

## Gordura Epicárdica: Definição, Medidas e Revisão Sistemática dos Principais Desfechos

*Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes*

Angela Gallina Bertaso<sup>1\*</sup>, Daniela Bertol<sup>2\*</sup>, Bruce Bartholow Duncan<sup>1,2</sup>, Murilo Foppa<sup>1,2</sup>

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>1</sup>;

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>2</sup>, Porto Alegre, Brasil

\*Angela Gallina Bertaso e Daniela Bertol contribuíram igualmente como primeiro autores

### Resumo

A gordura epicárdica (GE) é um depósito de gordura visceral, localizado entre o coração e o pericárdio, que compartilha muitas das propriedades fisiopatológicas dos demais depósitos de gordura visceral, mas com potenciais efeitos locais diretos no processo inflamatório e aterosclerótico coronariano. Ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética têm sido utilizadas para avaliar a GE, mas variações entre as metodologias limitam a comparabilidade entre elas. Realizamos uma revisão sistemática da literatura e encontramos associações de GE com síndrome metabólica e doença arterial coronariana. A quantificação dessas associações é limitada pela grande heterogeneidade dos métodos utilizados e das populações estudadas, sendo a maior parte dos sujeitos com alto risco para doença cardiovascular. A GE também está associada com outros fatores conhecidos, tais como, obesidade, *diabetes mellitus*, idade e hipertensão, o que dificulta interpretar seu papel independente como marcador de risco. Baseado nesses dados, concluímos que a GE é um depósito de gordura visceral com potencial implicação na doença arterial coronariana. Descrevemos os valores de referência da GE nos diferentes métodos de imagem, ainda que os mesmos não estejam validados para emprego clínico. Ainda é necessário melhor definir os valores de referência normais e o risco associado à GE, para então definir sua utilidade na avaliação de risco cardiovascular e metabólico em relação aos outros critérios atualmente empregados.

### Introdução

A gordura epicárdica (GE) tem sido proposta como marcador de risco cardiovascular. Nesta revisão

### Palavras-chave

Gordura Abdominal, Síndrome Metabólica, Ecocardiografia, Ressonância Magnética, Tomografia Computadorizada.

Correspondência: Murilo Foppa •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Unidade de Métodos Não Invasivos

Rua Ramiro Barcelos, 2350 Sala 2061, CEP 90035-903

Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: mfoppa@cardiol.br, mfoppa@gmail.com

Artigo recebido em 15/09/12, revisado em 05/01/13, aceito em 17/01/13.

DOI: 10.5935/abc.20130138

apresentamos as características anatômicas e fisiopatológicas da GE, os métodos de mensuração, principais determinantes e associações clínicas. Realizamos uma revisão sistemática da literatura em busca de artigos descrevendo as associações entre GE e os principais desfechos relacionados: síndrome metabólica (SM) e doença arterial coronariana (DAC).

### Anatomia e Nomenclatura

Frequentemente encontramos depósitos de gordura ao redor do coração. Esta gordura pode ser separada em diferentes compartimentos. Chamamos de gordura epicárdica o tecido adiposo acumulado entre o pericárdio seroso visceral e o miocárdio, sem uma estrutura ou fásia que a separe do miocárdio e dos vasos epicárdicos. A gordura epicárdica é distribuída de forma variável, sendo mais proeminente nos sulcos atrioventricular, interventricular e na parede lateral do ventrículo direito<sup>1</sup>, podendo ocorrer infiltração de adipócitos no miocárdio e de triglicerídeos nos miócitos.

Já a gordura localizada na parte externa do pericárdio fibroso difere da GE em suas propriedades bioquímicas, moleculares e na nutrição vascular. Ela é nutrida pela artéria pericárdica frênica, um ramo da artéria torácica interna<sup>2</sup>, enquanto a GE é nutrida pelas artérias coronárias. A estrutura que delimita estas camadas é o pericárdio, visto nos exames de imagem como uma fina lâmina entre 1,0 e 4,0 mm em volta do coração, cuja visibilidade é, às vezes, difícil<sup>3</sup>. Este depósito de gordura extrapericárdica é denominado de forma diversa pelos autores, sendo chamado de intratorácica<sup>4,5</sup>, paracárdica<sup>6</sup>, mediastinal<sup>7</sup> ou pericárdica<sup>8</sup>. Alguns grupos tratam estes diferentes depósitos de gordura como um depósito único, chamando-o de gordura paracárdica ou pericárdica<sup>9</sup>. Devido às discrepâncias e ambiguidades na definição e nomenclatura dos depósitos de gordura entre os diversos autores, empregamos uma denominação comum nos artigos revisados, de acordo com a Tabela 1.

### Fisiopatologia

Pequenos depósitos de gordura são naturalmente encontrados fora do tecido adiposo subcutâneo, entre eles a gordura epicárdica. A GE tem a mesma origem embriológica dos tecidos adiposos omental e mesentérico e produz citocinas com um padrão comparável ao tecido adiposo visceral abdominal<sup>2,10</sup>.

Tabela 1 - Nomenclatura dos depósitos de gordura corporal

Gordura epicárdica	Gordura visceral intrapericárdica, em contiguidade com a superfície do miocárdio (delimitada entre o epicárdio e o pericárdio visceral)
Gordura paracárdica	Depósitos de gordura no mediastino externamente ao pericárdio parietal, também chamada de gordura intratorácica
Gordura pericárdica	A soma dos depósitos de gordura epicárdica e paracárdica
Gordura perivascular	Tecido adiposo com características diferenciadas ao redor dos vasos, com potencial atividade parácrina vascular, sem delimitação anatômica
Gordura ectópica	Depósito de triglicérides em células de tecido não adiposo, tais como: hepatócitos e miócitos
Gordura visceral	Tecido adiposo ao redor das vísceras e dos órgãos

Dentre os diversos papéis fisiológicos da GE estão: regulação e distribuição local do fluxo vascular por mecanismos vasócrinos<sup>11</sup>; barreira imunológica, protegendo o miocárdio e as artérias coronárias de substâncias inflamatórias e patogênicas<sup>12</sup>; proteção mecânica das artérias coronárias; prover espaço para a expansão da parede arterial nas fases iniciais da aterosclerose; ser fonte local de ácidos graxos para o miocárdio em momentos de alta demanda<sup>13</sup>; e efeitos termogênicos relacionados ao tecido adiposo marrom<sup>14</sup>.

A GE aumenta nos estados de balanço energético positivo, quando os ácidos graxos livres no sangue são convertidos em triglicérides e acumulados inicialmente em adipócitos e depois em células não adiposas<sup>15</sup>. Já foi demonstrada por ressonância magnética e espectroscopia a forte correlação ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,01$ ) entre o volume de GE e a concentração de triglicérides no miocárdio<sup>16</sup>. Não só o acúmulo de triglicérides mas também os distúrbios do metabolismo da glicose-insulina e inflamação crônica de baixo grau, com produção de citocinas pró- e anti-inflamatórias pelos adipócitos<sup>10</sup>, estão relacionados à síndrome metabólica<sup>17,18</sup> e são fenômenos identificados na GE<sup>19</sup>.

As adipocinas são as citocinas produzidas predominantemente pelo tecido adiposo, com papel na regulação de outras citocinas, no metabolismo da glicose-insulina e dos lipídios. Leptina e resistina estão associadas com maior risco cardiovascular<sup>10,20</sup> e têm maior concentração na GE<sup>21</sup>.

Já a adiponectina é uma citocina anti-inflamatória que aumenta a sensibilidade à insulina, diminuindo os ácidos graxos livres circulantes e o conteúdo de triglicérideo intracelular no fígado e no músculo. Os níveis de adiponectina são menores em indivíduos obesos<sup>10</sup> ou com risco cardiovascular aumentado<sup>22-24</sup> e estão inversamente relacionados com depósitos de gordura visceral abdominal, epicárdica e intratorácica<sup>25</sup>.

Além desses efeitos sistêmicos compartilhados com os demais depósitos de gordura visceral, é possível que a GE tenha efeitos parácrinos. Devido à proximidade anatômica, as citocinas e ácidos graxos ficam em contato direto, ou são difundidas localmente através da microcirculação e da *vasorum* para as coronárias e o coração. A concentração perivascular de citocinas é maior do que na gordura subcutânea<sup>26</sup>, podendo acelerar localmente o processo aterosclerótico por disfunção endotelial, proliferação local das células musculares lisas<sup>27</sup>, aumento do estresse oxidativo (leptina), instabilidade da placa via apoptose (TNF- $\alpha$ ) e neovascularização (MCP-1)<sup>28</sup>. Estudo recente investigando

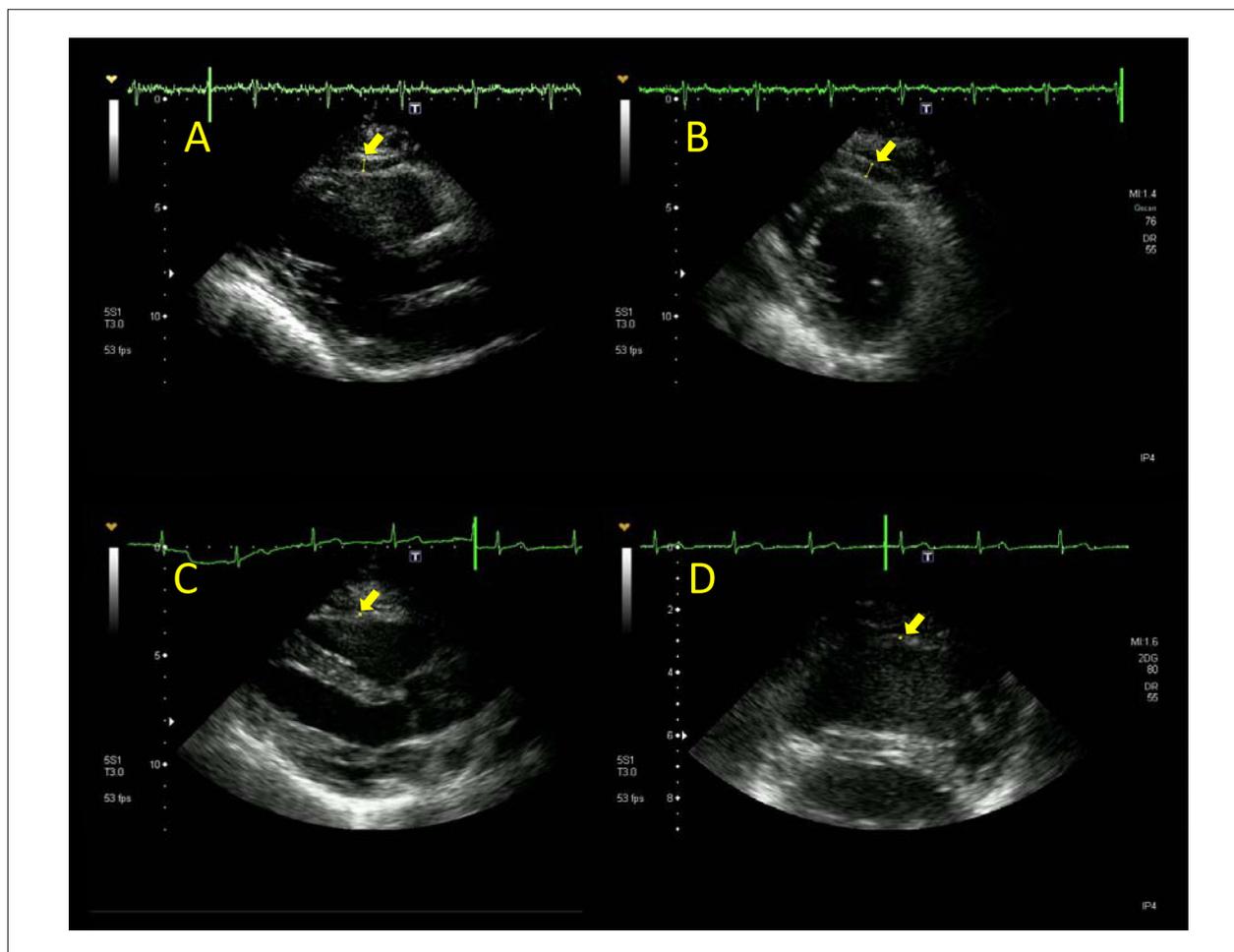
as coronárias com tomografia de coerência ótica encontrou associação entre a quantidade de gordura pericoronariana e os marcadores de instabilidade das placas<sup>29</sup>.

## Mensuração e Métodos de Imagem

A ecocardiografia permite a adequada avaliação do espaço pericárdico na maior parte das situações clínicas, sendo utilizada para a medida da GE, principalmente por Iacobellis e cols.<sup>30</sup>, a partir de 2003. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido tradicionalmente usadas como adjuvantes da ecocardiografia, mas vêm aumentando seu papel devido à resolução espacial e à possibilidade de avaliação volumétrica.

### Ecocardiografia bidimensional

Ainda não há consenso quanto à sua utilização na prática clínica, mas algumas recomendações são sugeridas para a medida da GE por ecocardiografia<sup>1</sup>. Sua espessura deve ser medida na parede livre do ventrículo direito em pelo menos dois locais, sendo recomendada a medida na janela paraesternal longitudinal e na janela transversal basal (Figura 1), utilizando a média de três batimentos consecutivos. Essas medidas demonstram boa correlação com os valores encontrados na RM ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,001$ )<sup>31</sup>. A GE é visibilizada como um espaço hipoeicoico anterior à parede do ventrículo direito, sendo sua espessura medida entre a superfície epicárdica e o pericárdio parietal, identificado pelo deslizamento entre essas camadas, porém tomando-se o cuidado para não confundir com o líquido pericárdico. Já a gordura paracárdica é de difícil delimitação pela ecocardiografia. Um ponto crítico na medida da GE é a inconsistência no local da medida por variações da janela ecocardiográfica, particularmente junto aos vasos da base e o ventrículo direito. Deve-se sempre utilizar referências anatômicas nas medidas, como a posição do septo interventricular e do anel aórtico<sup>32</sup>. Outra controvérsia é qual o momento do ciclo cardíaco mais adequado para medir a espessura da GE na ecocardiografia. Alguns defendem a medida na sístole para evitar uma possível deformação por compressão da GE durante a diástole<sup>1</sup> e outros na diástole, por coincidir com os outros exames de imagem (TC e RM)<sup>6,33</sup>. Os valores médios descritos para a espessura da GE na sístole por Iacobellis e cols.<sup>34</sup> foram de 6,8 mm (1,1-22,6 mm) na investigação de risco cardiovascular e de 9,5 mm (7,0-20,0 mm) para homens e de 7,5 mm (6,0-15,0 mm) para mulheres em uma amostra de pacientes obesos e com sobrepeso<sup>35</sup>. Quando medida na diástole, Jeong e cols.<sup>36</sup>



**Figura 1** - Mensuração de gordura epicárdica por ecocardiografia nas janelas paraesternal longitudinal e paraesternal transversal. Gordura epicárdica (indicada pelas setas) com espessura aumentada (1A e 1B) e com gordura epicárdica mínima (1C e 1D).

encontraram um valor médio de 6,4 mm (1,1-16,6 mm) em mais de 200 indivíduos que se submeteram à angiografia coronariana e Nelson e cols.<sup>37</sup> encontraram uma média de  $4,7 \pm 1,5$  mm em 356 pacientes assintomáticos. Mesmo que alguns desses estudos tenham sugerido pontos de corte maiores, medidas acima de 5 mm devem representar um ponto de corte relevante para definição de GE aumentada, especialmente em populações de baixo risco.

### Ressonância Magnética

A ressonância magnética é considerada o padrão-ouro para avaliação de gordura corporal total e referência para análise de volumes e massa ventricular<sup>38,39</sup>, tornando-se assim uma escolha natural para detecção e quantificação da GE<sup>31</sup>.

A avaliação da GE por ressonância magnética usualmente inclui avaliação estrutural com sequências que permitam a caracterização da gordura (*black blood sequences*) e sequências funcionais (*bright blood sequences*). Uma vez caracterizada, a GE é manualmente delimitada para cálculo do volume ou para a mensuração da sua espessura<sup>40,41</sup> (Figura 2).

A avaliação do volume total pode ser realizada utilizando o método dos discos modificados de Simpson, no qual o tecido epicárdico é contornado em cada eixo curto ao final da diástole. A reprodutibilidade interobservador da medida do volume de GE parece ser superior à mensuração da espessura de GE (coeficiente de variabilidade 5,9% para o método volumétrico e 13,6% para a espessura da GE no eixo-longo), entretanto é tecnicamente mais trabalhoso. A medida da espessura máxima da GE é mais factível, sem comprometimento significativo da acurácia. Flutcher e cols.<sup>42</sup> avaliaram a espessura da GE por ressonância magnética utilizando a média da espessura máxima em diversos pontos da parede livre do ventrículo direito e encontraram valores médios comparáveis aos encontrados por Schejbal e cols.<sup>43</sup> em 200 autópsias (espessura média  $4,12 \pm 1,4$  mm).

Os estudos de ressonância magnética e GE publicados até o momento avaliaram pequenas amostras de pacientes, cuja representatividade populacional é discutível para a definição de valores de referência.



**Figura 2** - Caracterização do pericárdio (seta branca), gordura epicárdica (asterisco) e gordura paracárdica (estrela) por ressonância magnética. Quadro à esquerda apresenta eixo-longo 4-câmaras e à direita eixo-curto basal ao final da diástole (sequência cine SSFP – bright blood).

### Tomografia Computadorizada

É possível medir a GE com tomógrafos de 16 ou mais detectores e as mesmas aquisições empregadas na investigação de DAC, tanto na avaliação de escore de cálcio coronariano como na angiotomografia coronariana<sup>44</sup>. Em exames de escore de cálcio coronariano, as imagens são coletadas prospectivamente utilizando o traçado eletrocardiográfico. A exposição à radiação ocorre em fase predeterminada do ciclo cardíaco (65-85% do intervalo R-R). Não há necessidade do uso de contraste. As imagens adquiridas são reconstruídas em cortes de espessura de 2-3 mm<sup>45</sup> (Figura 3).

Os exames de angiotomografia permitem a reconstrução de imagens com maior detalhe, com cortes menores que 1,0 mm, mas demandam emprego de contraste e maiores cuidados técnicos na aquisição das imagens para minimizar o uso de radiação<sup>46</sup>.

Pode-se medir de forma acurada a espessura, o volume e a área total da gordura epicárdica, individualizando-se os depósitos de gordura epicárdica e de gordura paracárdica/intratorácica por meio da delimitação do pericárdio parietal. Já foi demonstrada a associação independente da gordura pericárdica com fatores de risco cardiovascular, calcificação coronariana e presença de DAC. No entanto, muitos destes estudos não diferenciam a gordura epicárdica da pericárdica, gerando dúvidas sobre a relevância da medida da gordura paracárdica neste contexto. Mesmo com propriedades diferentes, a medida da gordura pericárdica como marcador substituto da GE seria operacionalmente mais rápida e simples por dispensar a delimitação do pericárdio, tendo como justificativa a forte correlação entre as duas medidas (coeficiente de correlação de Spearman = 0,92;  $p < 0,001$ )<sup>9</sup>.

### Espessura de GE por tomografia computadorizada

A espessura da GE pode ser aferida na parede livre do ventrículo direito e ao redor das principais artérias coronárias<sup>21,47</sup>, estas limitadas pela espessura dos cortes, usualmente maiores nos exames de avaliação de escore de cálcio coronariano. A medida da gordura pericoronariana é realizada em cortes axiais perpendiculares à superfície do coração, ao nível das três principais artérias coronarianas (direita, descendente anterior e circunflexa). A espessura da gordura também pode ser aferida em diferentes regiões da superfície cardíaca, como a parede livre do ventrículo direito e dos sulcos inter e átrio-ventriculares. A dificuldade de padronização dos locais de medida limita a determinação de valores de referência para a espessura medida por TC.

### Volume de GE por tomografia computadorizada

Assim como a ecocardiografia, a avaliação da espessura por TC parece estar mais suscetível à variabilidade interobservador, fato que parece ser minimizado ao realizar-se a medida do volume total de GE (coeficiente de correlação interclasse 0,95)<sup>44,47</sup>. Diversos estudos foram publicados utilizando a técnica de mensuração semiautomática do volume de GE<sup>44,47-50</sup>. Esta técnica necessita de ferramenta própria na estação de trabalho para determinação do volume de gordura. A região do tórax onde é visualizada a GE deve ser delimitada pelo operador, incluindo cortes 1 cm acima da emergência do tronco da coronária esquerda até o ápice cardíaco. O pericárdio deve ser contornado manualmente pelo operador em cada corte transversal, determinando-se assim a área de interesse. Em indivíduos magros, pode existir dificuldade na visualização do pericárdio<sup>9</sup>. Os estudos que avaliam a gordura pericárdica (epicárdica e paracárdica) consideram como limite anterior a parede torácica e como limite posterior a aorta e os



**Figura 3** - Medida do volume de gordura epicárdica por tomografia computadorizada. Na figura são utilizados cortes adquiridos para avaliação de escore de cálcio coronariano (espessura 3 mm). A área de interesse é definida pela delimitação manual do pericárdio e o volume calculado de forma semiautomática por software específico.

brônquios, sem delimitação do pericárdio. Ao final, o software reconhece na área delimitada o conteúdo com densidade entre -30 a -200 HU, característico do tecido gorduroso. A soma do volume de todos os cortes fornece o volume de GE total. Mais recentemente, programas proprietários vêm sendo utilizados visando a automatização da medida da GE<sup>51</sup>.

O volume médio de GE encontrado em estudos de base populacional varia entre  $68 \pm 34$  mL e  $124 \pm 50$  mL<sup>5,52</sup>. Em estudo incluindo pacientes da coorte de Framingham, o volume médio de GE foi de  $110 \pm 41$  mL em mulheres e de  $137 \pm 53$  mL em homens<sup>8</sup>. Em 2011, Shmilovich e cols.<sup>53</sup> publicaram estudo que objetivava determinar o limite superior da normalidade de volume de GE por tomografia em uma população de baixo risco cardiovascular. Nesta coorte de 226 pacientes, o percentil 95 de volume de GE indexada para superfície corporal foi  $68,1$  mL/m<sup>2</sup>.

### Determinantes da Gordura Epicárdica

Além de fatores metodológicos, ocorre uma grande variação individual na quantidade e distribuição da GE, atribuíveis às suas características clínicas e demográficas.

#### Obesidade

É descrita a associação entre GE e obesidade<sup>34,49</sup>, além disso, diminuição do peso corporal (redução média de  $40 \pm 14$ kg) em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica reflete em diminuição da espessura da GE de  $5,3 \pm 2,4$  mm para  $4,0 \pm 1,6$  mm ( $p < 0,001$ )<sup>54</sup>.

#### Idade

A gordura epicárdica parece aumentar com a idade<sup>4,50,55</sup>, sendo 22% mais espessa em pessoas com mais de 65 anos de idade<sup>44</sup>. No processo de envelhecimento ocorre

diminuição da massa magra e aumento da massa gorda, com redistribuição do tecido adiposo para o tronco e as vísceras<sup>56</sup>. Estas alterações parecem ocorrer em ritmo e intensidade diferentes entre homens e mulheres, havendo uma maior redistribuição nas mulheres idosas<sup>57</sup>.

#### Sexo

Na literatura não há uniformidade de opiniões sobre o impacto do sexo na quantidade de gordura epicárdica. A partir dos dados da coorte de Framingham, Rosito e cols.<sup>8</sup> sugerem que a GE está mais associada com fatores de risco em mulheres do que em homens, porém, outros dois estudos da mesma coorte não encontraram esta associação<sup>5,53</sup>. Tendo estes aspectos em consideração, não é possível afirmar se as diferenças descritas entre homens e mulheres estão relacionadas propriamente ao sexo ou a outras características simultaneamente presentes.

#### Etnia (genética)

A etnia também pode ter uma contribuição na quantidade de GE. De forma geral, pessoas com cor de pele preta possuem menor distribuição central de gordura do que as brancas, apesar de serem mais insulinoresistentes<sup>58</sup>, sugerindo que naqueles com cor de pele preta a adiposidade tem natureza mais diabetogênica do que aterogênica, por mecanismos ainda não bem compreendidos<sup>59</sup>.

Existem poucos dados sobre etnia e GE, mas estes são consistentes com os encontrados para a gordura visceral, ou seja, menor em pessoas com a cor de pele preta do que branca<sup>60</sup>.

### Associações Clínicas

Já foram observadas associações de GE com diversos desfechos cardiovasculares clínicos e intermediários, sendo

mais investigadas as associações com síndrome metabólica e doença arterial coronariana. Para isto, realizamos uma revisão sistemática da literatura (detalhes no Apêndice). Os resultados mostram uma heterogeneidade dos métodos empregados e das populações estudadas, o que impediu a sumarização dos resultados na forma de metanálise. A descrição dos achados está nas Tabelas 2 (SM) e 3 (DAC) e no texto a seguir.

### Síndrome Metabólica e Diabetes Mellitus

Grande parte dos estudos<sup>8,21,31,34,61-64</sup> encontrou maior quantidade de GE em pessoas com síndrome metabólica (SM), apesar das diferentes características clínicas dos pacientes e prevalências de SM nos estudos (Tabela 2).

Alterações inflamatórias<sup>21,22,24,28</sup>, da sensibilidade insulínica<sup>31,65</sup> e hipertensão arterial<sup>50,63,66</sup>, que caracterizam a

**Tabela 2 – Associações entre Gordura Epicárdica (GE) e Síndrome Metabólica**

	Autor	Origem dos pacientes	Características	N	Prevalência SM	Medida GE	Valores Médios de GE	Associação ou Média
ESPESURA DE GE POR ECOCARDIOGRAFIA	Iacobellis e cols. <sup>31</sup> , 2003	Referidos para ecocardiografia por indicação clínica	IMC entre 22 e 47 kg/m <sup>2</sup>	72	Não informado	GE na sístole	H: 7,6 ± 3,6 mm M: 6,9 ± 3,7 mm	Homens Com SM: 9,9 ± 2,6 mm Sem SM: 4,1 ± 1,7 mm Mulheres Com SM: 7,6 ± 3,0 mm Sem SM: 3,1 ± 1,9 mm (p < 0,01)
	Ahn e cols. <sup>61</sup> , 2008	Referidos para CAT	Suspeita de CAD	527	23%	Mediana GE na diástole (PC = 3,0mm)	3,2 ± 2,5 mm	Com SM: 3,5 mm Sem SM: 1,6 mm r = 0,32; (p < 0,001)
	Okyay e cols. <sup>62</sup> , 2008	Referidos para ecocardiografia	Pacientes com SM e controles	246	Caso:controle 1:1	GE na diástole	Não informado	Com SM: 5,1 ± 1,7 mm Sem SM: 3,4 ± 1,6 mm (p < 0,001)
	Iacobellis e cols. <sup>34</sup> , 2008	Referidos para ecocardiografia	IMC médio de 32 kg/m <sup>2</sup>	246	58%	Mediana GE sístole	H: 7,0 mm M: 6,5 mm	Com SM H: 9,5 mm M: 7,5 mm Área ROC = 0,79
	Lai e cols. <sup>75</sup> , 2011 <sup>75</sup>	Referidos rastreamento de doença coronariana	Assintomáticos	359	23%	Espessura da GE (PC = 8,0 mm)	7,6 ± 1,4 mm	OR = 3,65 (IC95%: 2,62 - 5,09)* Área ROC = 0,80
	Momesso e cols. <sup>76</sup> , 2011	Pacientes ambulatoriais com DM Tipo1	Mulheres com DM Tipo1 (Idade média 37 anos)	45	45%	GE na diástole	Não informado	Com SM: 6,1 ± 0,4 mm Sem SM: 4,9 ± 0,3 mm (p = 0,006)
	Pierdomenico e cols. <sup>77</sup> , 2011	Referidos para ecocardiografia	Caucasianos hipertensos	174	12%	GE na diástole	Não informado	Com SM 4,0 ± 0,8 mm Sem SM 2,5 ± 0,9 mm (p < 0,01)*
ESPESURA DE GE POR TC	Wang e cols. <sup>21</sup> , 2009 <sup>21</sup>	Referidos para TC e CAT	Angina estável	148	Não informado	Espessura GE no sulco AV esq. > 12,4 mm	Sulco AV esq. = 12,7 ± 3,2 mm VD = 4,3 ± 1,8 mm	Área ROC = 0,80 (p = 0,004)*
	Yorgun e cols. <sup>64</sup> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de DAC	83	48%	Espessura GE	Não informado	Com SM 8,5 ± 1,4 mm Sem SM 7,4 ± 2,1 mm (p < 0,001)*
VOLUME DE GE POR TC	Rosito e cols. <sup>8</sup> , 2008	Amostra populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1.155	~30%	Aumento de 1 DP no volume de GE	H: 137 ± 53mL M: 110 ± 41mL	Homens: OR = 1,85 (1,49 - 2,29)* Mulheres: OR = 2,13 (1,74 - 2,61)*
	Gorter e cols. <sup>49</sup> , 2008	Referidos para CAT	Angina instável ou angina estável	60	37%	Volume GE	Não informado	0,70 DP (IC95%: 0,18 - 1,23)
	Dey e cols. <sup>45</sup> , 2010	Referidos para TC	Fatores de risco coronariano, mas sem DAC conhecida	201	30%	Volume de GE	87,3 ± 43,7mL	Com SM: 111mL Sem SM: 77mL (p < 0,001) OR = 6,1; p < 0,01

AV: atrioventricular; CAT: cateterismo; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; DP: desvio padrão; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; PC: ponto de corte; ROC: Receiver Operating Characteristic; TC: tomografia computadorizada; VD: ventrículo direito; H: homens; M: mulheres; \* Medidas de estimativa de risco estão ajustadas para idade, sexo e peso corporal (índice de massa corporal, circunferência da cintura) e outras variáveis de confusão;

SM, já foram relacionadas com a GE. De uma maneira geral, observa-se uma associação moderada entre GE e SM, mas grande parte desses efeitos pode ser explicada pela obesidade.

Também é descrita uma associação moderada de GE com a glicemia<sup>67</sup> e a prevalência de DM<sup>68</sup>.

### Doença arterial coronariana

De modo geral, os estudos observacionais em pacientes submetidos a cineangiografiografia identificaram uma relação direta entre a quantidade de GE e a presença/gravidade de coronariopatia. A dimensão da associação é bastante variável, sendo até inexistente em alguns estudos<sup>37,69</sup>, fenômeno que pode ser atribuído às diferenças na gravidade da doença coronariana entre os indivíduos e aos métodos de investigação utilizados.

Dois estudos encontraram uma associação moderada entre GE e desfechos clínicos. Cheng e cols.<sup>70</sup>, em um estudo de caso-controle de casos incidentes, compararam 58 pacientes com eventos cardíacos adversos maiores que ocorreram no período de 4 anos com 174 controles livres de eventos pareados por sexo e por um escore de propensão de risco que incluiu idade, fatores de risco e escore de cálcio coronariano. Os pesquisadores encontraram maior risco de eventos (OR = 1,74; Intervalo de confiança 95% [IC95%]: 1,03-2,95) com a duplicação do volume de GE. Ding e cols.<sup>9</sup> conduziram um estudo de caso-coorte na coorte do MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) investigando uma amostra aleatória de 998 participantes e os 147 indivíduos que desenvolveram eventos coronarianos. A GE foi um fator independentemente associado com DAC (risco relativo para aumento de um desvio padrão em GE = 1,26; IC95%: 1,01-1,59) mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular.

A calcificação arterial coronariana (CAC) tem sido utilizada como marcador de aterosclerose subclínica em amostras representativas da população. Associações entre GE e CAC foram evidenciadas tanto no estudo de Framingham<sup>8</sup> como no MESA<sup>52</sup>.

### Outras associações

Especula-se que o aumento da gordura epicárdica e a infiltração de gordura no miocárdio podem acarretar outros efeitos deletérios, tais como, interferir no relaxamento diastólico, afetar o sistema de condução cardíaco e predispor à fibrilação atrial<sup>71,72</sup>. A GE está inversamente associada com fração de ejeção e massa ventricular esquerda<sup>33,73</sup>. Além disso, a GE pode ser uma manifestação de lipodistrofia associada a aterosclerose subclínica nos pacientes com HIV, principalmente após a introdução da terapia antirretroviral de alta atividade<sup>74</sup>.

### Conclusões

A gordura epicárdica é um depósito de gordura visceral sistêmica que compartilha seus efeitos metabólicos e inflamatórios sistêmicos. Além disso, há justificativa teórica para o papel da GE no processo aterosclerótico pelo efeito local na parede das artérias coronarianas. A GE está associada de forma consistente com síndrome metabólica e doença arterial coronariana, apesar de a magnitude das associações ser provavelmente menor do que a previamente esperada. Limitações para seu emprego são as inconsistências na nomenclatura e nos métodos de mensuração. De acordo com o conhecimento atual, podem ser considerados valores anormais de GE a espessura maior que 5 mm ou o volume maior que 125 mL ou 68 mL/m<sup>2</sup>. Apesar da disponibilidade de diferentes métodos para avaliar sua espessura e volume, não há justificativa para a indicação primária de exames para a sua mensuração.

**Tabela 3 – Associações entre Gordura Epicárdica (GE) e Doença Arterial Coronariana (DAC)**

	Autor	Origem dos Participantes	Características	n	Exposição (PC – quando referido)	Desfecho (PC – quando referido)	Associação e/ou Distribuição
ESPESSURA DE GE POR ECOCARDIOGRAFIA	Chaowalit e cols. <sup>69</sup> , 2006	Referidos para ecocardiografia e CAT	Não informado	139	PC 1 GE: 0 - 1mm PC 2 GE > 1mm	DAC (estenose ≥ 50%)	Medianas GE: 0-1mm: 1,5 > 1mm:1
	Jeong e cols. <sup>36</sup> , 2007	Referidos para CAT	Pacientes com diagnóstico de IAM ou angina	203	GE ≥ 7,6mm na diástole	DAC (estenose ≥ 50%)	OR: 10,53 (IC95%: 2,2 - 51,2)*
	Ahn e cols. <sup>61</sup> , 2008	Referidos para CAT	Suspeita de angina	527	GE ≥ 3mm na diástole	DAC (estenose ≥ 50%)	OR: 3,36 (IC95%: 2,2 - 5,2)
	Eroglu e cols. <sup>63</sup> , 2009	Referidos para CAT	Suspeita de angina	150	Espessura GE ≥ 5,3mm na diástole	DAC (estenose ≥ 20%)	OR: 4,57 (IC95%: 2,7 - 7,8)*
	Yun e cols. <sup>7</sup> , 2009	Referidos para CAT	Avaliação dor torácica	153	Espessura GE ≥ 2,6mm na diástole	DAC (estenose ≥ 50%)	OR: 11,53 (IC95%: 3,61 - 36,8)*
	Nelson et al., 2011 <sup>37</sup>	Referidos para avaliação de risco cardiovascular	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	356	Espessura GE ≥ 5mm na diástole	Escore de cálcio coronariano	r: 0,01 (p = 0,873)
	Mustelie e cols. <sup>78</sup> , 2011	Referidos para CAT	Suspeita de angina	250	Espessura GE ≥ 5,2mm na sístole	DAC (estenose ≥ 50%)	OR: 1,27 (IC95%: 1,1 - 1,5)*
	Shemirani e Khoshavi, 2012 <sup>79</sup>	Referidos para CAT e posteriormente ecocardiografia	Angina instável ou angina estável	315	Espessura GE	Presença de DAC vs. Ausência de DAC	5,4 ± 1,9 mm vs. 4,4 ± 1,8 mm* (p = 0,001)

## Continuação

VOLUME DE GE POR TC	Djaberi e cols. <sup>48</sup> , 2008	Referidos para TC	Suspeita de angina	190	Volume GE > 75ml	Presença de placa coronariana	OR: 1,03 (IC95%: 1,01 - 1,05)*
	Ueno e cols. <sup>80</sup> , 2009	Referidos para TC e CAT	Suspeita de angina	71	Volume GE indexado para SCT ≥ 50cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	Oclusão coronariana crônica	OR: 4,64 (IC95%: 1,21 - 17,72)*
	Alexopoulos e cols. <sup>50</sup> , 2010	Referidos para TC	Suspeita de angina	214	Volume GE > 71cm <sup>3</sup>	Presença de placa coronariana	OR: 3,9 (IC95%: 1,1 - 13,8)*
	Sarin e cols. <sup>81</sup> , 2008	Referidos para TC	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	151	Volume de GE ≥ 100mL	Escore de cálcio coronariano	ECC GE ≥ 100mL: 216 ± 39 GE < 100mL: 67 ± 155 (p = 0,03)
	Rosito e cols. <sup>8</sup> , 2008	Amostra populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1155	Aumento de 1 DP de volume de GE	Escore de cálcio coronariano	OR: 1,21 (IC95%: 1,005 - 1,46)*
	Ding e cols. <sup>52</sup> , 2008	Amostra populacional	Participantes do estudo MESA	398	Aumento de 1 DP de volume de GE	Placa coronariana calcificada por TC	OR: 1,38 (IC95%: 1,04 - 1,84)*
	Ding e cols. <sup>9</sup> , 2009	Amostra populacional	Participantes do estudo MESA	998	Aumento de 1 DP de volume de GE	DAC incidente	HR: 1,26 (IC95%: 1,01 - 1,6)*
	Mahabadi e cols. <sup>5</sup> , 2009	Estudo populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1267	Aumento de 1 DP de volume de GE	Presença de DAC	OR: 1,92 (IC95%: 1,23 - 3,02)*
	Cheng e cols. <sup>70</sup> , 2010	Referidos para TC	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	232	Volume de GE > 125cm <sup>3</sup>	Evento cardíaco adverso maior em 4 anos	OR: 1,74 (IC95%: 1,03 - 2,95)*
	Wang e cols. <sup>82</sup> , 2010	Referidos para TC e CAT	Angina estável	224	Volume de GE	DAC (estenose ≥ 50%)	Vol GE: 113 ± 42 mL vs. 102 ± 36 mL (p = 0,04)
	Iwasaki e cols. <sup>83</sup> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de angina	197	Volume de GE ≥ 100 mL vs. < 100 ml	DAC (estenose ≥ 50%)	40,2% vs. 22,7%; (p = 0,008)
	Oka e cols. <sup>84</sup> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de DAC	357	Volume de GE ≥ 100 mL	Presença de placas com baixa densidade e remodelamento positivo na TC (componentes de placas vulneráveis)	OR: 2,56 (IC95%: 1,38 - 4,85)* (p = 0,003)
	Bettencourt e cols. <sup>68</sup> , 2011	Referidos para TC	Sem diagnóstico prévio de DAC	215	Volume de GE	Escore de cálcio coronariano	Aumento de 3,7% de ECC/10mL de GE*
	Harada e cols. <sup>85</sup> , 2011	Hospitalizados por SCA	SCASSST e SCACSST	170	Volume de GE > 100mL	Presença de síndrome coronariana aguda	OR: 2,8 (IC95%: 1,2 - 6,9)*
	Shmilovich e cols. <sup>53</sup> , 2011	Pacientes referidos ECC	Pacientes com (casos) e sem (controles) evento cardíaco adverso maior	232	Volume de GE indexado para superfície corporal total > 68,1cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	Evento cardíaco adverso maior em 4 anos	OR: 2,8 (IC95%: 1,3 - 6,4)*
Yerramasu e cols. <sup>86</sup> , 2012	Estratificação de risco para DAC	Pacientes diabéticos tipo II	333	Volume de GE	Escore de cálcio coronariano (presença vs. ausência)	85,8 vs. 69,3 cm <sup>3</sup> (p < 0,001) OR: 1,13 (IC95%: 1,04 - 1,22)	
Nakazato e cols. <sup>87</sup> , 2012	Estratificação de risco para DAC	Suspeita de DAC	92	Volume de GE indexado para superfície corporal total > 68,1cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup>	Presença de isquemia no PET CT e estenose ≥ 50% na angiografia coronariana	OR: 6,18 (IC95%: 1,73 - 22,01)*	
Schlett e cols. <sup>88</sup> , 2012	Referidos para TC	Pacientes atendidos em emergência com dor torácica	358	Volume de GE	Presença de placa coronariana de alto risco vs. Ausência de placa coronariana	151,9 (109 - 179) cm <sup>3</sup> vs. 74,8 (58 - 112) cm <sup>3</sup> * (p < 0,0001)	

CAT: cateterismo; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; DP: desvio padrão; ECC: escore de cálcio coronariano; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo do miocárdio; ; IC95%: intervalo de confiança de 95%; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; OR: odds ratio; PC: ponto de corte; r: correlação (Pearson ou Spearman); TC: tomografia computadorizada;

\* Medidas de estimativa de risco estão ajustadas para idade, sexo, medidas de peso corporal (índice de massa corporal, circunferência da cintura) e outras variáveis de confusão;

Entretanto, a identificação dos pacientes com quantidade abundante de GE durante a realização de exames de imagem por outras indicações pode servir como critério auxiliar no julgamento das condições cardiometabólicas.

### Apêndice

#### Metodologia da Revisão Sistemática

Estratégia de busca: Realizada por dois revisores na base de dados *PubMed*, além da busca manual das referências citadas nos artigos selecionados não identificados pela estratégia de busca. Foram utilizados os unitermos (*epicardial or pericardial or subepicardial*) AND (*fat or adipose*) para título e resumo do artigo, delimitados aos artigos em língua portuguesa e inglesa publicados entre janeiro de 1990 e abril de 2012.

Seleção de artigos: Inicialmente foram encontrados 771 artigos. Foram excluídas revisões (51), editoriais e correspondências (31), metanálises (1) e consensos de sociedades (1), além de artigos em modelos experimentais ou que avaliavam exclusivamente variáveis laboratoriais. O critério de seleção dos desfechos foi limitado aos unitermos *metabolic syndrome, coronary artery disease, coronary calcium score*. Ao final, foram encontrados 37 artigos originais descrevendo a relação da medida gordura epicárdica/pericárdica e SM, DAC ou escore de cálcio coronariano.

Extração e sumarização dos dados: Os dois revisores extraíram os seguintes dados dos artigos: tamanho da amostra, características demográficas da população (sexo, idade, índice de massa corporal, risco cardiovascular) critério de inclusão no estudo (amostra de conveniência ou estudo populacional), fator

em exposição com método empregado (TC, RM, ecocardiografia), medida avaliada (espessura ou volume), desfecho de interesse (SM, DAC, escore de cálcio) e valores médios e medidas de associação entre os grupos. Devido à heterogeneidade dos métodos empregados e populações estudadas consideramos inapropriada a sumarização dos resultados na forma de metanálise. Os resultados da revisão sistemática estão descritos nas Tabelas 2 (SM) e 3 (DAC) do artigo.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M; Obtenção de dados: Bertaso AG, Bertol D, Foppa M; Análise estatística: Bertaso AG, Bertol D.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

Este artigo é composto por conteúdo parcial das Dissertações de Mestrado de Angela Gallina Bertaso e Daniela Bertol, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### Referências

1. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
2. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):3-10.
3. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Hettis SW, Higgins CB. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics*. 2003;23 Spec No:S167-80.
4. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91.
5. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30(7):850-6.
6. Nelson AJ, Worthley MI, Psaltis PJ, Carbone A, Dundon BK, Duncan RF, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:15.
7. 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(4):121-6.
8. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-13.
9. 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(3):499-504.
10. 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.
11. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005;365(9473):1817-20.
12. Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010;31(6):228-35.
13. 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(3):730-3.
14. Yao X, Shan S, Zhang Y, Ying H. Recent progress in the study of brown adipose tissue. *Cell Biosci*. 2011;1:35.
15. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(7):481-90.
16. 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(12):1831-5.

17. Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1120-30.
18. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-41.
19. 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 coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-74.
20. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):76-85.
21. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):876-82.
22. Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008;22(12):856-63.
23. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2004;53(9):2473-8.
24. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251-5.
25. Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, Rosito GA, Vasan RS, Raji A, et al. Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):903-8.
26. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2011;52(3):139-42.
27. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(2):191-6.
28. 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.
29. Ito T, Nasu K, Terashima M, Ehara M, Kinoshita Y, Ito T, et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):408-15.
30. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10.
31. 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(11):5163-8.
32. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(4):549-55.
33. 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(3):103-8.
34. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):887-92.
35. 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(7):1693-7.
36. Jeong J, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71(4):536-9.
37. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):339-45.
38. Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruhc L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(4):470-5.
39. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(4):455-62.
40. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:35.
41. Doesch C, Haghi D, Flüchter S, Suselbeck T, Schoenberg SO, Michaely H, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:40.
42. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):870-8.
43. Schejbal V. [Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie*. 1989;43(9):490-9.
44. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol*. 2006;57(3):417-22.
45. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):136-41.
46. Budoff MJ, Shinbane JS. *Cardiac CT imaging diagnosis of cardiovascular disease*. London: Springer-Verlag London Limited: Springer e-books; 2010.
47. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijis MFL, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):380-5.
48. Djaber R, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2008;102(12):1602-7.
49. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijis 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.
50. 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.
51. Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, Ohba M, Slomka PJ, Polk D, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Invest Radiol*. 2008;43(2):145-53.
52. Ding J, Kritchevsky SB, Hsu FC, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, et al. Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: a sub-study of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):645-50.
53. Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, Rajani R, Nakazato R, Otaki Y, et al. Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1680-5.

54. 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(9):1242-5.
55. Silaghi A, Piercecchi-Marti M-D, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(11):2424-30.
56. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Height and body weight in the elderly. I. A 25-year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(12):905-14.
57. Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr.* 2002;87(2):177-86.
58. Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, Szklo M, Folsom AR, Carpenter MA, et al. Correlates of body fat distribution. Variation across categories of race, sex, and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol.* 1995;5(3):192-200.
59. Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22(3):147-54.
60. Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis.* 2008;18(3):311-6.
61. Ahn SC, Lim H-S, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart.* 2008;94(3):e7.
62. Okyay K, Balcioglu A, Tavil Y, Tacoy G, Turkoglu S, Abacı A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(6):577-83.
63. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):211-7.
64. Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol.* 2011 Sep 16. [Epub ahead of print].
65. Sironi AM, Pingitore A, Ghione S, De Marchi D, Scattini B, Positano V, et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension.* 2008;51(2):282-8.
66. Nakazato R, Rajani R, Cheng VY, Shmilovich H, Nakanishi R, Otaki Y, et al. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):139-44.
67. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *In J Cardiol.* 2008;128(3):424-6.
68. Bettencourt N, Toschke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol.* 2012;158(1):26-32.
69. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006;186(2):354-9.
70. 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 Cardiovasc Imaging.* 2010;3(4):352-60.
71. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(4):345-50.
72. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17):1745-51.
73. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WL, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial fat and echocardiographic measures of cardiac abnormalities: the Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2011;34(2):341-6.
74. Guaraldi G, Scaglioni R, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Epicardial adipose tissue is an independent marker of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS.* 2011;25(9):1199-205.
75. Lai YH, Yun CH, Yang FS, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity c-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *J Am Echocardiogr.* 2012;25(2):234-41.
76. Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CD, Russo LA, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91(1):47-53.
77. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri M, Cucurullo F. Epicardial adipose tissue and metabolic syndrome in hypertensive patients with normal body weight and waist circumference. *Am J Hypertens.* 2011;24(11):1245-9.
78. Musteliev JV, Rego JO, González AG, Sarmiento JC, Riverón BV. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):122-9.
79. Shemirani H, Khoshavi M. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(3):200-5.
80. 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(10):1927-33.
81. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):767-71.
82. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, Huang CH, Chen WJ, Lee YT, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):279-87.
83. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2011;34(3):166-71.
84. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol.* 2012; 161(1):45-9.
85. Harada K, Amano T, Uetani T, Tokuda Y, Kitagawa K, Shimbo Y, et al. Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;108(8):1119-23.
86. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):223-30.
87. Nakazato R, Dey D, Cheng VY, Gransar H, Slomka PJ, Hayes SW, et al. Epicardial fat volume and concurrent presence of both myocardial ischemia and obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):422-6.
88. Schlett CL, Ferencik M, Kriegel MF, Bamberg F, Ghoshhajra BB, Joshi SB, et al. Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):129-34.