Iacobellis et al.⁴⁵ describieron una disminución en la expresión de adrenomedulina por parte del TAE de pacientes con enfermedad arterial coronaria, mientras que Silaghi et al.⁴⁶

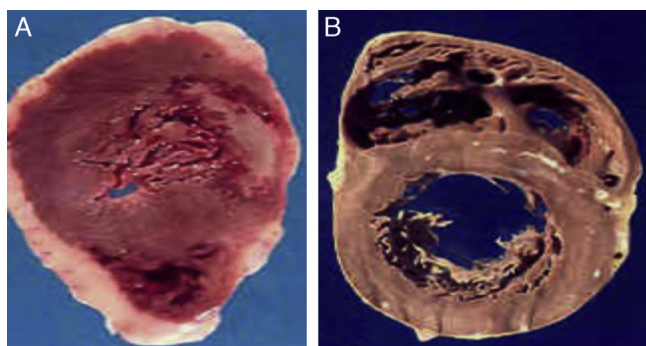


Figura 2 A) Corazón de un paciente de 48 años, obeso y diabético de tipo 2 que falleció de infarto agudo al miocardio. B) Corazón de un paciente de 45 años, sin factores de riesgo, quien falleció por causas violentas. Nótase el gran espesor del tejido adiposo epicárdico en el paciente A comparado con el paciente B.

encontraron una mayor expresión de adrenomedulina por parte de este tejido en la misma situación clínica. Las razones para estas diferencias pudieran estar en que el grupo de pacientes estudiados por Iacobellis et al. era de mayor edad y más delgados que los estudiados por Silaghi et al., siendo plausible que la edad y la masa grasa interfirieran en la expresión de esta adipocitoquina por parte del TAE.

Por otra parte, en condiciones patológicas como la obesidad, el TAE se expande tornándose hipóxico y disfuncional y es invadido por células fagocíticas^{47,48}. Los cambios en el tamaño del adipocito epicárdico y el incremento en el número de macrófagos y linfocitos T aumentan la secreción de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés *tumor necrosis factor-alpha*), MCP-1, IL-1 β , IL-6, resistina y muchos otros que contribuyen al entorno inflamatorio propio de la arterogénesis^{10,49,50}. De igual forma, el TAE pericoronario es capaz de secretar leptina e inducir disfunción endotelial mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico, a través de vías dependientes de la proteinquinasa C (PKC, del inglés *protein kinase C*)^{51,52}. Estos hallazgos confirman que el TAE podría tener un papel determinante en el inicio del proceso arterioesclerótico, en virtud de la íntima relación anatómica entre estas estructuras. Se postula que un mecanismo dependiente de la masa del TAE sea el que regule el perfil metabólico de este tejido (fig. 2)²⁷; sin embargo, algunos factores pueden de igual manera influir en tal equilibrio. Recientemente, se ha descrito en modelos animales que la deficiencia de vitamina D se asocia con un incremento en la expresión de marcadores inflamatorios a nivel del TAE⁵³. Si este mecanismo opera de igual manera en los humanos se desconoce.

Aspectos clínicos del tejido adiposo epicárdico

Medición del tejido adiposo epicárdico

El espesor del TAE puede ser medido con ecocardiografía transtorácica bidimensional (2D) estándar, usando para ello equipos disponibles comercialmente tal y como fue propuesto y validado por Iacobellis et al.^{54,55}. La vista en eje paraesternal largo y paraesternal corto en 2D permite medir

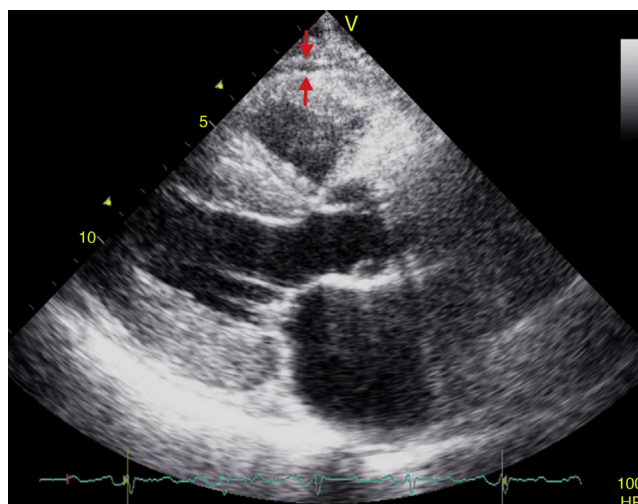


Figura 3 Medición ecocardiográfica del espesor del tejido adiposo epicárdico en eje paraesternal largo. La grasa epicárdica se identifica como el espacio (entre flechas) entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio.

con mayor exactitud el espesor de la grasa epicárdica en el ventrículo derecho⁵⁶. 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 (fig. 3)⁵⁷. La razón por la cual la grasa epicárdica debe ser medida al final de la sístole es que durante la diástole esta es comprimida, dando lugar a medidas poco exactas. Posteriormente, se obtiene el valor promedio que resulta de la medición ecocardiográfica del TAE en 3 ciclos cardíacos y este se considerará el valor de espesor de grasa epicárdica del paciente en cuestión^{56,57}.

Los estudios poblacionales han demostrado poca variabilidad intraobservador e interobservador^{55,58}. 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 cardiometabólico⁵⁹. 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 otro⁶⁰. Con la TCM es posible cuantificar el TAE 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 vasos⁶¹. La medición del volumen del TAE por TCM se realiza a menudo mediante el trazado de regiones de interés en una vista de eje corto. Los voxels de tejido adiposo se identifican habitualmente entre -190 a -30 unidades Hounsfield y el volumen del TAE se obtiene sumando áreas trazadas medidas desde el ápex del corazón al centro de la aurícula izquierda. A pesar de la alta resolución espacial de la TCM, este método cuenta con desventajas importantes como la exposición a radiaciones ionizantes, su laboriosidad y sobre todo su alto costo, lo cual lo convierte en un método poco práctico y accesible para el médico clínico en su praxis diaria. Al igual que con la TCM, con la RM se realiza un trazado de los contornos del TAE y los voxels de tejido adiposo en los cortes son sumados a fin de calcular el volumen de este tejido; sin embargo, este también constituye una técnica de imagen muy laboriosa, e inclusive de mayor costo que la TCM, y además estudios como el realizado por Iacobellis et al.⁶² han demostrado una buena correlación entre la medición del TAE por ultrasonido y el TAV por RM.

Tejido adiposo epicárdico y síndrome metabólico

El corazón y las arterias coronarias están rodeados por una cantidad significativa de tejido adiposo. El espesor del TAE a nivel de la pared libre del ventrículo derecho es normalmente inferior a 7 mm en sujetos sanos y delgados⁵⁷; sin embargo, el volumen de grasa alrededor del corazón es mayor en hombres que en mujeres y, al igual que la circunferencia abdominal, varía de acuerdo al grupo étnico^{57,63}.

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 insulínica^{64,65}. Se ha demostrado una relación positiva entre el TAE y los componentes del síndrome metabólico^{44,62}. De hecho, el volumen de grasa epicárdica se incrementa gradualmente con el número de componentes del síndrome metabólico^{61,66} e, incluso cuando otros parámetros cardiometabólicos son considerados por separado, el TAE se asocia independientemente con la presión arterial⁶², el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoprotein*)⁶², la glucemia en ayuno⁶⁷ y la resistencia insulínica⁶⁸. Destaca que en niños con obesidad el TAE ha demostrado ser un buen indicador de adiposidad visceral pero no un predictor independiente del síndrome metabólico, lo cual sugiere que el valor pronóstico de este tejido difiere de acuerdo al grupo etario⁶⁹.

Grasa epicárdica y cambios en la morfología cardíaca

En los últimos años ha sido objeto de estudio la relación entre el TAE y los cambios en la morfología y función del corazón. Se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre hipertrofia del ventrículo izquierdo y el espesor del TAE independientemente del grado de adiposidad

general del individuo⁷⁰. Varios mecanismos pueden explicar esta asociación, entre ellos:

1. El TAE en cantidades excesivas constituye una carga para el corazón, lo cual puede conllevar al remodelado cardíaco compensatorio⁷¹.
2. El incremento en el TAE se asocia con un mayor contenido lipídico intramiocárdico y por ende con esteatosis miocárdica y lipotoxicidad, que pueden provocar adaptaciones estructurales y funcionales adversas incluyendo cardiomiopatía^{17,18,72}.
3. El TAE puede afectar la morfología cardíaca a través del efecto tanto local como sistémico de las adipocitoquinas que sintetiza ya que algunas de ellas son capaces de inducir remodelado cardíaco^{10,29}. Además, a nivel sistémico, el TAE puede producir resistencia a la insulina, la cual serviría como intermediaria entre la grasa visceral y la hipertrofia del ventrículo izquierdo a través de la acción mitogénica directa de la insulina en la célula miocárdica, la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina, particularmente la angiotensina II cuya acción sobre los receptores AT1 es capaz de producir proliferación celular miocárdica y a nivel de la capa glomerular de la corteza suprarrenal estimular la síntesis y secreción de aldosterona produciendo reabsorción de agua y sodio, expansión del volumen extracelular y por último hipertrofia ventricular^{73,74}.

De igual forma, el espesor del TAE se relaciona significativamente con el tamaño de la cavidad del ventrículo derecho e inclusive con las dimensiones auriculares y el riesgo de fibrilación auricular en individuos obesos⁷⁵⁻⁷⁷.

Tejido adiposo epicárdico y su relación con la enfermedad arterial coronaria

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.⁷⁸ 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 ($\geq 7,6$ mm) presentaban un mayor score de Gensini ($p=0,014$). Más aún, Yun et al.⁷⁹ 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 $1,76 \pm 1,36$ mm vs. $3,39 \pm 1,64$ mm en pacientes con enfermedad coronaria de un solo vaso y $4,12 \pm 2,03$ 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.⁸⁰ compararon un total de 49 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y 78 controles no diabéticos. Se determinó el volumen del TAE por

TCM, 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 ($166,1 \pm 60,6 \text{ cm}^3$ vs. $123,4 \pm 41,8 \text{ cm}^3$, $p < 0,0001$). Además, el volumen del TAE se asoció con los componentes del síndrome metabólico y con mayor severidad de arteriosclerosis coronaria.

Recientemente, 2 estudios longitudinales^{81,82} parecen apoyar la hipótesis de señalización «de afuera hacia adentro» como causa de arteriosclerosis. 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 obesidad⁸³. 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^{84,85}. Es importante destacar que el volumen del TAE es un determinante independiente de la presencia de oclusión total de las arterias coronarias^{66,86} 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 calcificadas⁸⁷, lo cual influye en el desarrollo del síndrome coronario agudo ya que las placas no calcificadas tienden a menudo a ser más vulnerables.

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 TAE⁸; 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 perivasculoso, 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^{88,89}. 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 bajo⁹⁰.

Tejido adiposo epicárdico, ¿un nuevo blanco terapéutico?

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 cardiometabólico de los pacientes obesos. Esta 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 farmacológico^{64,91}. En tal sentido, Kim et al.⁹² 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 del TAE determinado por ecocardiografía transtorácica. Se destaca 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 estudios⁹³. De igual forma, el ejercicio aeróbico en pacientes obesos disminuye significativamente el espesor del TAE y además esta disminución se relaciona con una mejoría en la presión arterial sistólica y en la sensibilidad insulínica en este grupo de pacientes⁹⁴.

La cirugía bariátrica también ha demostrado ser efectiva para reducir el espesor del TAE. Willens et al.⁹⁵ demostraron en 23 pacientes con obesidad mórbida, quienes perdieron posterior a la cirugía un promedio de $40 \pm 14 \text{ kg}$, que lograban reducir su espesor del TAE de $5,2 \pm 2,4 \text{ mm}$ a $4,0 \pm 1,6 \text{ mm}$ ($p < 0,001$), lo cual demuestra el beneficio de este procedimiento quirúrgico en el perfil cardiometabólico de los pacientes obesos.

Resulta interesante que fármacos con beneficio comprobado en la reducción del riesgo cardiovascular como la atorvastatina han demostrado ser capaces de reducir el espesor del TAE, aunque el mecanismo de tal efecto se desconoce⁹⁶; y por su parte, pioglitazona en pacientes con síndrome metabólico y diabetes de tipo 2 con enfermedad coronaria es efectiva en la modulación de genes pro y antiinflamatorios en el TAE⁹⁷.

El uso del TAE como blanco terapéutico también ha sido evaluado en otras enfermedades como el déficit de hormona de crecimiento, tanto en edad infantil como en edad adulta, en los cuales se ha demostrado que el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante es capaz de reducir el espesor del TAE debido a su efecto lipolítico^{98,99}. Asimismo, pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en terapia antiretroviral presentan un mayor espesor del TAE en comparación con pacientes infectados por el VIH sin terapia¹⁰⁰.

Conclusiones

A pesar de que la presencia del TAE sobre el miocardio y las arterias coronarias es conocida desde el siglo XIX, es recientemente cuando se le ha comenzado a prestar atención como una novedosa herramienta para la estratificación del riesgo cardiometabólico. Aún con los avances tecnológicos de nuestro siglo, es mucho lo que aún se desconoce acerca de este extraordinario depósito de grasa visceral, cuyo estudio a futuro continuará brindando nuevas luces tanto a médicos clínicos como investigadores en la comprensión de la obesidad como agente causal de enfermedad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640-9.
2. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 1995;141:1117-27.
3. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-50.
4. Bays HE. "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med*. 2009;122:S26-37.
5. Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens riesgo vasc*. 2011;28:63-8.
6. Reiner L, Mazzone A, Rodríguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol*. 1955;60:369-73.
7. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomical, biomolecular and clinical relation to the heart. *Nat Cardiovasc Clin Pract Med*. 2005;2:536-43.
8. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153:907-17.
9. Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Arce-Esquivel AA, Sacks HS, Bahouth SW, et al. Epicardial fat gene expression after aerobic exercise training in pigs with coronary atherosclerosis: relationship to visceral and subcutaneous fat. *J Appl Physiol*. 2010;109:1904-12.
10. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460-6.
11. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Oliosio D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20:e153-6.
12. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Salgado-Somoza A, Couso E, García-Caballero T, Sierra J, et al. Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP-1 expression. *Cytokine*. 2010;51:207-12.
13. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:625.
14. Lima MM. Grasa epicárdica: un nuevo indicador de riesgo cardiometabólico. *Avances Cardiol*. 2010;30:331-7.
15. Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high - fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity*. 1990;14:1013-22.
16. 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. *Cardiovasc Pathol*. 2008;17:392-8.
17. Malavazos AE, di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105:1831-5.
18. Kankaanpää 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4689-95.
19. Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart Lung Circ*. 2009;18:11-8.
20. Chiu HC, Kovacs A, Ford DA, Hsu FF, Garcia R, Herrero P, et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2001;107:813-22.
21. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43:1651-4.
22. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58:15-23.
23. Mattson MP. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev*. 2010;9:69-76.
24. Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci*. 2011;16:1233-60.
25. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3611-5.
26. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol*. 1989;94:225-32.
27. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40:442-5.
28. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.
29. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:450-7.
30. Prescott MF, McBride CK, Court M. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. *Am J Pathol*. 1989;135:835-46.
31. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaie R, Sakata M, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo, the role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97:769-76.
32. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2351-8.
33. Lima MM, Rosa FJ, Marin A, Romero-Vecchione E. Adiponectina y sus efectos pleiotrópicos en el sistema cardiovascular. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2009;7:3-9.
34. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR, Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26:2442-50.
35. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
36. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:534-9.
37. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Braccaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29:251-5.
38. Lima MM, Torres C, Rosa F, Romero-Vecchione E, Guerra E, Zerpa J. Adrenomedulina: ¿más que una simple hormona? *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2011;9:4-11.
39. Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K. Association of plasma adrenomedullin with caro-

- tid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides*. 2001;22:1873–80.
40. Savoia C, Schiffrin EL. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin N Am*. 2004;88:39–62.
 41. Jougasaki M, Grantham JA, Redfield RR, Burnett Jr JC. Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure. *Peptides*. 2001;22:1841–50.
 42. Hayashi M, Shimosawa T, Isaka M, Yamada S, Fujita R, Fujita T. Plasma adrenomedullin in diabetes. *Lancet*. 1997;350:1449–50.
 43. Cases A, Esforzado N, Vera M, Lario S, López-Pedret J, Jiménez W, et al. Niveles elevados de adrenomedulina en pacientes hipertensos en programa de hemodiálisis. *Nefrología*. 2000;20:424–30.
 44. Torres C, Lima-Martínez MM, Rosa FJ, Guerra E, Paoli M, Iacobellis G, et al. Tejido adiposo epicárdico y su asociación con niveles plasmáticos de adrenomedulina en pacientes con síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:401–8.
 45. Iacobellis G, di Gioia CR, di Vito M, Petramala L, Cotesta D, de Santis V, et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Res*. 2009;41:855–60.
 46. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1443–50.
 47. Greenstein AS, Khavandi K, Whitters SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation*. 2009;119:1661–70.
 48. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E313–22.
 49. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with CAD. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:268–74.
 50. Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, et al. Epicardial adipokines in obesity and CAD induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1340–6.
 51. Payne GA, Bohlen HG, Dincer UD, Borbouse L, Tune JD. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC- β dependent phosphorylation of nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H460–5.
 52. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, Neeb Z, Alloosh M, Sturek M, et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C- β pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1711–7.
 53. Gupta GK, Agrawal T, Delcore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp Mol Pathol*. 2012;93:82–90.
 54. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005;5:345–53.
 55. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alesi G, di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304–10.
 56. Lima-Martínez MM, Balladares N, Torres C, Guerra E, Contreras MA. Medición ecocardiográfica de la grasa epicárdica. *Imagen Diagn*. 2011;2:23–6.
 57. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1311–9.
 58. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:887–92.
 59. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009;32:1068–75.
 60. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214:3–10.
 61. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijis MFL, 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;197:896–903.
 62. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5163–8.
 63. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, et al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4472–82.
 64. Lima Martínez MM. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular: un enfoque fisiopatológico. 1.ª ed. Saarbrücken: Editorial Académica Española;; 2011.
 65. Lima MM, Rosa F, Marin A, Balladares N, Guerra E, Nuccio AG. Adipocitoquinas nóveles y su interrelación en el fenómeno de resistencia a la insulina. *Infors Med*. 2009;11:583–8.
 66. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J*. 2009;73:1927–33.
 67. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol*. 2008;128:424–6.
 68. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300–2.
 69. Mazur A, Ostanski M, Telega G, Malecka-Tendera E. Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children? *Atherosclerosis*. 2010;211:596–600.
 70. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004;94:1084–7.
 71. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010;11:103–8.
 72. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care*. 2011;34:S371–9.
 73. Mureddu GF, Greco R, Rosato GF. Relation of insulin resistance to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:363–8.
 74. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2010;8:3–10.
 75. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol*. 2009;104:1601–2.
 76. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115:272–3.

77. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, et al. Total, interatrial epicardial adipose tissue are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:647–55.
78. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71:536–9.
79. 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. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2009;17:121–6.
80. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:876–82.
81. Cheng YY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated non-contrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:352–60.
82. Ding J, Hsu FC, 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). *Am J Clin Nutr.* 2009;90:499–504.
83. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol.* 2011;146:452–4.
84. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:549–55.
85. Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodríguez VM, et al. Epicardial fat thickness correlates with ApoB/ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic subjects. *Int J Cardiol.* 2011;151:234–6.
86. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2010;209:573–8.
87. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis.* 2010;210:150–4.
88. Ishikawa Y, Akasaka Y, Ito K, Akishima Y, Kimura M, Kiguchi H, et al. Significance of anatomical properties of myocardial bridge on atherosclerosis evolution in the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis.* 2006;186:380–9.
89. Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K, Fujiwara M, Ogawa T, Yamazaki K, et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:376–83.
90. 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. *Coron Artery Dis.* 2012;23:227–33.
91. Sharma AM, Iacobellis G. Treatment of obesity: a challenging task. *Contrib Nephrol.* 2006;151:212–20.
92. Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:760–6.
93. 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;16:1693–7.
94. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol.* 2009;106:5–11.
95. 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. *Am J Cardiol.* 2007;99:1242–5.
96. Park JH, Park YS, Kim YJ, Lee IS, Kim JH, Lee JH, et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18:121–6.
97. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Inflammatory genes in epicardial fat contiguous with coronary atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: changes associated with pioglitazone. *Diabetes Care.* 2011;34:730–3.
98. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3978–82.
99. Ferrante E, Malavazos AE, Giavoli C, Ermetici F, Coman C, Bergamaschi S, et al. Epicardial fat thickness significantly decreases after short-term growth hormone replacement therapy in adults with GH deficiency. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012. en press.
100. 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. *Curr HIV Res.* 2007;5:275–9.