

Klinické aspekty depozice tuku v epikardu

Markéta Sovová

Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

Obezita je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšením zásob tělesného tuku. Zvyšuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, rapidně zatěžuje společnost nejenom socioekonomicky, ale především ze zdravotního hlediska. Důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění hraje především typ tzv. „centrální-androidní-abdominální-viscerální“ obezity. Tuk, nyní již chápaný jako hormonálně aktivní tkáň, se zapojuje do celé řady metabolických pochodů, řízení příjmu potravy, ovlivnění lipového metabolismu, průběhu zánětlivých procesů, produkuje řadu cytokinů, účastní se kontroly tělesné teploty atd. V poslední době je věnována velká pozornost ektopicky uloženému tuku, kam patří také epikardiální tuk (ET). Je to komplexní orgán, který je tvořen adipocyty, stromálními buňkami, makrofágy, sítí nervových vláken a kapilár. Práce shrnuje aktuální poznatky o fyziologickém a patofyziologickém působení ET, měření ET, dále se věnuje významu ET ve spojení s častými onemocněními, jako je ischemická choroba srdeční, srdeční arytmie, diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc a onemocnění štítné žlázy.

Klíčová slova: arytmie, diabetes mellitus, epikardiální tuk, chronická obstrukční plicní nemoc, ischemická choroba srdeční, metabolický syndrom, obezita.

Clinical aspects of epicardial fat deposition

Obesity is a chronic metabolic disease which is characterized by an increased body fat. Obesity increases cardiovascular morbidity and mortality and presents an important socioeconomic burden for the health system. So-called “central-android-abdominal-visceral” obesity plays an important role in the development of cardiovascular diseases. Adipose tissue is nowadays considered to be metabolically active tissue which is involved in many metabolic processes, managing food intake, lipid metabolism regulation, and also inflammatory diseases. Many cytokines, such as those regulating body temperature, are produced by the adipose tissue. In the last few years, many studies of ectopic adipose tissue including epicardial fat were published. This is a complex organ which consists of adipocytes, stromal cells, macrophages, and network of neural cells and blood capillaries. This thesis summarizes updated information regarding physiological and pathophysiological role of epicardial fat, epicardial fat measurement and a possible connection with common diseases, such as ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease and disease of thyroid gland.

Key words: arrhythmias, coronary heart disease, diabetes mellitus, epicardial fat, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, obesity.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stále zůstávají nejčastější příčinou morbidity a mortality ve vyspělých zemích světa. Rizikových faktorů KVO je v současnosti známo asi 250. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku KVO patří hypertenze, kouření, porucha lipidového metabolismu, obezita, diabetes mellitus, nedostatek pohybové aktivity a stres. Důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění hraje

především typ tzv. „centrální-androidní-abdominální-viscerální“ obezity, nikoli hmotnost jako taková.

Tuk, nyní již chápaný jako hormonálně aktivní tkáň, se zapojuje do celé řady metabolických pochodů, řízení příjmu potravy, ovlivnění lipového metabolismu, průběhu zánětlivých procesů, produkuje řadu cytokinů, účastní se kontroly tělesné teploty a další. Tuk můžeme rozdělit na tzv. **hnědou tukovou tkáň**, která se vyskytuje především u novorozenců

a v dospělosti obvykle zaniká, u obezních pacientů není detekovatelná téměř vůbec, a **bílou tukovou tkáň**, která se dále dělí na subkutánní a viscerální (zde zahrnujeme např. tuk epikardiální). Framinghamská studie, která sledovala skupinu 3 086 osob po dobu 5 let, prokázala, že viscerální adipozita je spojena nejen se zvýšením počtu kardiovaskulárních událostí, ale i s vyšším výskytem nádorů i po adjustaci na klinické rizikové faktory a celkovou adipozitu (1). Viscerální tuk koreluje s výskytem KVO lépe než samotné BMI nebo obvod pasu (2).

Epikardiální tuk – charakteristika

Ektopický tuk je definován jako tuková tkáň, která se nachází v místě, kde se za normálních podmínek tuk neukládá (3). Je to komplexní orgán, který je tvořen adipocyty, stromálními buňkami, makrofágy a sítí nervových vláken a kapilár (4).

Anatomická definice epikardiálního tuku (ET) uvádí, že je to tuková tkáň mezi viscerálním perikardem a myokardem bez fascie, která by ji separovala od myokardu nebo epikardiálních cév (5). ET má variabilní distribuci a může pokrývat až 80 % srdce (6), kdy se popisuje větší množství v kardiálních sulcích a na volné stěně pravé komory, dále na boční a přední stěně levé síně a kolem koronárních cév (7).

Parakardiální tuk je pak tuková tkáň v mediastinu vně parietálního listu perikardu a má jiný embryonální původ a jiné cévní zásobení než epikardiální tuk.

V klinickém pojetí pak není jednota v klasifikaci, ve vědeckých pracích jsou užívány termíny epikardiální a perikardiální tuk, které ale mají definovat stejnou jednotku. Např. ve studiích, které se zabývaly souvislostí epikardiálního tuku a koronární aterosklerózy, Ding et al používá termín perikardiální tuk (8), a naopak např. Alexopoulos et al používají termín epikardiální tuk (9).

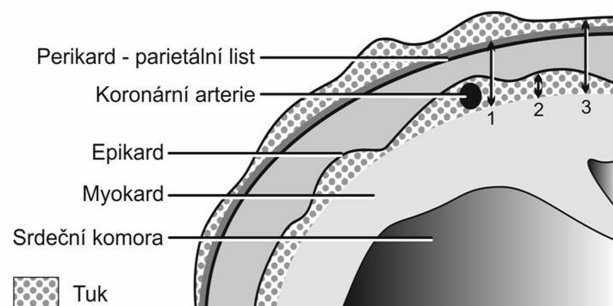
Iozzo uvádí rozdělení na intraperikardiální tuk a extraperikardiální (tuková tkáň vně parietálního listu perikardu – intratorakální nebo parakardiální) (4). Intraperikardiální pak dále dělí na epikardiální (mezi myokardem a viscerálním listem perikardu) a perikardiální, kde zahrnuje tuk mezi viscerálním a parietálním listem perikardu, stejně jako Nagy et al (7).

Jiné rozdělení uvádí Bertaso et al v systematickém review z roku 2013, kdy dokonce perikardiální tuk definuje jako součet epikardiálního a parakardiálního tuku (5).

Metodické nejasnosti se snaží napravit v recentním editoriale Hirata et al, kde definují epikardiální tuk jako tkáň, která adhezuje k myokardu a pohybuje se současně s pohyby srdce a perikardiální tuk jako tuk adhezuující k perikardu a tvořící perikardiální vak (10). Editorial je komentářem k článku Miyazawy et al, který při CT vyšetření perikardiálního tuku definují tuto jednotku dokonce jako tukovou tkáň uvnitř a vně perikardiálního vaku (11).

Vzhledem k metodice popsané při vyšetření ET pomocí CT vyšetření je asi nejlepší definice použitá skupinou Translačního kardiovaskulárního výzkumu z Oxfordu, kteří definují ET jako tukovou tkáň, přilehlou k epikardu, která je uložena uvnitř perikardiálního vaku a perikardiální tuk jako tukovou tkáň v hrudníku, která je vně perikardiálního vaku (6). Na obr. 1. vidíme různé možnosti měření ET.

Obr. 1. Měření epikardiálního tuku (podle (10))



¹podle (6) – epikardiální tuk měřen od parietálního listu perikardu po myokard

²podle (7) – epikardiální tuk měřen mezi epikardem a myokardem

³podle (11) – epikardiální tuk měřen od parakardiálního tuku po myokard

Epikardiální tuk – měření

Zlatým standardem je vyšetření pomocí CT. Při CT vyšetření je většinou používán parametr perikardiální tuk jako tuková tkáň mezi listy perikardu (12).

Echokardiografie představuje velmi nenáročné a levné měření ET. Její použití je však omezeno nízkou reprodukcibilitou a vysokou závislostí na zkušenosti vyšetřujícího (7) a také nižší rozlišovací schopností proti CT vyšetření, kdy je obtížnější zobrazit viscerální vrstvu perikardu. Pomocí této metody nelze přesně kvantifikovat množství ET, jako lze pomocí CT nebo MRI. Někteří autoři měří ET mezi myokardem a viscerálním listem perikardu (13) a jiní mezi epikardem a parietálním listem perikardu (5). K rozlišení může pomoci také souhryb epikardiálního tuku s pohybem myokardu, na rozdíl od perikardiálního tuku, který se se srdečním cyklem nepohybuje (10).

Měření se většinou provádí nad volnou stěnou pravé komory z parasternální dlouhé a krátké osy z po sobě jdoucích 3 srdečních cyklech (7). Někteří autoři doporučují měřit v systole, aby bylo předcházeno případné deformaci během diastoly (13), někteří autoři pak v diastole, aby mohla být hodnota srovnána s dalšími vyšetřovacími modalitami, jako je CT nebo MRI (14).

Pro měření ET lze použít i MRI, kde lze stanovit i objemové množství ET (7). Nicméně tato metoda je v běžné praxi málo přístupná a drahá.

Epikardiální tuk – fyziologické a patofyziologické souvislosti

Embryologicky je epikardiální tuk (ET) původem ze splanchnopleurálního mezodermu a perikardiální tuk z torakálního mezenchymu. Epikardiální tuk je aktivní endokrinní orgán, který secernuje adipokiny a bioaktivní faktory, které ovlivňují myokard vazokrinní nebo parakrinní cestou. Cévní zásobení epikardiálního tuku je společné s myokardem, tedy cestou koronárních arterií. V ET jsou malé adipocyty, které se mohou svým chováním lišit od adipocytů v jiných tukových tkáních, v experimentálních studiích uvolňuje ET více volných mastných kyselin, které tak mohou přispívat k lokálnímu energetickému zásobení myokardu, a zároveň mají adipocyty nižší oxidativní kapacitu a menší využití glukózy. Je velmi málo experimentálních prací, protože experimentální zvířata mají málo ET (7).

Množství ET závisí na věku – s věkem přibývá (5), pohlaví – vyšší je u mužů (14), dále na hmotnosti – vyšší je u osob s BMI nad 27 (15) a etnické příslušnosti – vyšší u bělochů (16). Množství ET může narůstat během let, jak prokázali autoři recentní studie z Japonska (11).

Význam ET ve fyziologii srdečního svalu je uveden v Tab. 1. (6, 7). V posledních letech je dále nově studována role ET v patogenetickém mechanismu aterosklerózy, kde je zdůrazněna parakrinní a vazokrinní úloha ET. V ET se pak nachází vyšší hladiny zánětlivých mediátorů, jako jsou IL6, TNF α , interleukin-1 β , monocytární protein 1, makrofágů, lymfocytů a bazofilů (17). Chronický zánět pak je jak systémový, tak lokální a přispívá ke vzniku ICHS. V epikardiálních adipocytech je potvrzena také snížená sekrece adiponektinu a zvýšená produkce leptinu, kdy tento posun dále přispívá ke vzniku aterosklerózy (13). Snížená hladina adiponektinu zhoršuje endoteliální dysfunkci a zvyšuje hladinu TNF α , na druhé straně pak vyšší hladina leptinu vede k vyšší adhezi monocytů, větší transformaci na pěnové buňky, změně lipidového spektra a zvýšení CRP a prozánětlivých cytokinů. Tyto faktory pak mohou vést ke vzniku nebo destabilizaci sklerotického plátu.

ET je pak zdrojem i jiných zánětlivých mediátorů, jako jsou rezistin, angiotenzinogen, visfatin, omentin, inhibitor aktivátoru plazminogenu a vaskulární endoteliální růstový faktor (7).

Epikardiální tuk a metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) je soubor typických rizikových faktorů, které souvisí s významně vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, diabetes mellitus, výskytem aterosklerózy a některými druhy nádorů.

Asociace mezi ET a MS byla potvrzena v metaanalýze publikované v roce 2014 (17). Zde bylo hodnoceno 9 studií, které zahrnovaly 2027 osob. ET byl měřen pomocí echokardiografie. V subanalýze byla zjištěna závislost na etnické příslušnosti – vyšší asociace u Kavkazské populace. Naopak nebyla nalezena závislost na způsobu měření – ve které části srdečního cyklu byl ET měřen. Velmi podobné výsledky pak uvádí další metaanalýza Rabkina et al (18).

Epikardiální tuk a diabetes mellitus

Vyšší výskyt ET u diabetiků 2. typu popsal již v roce 2009 např. Wang et al. Pomocí logistické regresní analýzy popsali nezávislou asociaci mezi ET, diabetem a parametry MS a dále výskytem ischemické choroby srdeční (ICHS) (19).

Ve studii DCCT/EDIC u 100 diabetiků 1. typu množství ET korelovalo s vyšším BMI, WHR, hladinou glykovaného hemoglobinu, zvýšenou

hladinou triglyceridů, vyšším odpadem albuminu v moči a postižením ledvin (20).

Epikardiální tuk a ischemická choroba srdeční

Na výzkumu souvislostí ET a ICHS se podílí několik vědeckých skupin. Již v roce 2008 publikovala skupina Framinghamské studie signifikantní korelaci výskytu ET a výskytu koronárních kalcifikací (21). U souboru 1 155 osob (54 % žen) bez známého KVO provedli CT vyšetření perikardiálního tuku, intratorakálního tuku, kalciového skóre a stanovení kalcifikace aorty. V závěru vyslovují teorii, že přítomnost tuku může mít lokální toxický efekt na koronární cévy.

V roce 2009 pak skupina MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) publikovala podobné výsledky, kdy na skupině 998 randomizované vybraných pacientů ze souboru MESA (6 814 osob), kterou srovnávali se skupinou MESA, u které se prokázala během 5 let ischemická choroba srdeční (147 osob, z toho 26 z randomizované skupiny), prokázali, že ET (perikardiální tuk) předpovídá vznik ICHS nezávisle na tradičních rizikových faktorech (8).

Další skupinou, která se danému problému věnuje, je skupina z německého Essenu – Heinz Nixdorf Recall Study – Mahabadi et al ve studii 4 093 osob, které sledovali po dobu 8 let, prokázali, že výskyt epikardiálního tuku je spojen v obecné populaci s výskytem fatálních a nefatálních KV příhod. Incidence koronárních příhod stoupala s nárůstem kvartilů. Dvounásobné zvýšení ET bylo spojeno s 1,5x zvýšením rizika vzniku koronární příhody i po adjustaci na tradiční rizikové faktory (12).

Cheng et al sledovali 4 roky osoby bez anamnézy ICHS a cílem byla korelace ET a výskytem hlavních kardiálních příhod (MACE), tuto autoři prokázali, že dvojnásobné zvýšení ET je spojeno s 1,74 x vyšším rizikem MACE (22).

Wu et al publikovali v roce 2014 metaanalýzu studií, která by měla objasnit souvislost lokálního umístění ET a obstrukční ICHS. Autoři našli signifikantní závislost mezi výskytem ET v AV sulkus levé komory a obstrukční ICHS. Nicméně počet studií byl omezený, provedený hlavně v Asii a s různým použitím vyšetřovacích metod (23).

V české literatuře byl publikován článek slovenských autorů, kteří také prokázali vliv ET na predikci ICHS (24).

Epikardiální tuk a arytmie

ET může působit přímo na elektrofyziologické vlastnosti myokardu a iontové kanály, což vede k vyššímu výskytu arytmogenního substrátu v levé síni s následným vznikem fibrilace síní (FS) (25). K tomu mohou

Tab. 1. Význam epikardiálního tuku ve fyziologii srdečního svalu

■ Srdeční metabolismus – lokální energetická zásoba pro srdce, chrání kardiomyocyty před lipotoxicitou vysokých hladin volných mastných kyselin (rychle je využívají)
■ Mechanická ochrana koronárních cév
■ Inervace srdce – obsahuje ganglia, která inervují myokard
■ Tepelná ochrana srdce
■ Produkce adiponektinu – zlepšuje endoteliální funkci stimulací NO syntetázy, snižuje hladinu interleukinu 6 (IL6) a C-reaktivního proteinu přes redukcí tumor necrosis faktoru α (TNF α)
■ Úloha v oxidativním systému
■ Role v metabolismu intracelulárního kalcia
■ Vliv na elektrofyziologické a kontraktilní vlastnosti myokardu
■ Vliv na vznik srdeční fibrózy a aterosklerózy koronárních cév

příspěvat i prozánětlivé vlastnosti ET (26). U osob s FS byl prokázán vyšší obsah ET v oblasti ouška levé síně (27).

V recentním článku Cho et al sledovali 214 osob s diagnózou cévní mozkové příhody, tuto skupinu rozdělili na skupinu s přítomnou FS a bez ní. Skupina s fibrilací síní měla vyšší obsah ET a vyšší hladinu volných mastných kyselin (28).

Poslední patofyziologické poznatky pak shrnuje recentní mini-review (29).

Epikardiální tuk a onemocnění štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy jsou známým rizikovým faktorem kardio-vaskulárních onemocnění. Hormony štítné žlázy zasahují do metabolismu celé řady orgánů a tkání, účastní se na správné funkci lipidového metabolismu, zvyšují vychytávání glukózy, ovlivňují kardiovaskulární systém, účastní se na diferenciaci buněk CNS, zvyšují jejich činnost. Práce Aydogdu et al se zaměřila na vztah oxidativního stresu, hodnoty epikardiálního tuku u pacientů se subklinickou hypotyreózou (SH) (30). Byla prokázána vyšší hodnota epikardiálního tuku, vyšší hodnoty parametrů oxidativního stresu u pacientů se SH. Jelikož je epikardiální tuk brán jako marker viscerální adipozity, který je asociován s metabolickým syndromem a kardiovaskulárními riziky, mohl by být do budoucna brán ET jako možný indikátor vzniku kardiovaskulárních onemocnění u pacientů se SH.

Epikardiální tuk a chronická obstrukční plicní nemoc

Zásadní úlohu v rozvoji CHOPN má především chronický nikotinis-mus, vystavení plicního parenchymu škodlivým inhalačním látkám, výsledkem je neutrofilní typ zánětu, aktivace zánětlivých cytokinů, přestavba a postupná destrukce sept a alveolů, vedoucí až ke vzniku emfyzému. CHOPN je prokázáným rizikovým faktorem pro vznik kardio-vaskulárních onemocnění. Studie Zagacety et al prokázala signifikantně vyšší hodnoty ET u pacientů s CHOPN oproti zdravým kontrolám, výsledky korelovaly s ostatními rizikovými faktory pro KVO, jako BMI,

kouření, fyzická inaktivita, hsCRP, snížení FEV₁, 6minutový test chůzí (31). ET je brán jako nezávislý rizikový faktor vyššího rizika vzniku kardiovas-kulárních onemocnění u pacientů s CHOPN. Výsledky potvrzuje studie publikována v roce 2016 Kirazem et al, která prokázala signifikantně se zvyšující hodnoty ET korelující s tíží onemocnění CHOPN a narůstajícím KVO rizikem (32).

Epikardiální tuk a možnosti léčby

Jako léčba ET je uváděna změna životního stylu, bariatrické operace a použití různých léčiv.

V metaanalýze publikované v roce 2015 byl prokázán lepší vliv diety a bariatrické chirurgické operace na množství ET než cvičení (33).

Vliv pohybové aktivity a jejího typu na množství viscerálního tuku hodnotí metaanalýza Ismail et al, kdy při hodnocení 35 studií prokázali, že aerobní cvičení redukuje viscerální tuk (34). Vliv odporového tréninku v této meta analýze nebyl prokázán.

Ve farmakologické terapii bylo užito několik látek. Při srovnání atorvastatinu a kombinace simvastatinu a ezetimibu na množství ET byl prokázán lepší účinek atorvastatinu (35).

V recentní studii autoři rozdělili 40 pacientů s ICHS a DM 2. typu na dvě skupiny, jednu léčili pomocí dapagliflozinu a druhá dostávala konvenční léčbu. U skupiny léčené pomocí dapagliflozinu došlo ke snížení obsahu ET po 6 měsících léčby (36).

Mezi další látky, které mohou snížit ET, je možno zařadit sitagliptin (37) nebo liraglutid (38).

Závěr

ET je slibným ukazatelem rizika nejrůznějších onemocnění. Je zapotřebí organizovat další studie, které by nejen hodnotily jeho význam jako rizikového faktoru, ale zejména hodnotily možnosti léčby s vlivem na prognózu sledovaných onemocnění.

Je dále zapotřebí sjednotit metodiku měření tak, aby výsledky studií byly srovnatelné.

Podpořeno grantovým projektem IGA_LF_2019_028.

LITERATURA

1. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 921–925.
2. Pischon T, Boeing H, Hoffmann KG, et al. General and abdominal obesity and risk of death in Europe. *NEJM* 2008; 359: 2105–2120.
3. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124: 837–841.
4. Iozzo P. Myocardial, perivascular and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34: 371–379.
5. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e18–e28.
6. Antonopoulos AS, Antoniadou C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol* 2017; 595: 3907–3919.
7. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci* 2017; 13: 864–874.
8. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Clin Nutr* 2009; 90: 499–504.
9. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150–154.
10. Hirata Y, Yamada H, Sata M. Epicardial fat and pericardial fat surrounding the heart have different characteristics. *Circ J* doi:10.1253/circ.CJ-18-0923
11. Miyazawa I, Ohkubo T, Kadowaki S, et al. Change in pericardial fat volume and cardiovascular risk factors in a general population of Japanese men. *Circ J* doi:10.1253/circ.CJ-18-0153
12. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388–1395.
13. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1311–1319.
14. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1586–1591.
15. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, et al. Quantification of epicardial fat and pericardial fat using cardiac computer tomography: reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 896–903.
16. Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA, et al. 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: 311–316.
17. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F, et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *AM J Cardiol* 2013; 111: 73–78.
18. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 31–42.

19. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinology* 2009; 70: 876–882.
20. Darabian S, Backlund JY, Cleary PA, et al. Significance of epicardial and intrathoracic adipose tissue volume among type 1 diabetes patients in the DCCT/EDIC: a pilot study. *PLoS One* 2016; 11: e0159958.
21. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, 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: 605–613.
22. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, et al. Pericardial fat burden on ECG gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 352–360.
23. Wu FZ, Chou JK, Huang YL, et al. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC* 2014; 14: 62.
24. Prídavková D, Kantárová D, Lišková R, et al. Význam epikardiálního tuku a obezitních parametrů při predikci koronární choroby srdce. *Vnitř Lék* 2016; 62: 256–262.
25. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling implication for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 90–100.
26. Acet H, Ertas F, Akai MA, et al. New inflammatory prediction for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 81–89.
27. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, et al. Left epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008232.
28. Cho KI, Kim BJ, Cho SH, et al. Epicardial fat thickness and free fatty acid level are predictors of acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Imaging* 2018; 26: 65–74.
29. Anumonwo JMB, Herron T. Fatty infiltration of the myocardium and arrhythmogenesis: potential cellular and molecular mechanisms. *Front Physiol* 2018; 9: article 2.
30. Aydogdu A, Karakas E Y, Erkus E, et al. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci* 2017; 13: 383–389.
31. Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G, et al. Epicardial Adipose Tissue in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065593>
32. Kiraz K, Gokdeniz T, Kalaycioglu E, et al. Epicardial fat thickness is associated with severity of disease in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 4508–4515.
33. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 406–415.
34. Ismail I, Keating SE, Baker MK, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13: 68–91.
35. Park JH, Park YS, Kim YJ, et al. Effects of statins in 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: 121–126.
36. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 6.
37. Lima-Martínez MM, Paoli M, Rodney M, et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine* 2016; 51: 448–455.
38. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 311–316.