

## Relação entre Circunferência do Pescoço e Espessura da Gordura Epicárdica em uma População de Homens Saudáveis

*Relationship between Neck Circumference and Epicardial Fat Thickness in a Healthy Male Population*

Uğur Küçük<sup>1</sup>, Hilal Olgun Küçük<sup>2</sup>, Ferhat Cüce<sup>3</sup>, Sevket Balta<sup>4</sup>

Gulhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital<sup>1</sup>, Department of Cardiology, İstanbul, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Center Training and Research Hospital<sup>2</sup>, Department of Cardiology, İstanbul, Van Army District Hospital<sup>3</sup>, Department of Radiology, Van, Gulhane Military Medical Academy Department of Cardiology<sup>4</sup>, Ankara – Turkey

### Resumo

**Fundamentos:** A gordura epicárdica é um depósito de gordura visceral na parte superior do organismo que pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de perfis cardiovasculares e metabólicos adversos. Há uma relação direta significativa entre a quantidade de gordura epicárdica e a adiposidade corporal geral (índice de massa corporal, IMC), mas dados sobre a adiposidade subcutânea são limitados.

**Objetivos:** Realizamos um estudo para determinar a associação entre a circunferência do pescoço e a espessura da gordura epicárdica em jovens saudáveis do sexo masculino, além de avaliar as suas correlações individuais com a adiposidade corporal geral e fatores de risco cardiometabólicos.

**Métodos:** Cem pacientes consecutivos do sexo masculino com idade igual ou superior a 18 anos e sem nenhuma condição médica importante e conhecida foram incluídos no estudo. Todos os participantes foram submetidos a um exame físico detalhado que incluiu medida da pressão arterial, peso, altura, razão cintura/quadril e circunferência do pescoço. Sangue foi coletado para determinação da glicemia de jejum e parâmetros lipídicos. Um exame ecocardiográfico padrão foi realizado com determinação adicional da espessura da gordura epicárdica.

**Resultados:** Entre os 100 participantes do estudo, a circunferência do pescoço mostrou correlação significativa com o peso, circunferência de cintura, IMC, glicemia e níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) e triglicerídeos. Não foi observada correlação significativa entre a circunferência do pescoço e níveis de colesterol de alta densidade (HDL-colesterol). A circunferência do pescoço correlacionou moderadamente e positivamente com a espessura da gordura epicárdica à ecocardiografia.

**Conclusão:** Entre pacientes com baixo risco cardiometabólico, o aumento da circunferência do pescoço foi associado a um aumento da espessura da gordura epicárdica. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):266-270)

**Palavras-chave:** Pescoço; Gordura Intra-Abdominal; Pressão Arterial; Doenças Cardiovasculares; Índice de Massa Corporal; Glicemia; Ecocardiografia / diagnóstico.

### Abstract

**Background:** Epicardial fat is an upper body visceral fat depot that may play a significant role in the development of adverse metabolic and cardiovascular risk profiles. There is a significant direct relationship between the amount of epicardial fat and general body adiposity (body mass index, BMI), but data regarding subcutaneous adiposity is limited.

**Objective:** We conducted a study to determine the association between neck circumference and epicardial fat thickness in healthy young male individuals, and assess their individual correlations with general body adiposity and cardiometabolic risk factors.

**Methods:** One hundred consecutive male patients aged 18 years or older with no known major medical conditions were included in the study. All participants underwent detailed physical examination including measurement of blood pressure, weight, height, waist/hip ratio, and neck circumference. Blood was collected to determine fasting glucose and lipid parameters. A standard echocardiographic examination was performed with additional epicardial fat thickness determination.

**Results:** Among 100 study participants, neck circumference correlated significantly with weight, waist circumference, BMI, blood glucose, serum total cholesterol, low-density (LDL)-cholesterol, and triglycerides levels. No significant correlation was found between neck circumference and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels. Neck circumference correlated moderately and positively with echocardiographic epicardial fat thickness.

**Conclusion:** Among patients with low cardiometabolic risk, increased neck circumference was associated with increased epicardial fat thickness. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):266-270)

**Keywords:** Neck; Intra-Abdominal Fat; Blood Pressure; Cardiovascular Diseases; Body Mass Index; Blood Glucose; Echocardiography / diagnosis.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Uğur Küçük •

Gulhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital, Department of Cardiology, İstanbul, 34668 – Turkey

E-mail: drugurkucuk@gmail.com

Artigo recebido em 28/07/2015; revisado em 21/10/2015; aceito em 29/02/2016.

DOI: 10.5935/abc.20160112

## Introdução

Durante os últimos vinte anos, diversas descobertas mudaram drasticamente a nossa visão a respeito do tecido adiposo, de um simples local de armazenamento a um órgão endócrino ativo. Além de seu importante papel no metabolismo glicídico e lipídico, o tecido adiposo participa na sinalização da homeostase sistêmica. Os dois principais tipos de tecido adiposo são a gordura visceral localizada dentro da cavidade abdominal e mediastino e a gordura subcutânea localizada na hipoderme.

A circunferência do pescoço, representante da gordura subcutânea na parte superior do organismo, é um depósito único de gordura que confere risco cardiovascular adicional acima e além da gordura corporal central.<sup>1</sup> A gordura epicárdica é um depósito de gordura visceral na parte superior do organismo que pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de perfis cardiovasculares e metabólicos adversos. Ela modula funções locais da artéria coronária e é ainda implicada na patogênese da doença arterial coronariana.<sup>2,3</sup>

No entanto, não há estudos que tenham examinado a associação entre circunferência do pescoço e gordura epicárdica. Assim, o objetivo desta análise foi caracterizar a correlação entre a circunferência do pescoço e a gordura epicárdica e responder à seguinte pergunta específica: o aumento na circunferência do pescoço está associado com aumento da espessura da gordura epicárdica em indivíduos saudáveis do sexo masculino com baixo risco cardiometabólico?

## Métodos

Nós recrutamos 100 pacientes consecutivos do sexo masculino, com idade igual ou superior a 18 anos, sem condições médicas importantes conhecidas (por exemplo, diabetes, doença arterial coronariana, hipertensão arterial e doença da tireoide ou maligna) e sem uso de medicamentos prescritos. Todos os sujeitos participaram de exames de saúde periódicos anuais entre novembro de 2013 e maio de 2013. Os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo e concordaram em participar, fornecendo consentimento informado por escrito.

Todas as medidas foram realizadas por um examinador utilizando as seguintes técnicas padrões: peso, medido com balança (Holtain, País de Gales) e arredondado para os 100 g mais próximos com o participante vestindo roupas leves; altura, medida com um estadiômetro portátil (Holtain, País de Gales) com o participante descalço e arredondada para o 0,5 cm mais próximo; circunferências de cintura e quadril, medidas com fitas plásticas calibradas semanalmente, e arredondadas para o 1 mm mais próximo. A circunferência de cintura foi medida ao final de uma expiração suave, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca com o paciente em pé, enquanto a circunferência de quadril foi medida no trocânter maior.<sup>1</sup> O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. A circunferência do pescoço foi medida com uma fita plástica de maneira padronizada, horizontalmente e acima da cartilagem

cricotireoidea, logo abaixo da proeminência laríngea, com acurácia de 1 mm.<sup>4</sup> Todas as medições foram realizadas com os sujeitos em pé, de frente para o investigador e com ombros relaxados.

A pressão arterial (sistólica e diastólica) foi medida duas vezes em todos os participantes pelo mesmo médico com uso de um esfigmomanômetro aneróide padrão no braço direito do sujeito sentado. O valor médio destas medidas foi o resultado adotado. Após um jejum de 12 horas, foram coletadas amostras de sangue para análise de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos. A gordura epicárdica foi avaliada através de ecocardiografia transtorácica (ProSound 6, Hitachi-Aloka, Tóquio, Japão). Um exame ecocardiográfico padrão foi realizado em todos os participantes. A espessura máxima da gordura epicárdica foi medida a partir de um corte longitudinal bidimensional na parede livre do ventrículo direito para o anel aórtico ou em um corte paraesternal transversal na ponta do músculo papilar ao final da sístole. Os valores médios das medidas realizadas em três ciclos cardíacos a partir de cada corte ecocardiográfico foram determinados. Com base em estudos anteriores, o valor de 7 mm foi determinado como o limite superior da normalidade para a espessura da gordura epicárdica.<sup>5</sup>

## Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Todos os cálculos estatísticos foram realizados com o programa SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A normalidade foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov além de métodos gráficos (probabilidade-probabilidade e histogramas). Como ambos os parâmetros mostraram distribuição normal, os coeficientes de correlação e seus significados foram calculados com o teste de Pearson. As medidas da circunferência do pescoço e gordura epicárdica foram divididas em cinco grupos iguais e a variabilidade intraobservador foi investigada com o teste Kappa. Um modelo de regressão múltipla foi utilizado para identificar preditores independentes da espessura da gordura epicárdica. A adequação do modelo foi avaliada com resíduos e adequação estatística apropriados. Um nível de erro tipo I de 5% foi utilizado para inferir significância estatística.

## Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 100 indivíduos do sexo masculino com média de idade de  $26,0 \pm 4,3$  anos. Nenhum dos pacientes apresentava comorbidade importante documentada. A média do IMC dos participantes foi de  $24,9 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> e a média da circunferência do pescoço foi de  $39,4 \pm 2,39$  cm (Tabela 1). Na análise de correlação entre todos os indivíduos, a circunferência do pescoço correlacionou significativamente com o peso, circunferência de cintura e IMC, e moderadamente com níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos. Não foi observada correlação significativa entre a circunferência do pescoço e níveis de HDL-colesterol (Figura 1). A circunferência do pescoço correlacionou moderadamente e positivamente com a espessura da gordura epicárdica à ecocardiografia. A matriz de dispersão na Figura mostra a associação linear

Tabela 1 – Associação entre a circunferência do pescoço e clínica, laboratorial e parâmetros ecocardiográficos

	Média ± DP	Coeficientes de correlação	
		R*	p
Altura, cm	175 ± 7,32	0,111	0,272
Peso, kg	76,7 ± 10,87	0,715	< 0,001
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24,9 ± 3,50	0,673	< 0,001
Cintura, cm	90 ± 9,54	0,638	< 0,001
Quadril, cm	103 ± 7,2	0,191	0,06
Colesterol total, mg/dL	183 ± 35,86	0,435	< 0,001
Triglicerídeos, mg/dL	173 ± 54,9	0,338	< 0,001
LDL-colesterol, mg/dL	83,9 ± 25,84	0,432	0,014
HDL-colesterol, mg/dL	45,5 ± 9,59	0,201	0,271
Gordura epicárdica, mm	2,98 ± 1,26	0,474	< 0,001

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; R: coeficiente de correlação de Pearson.

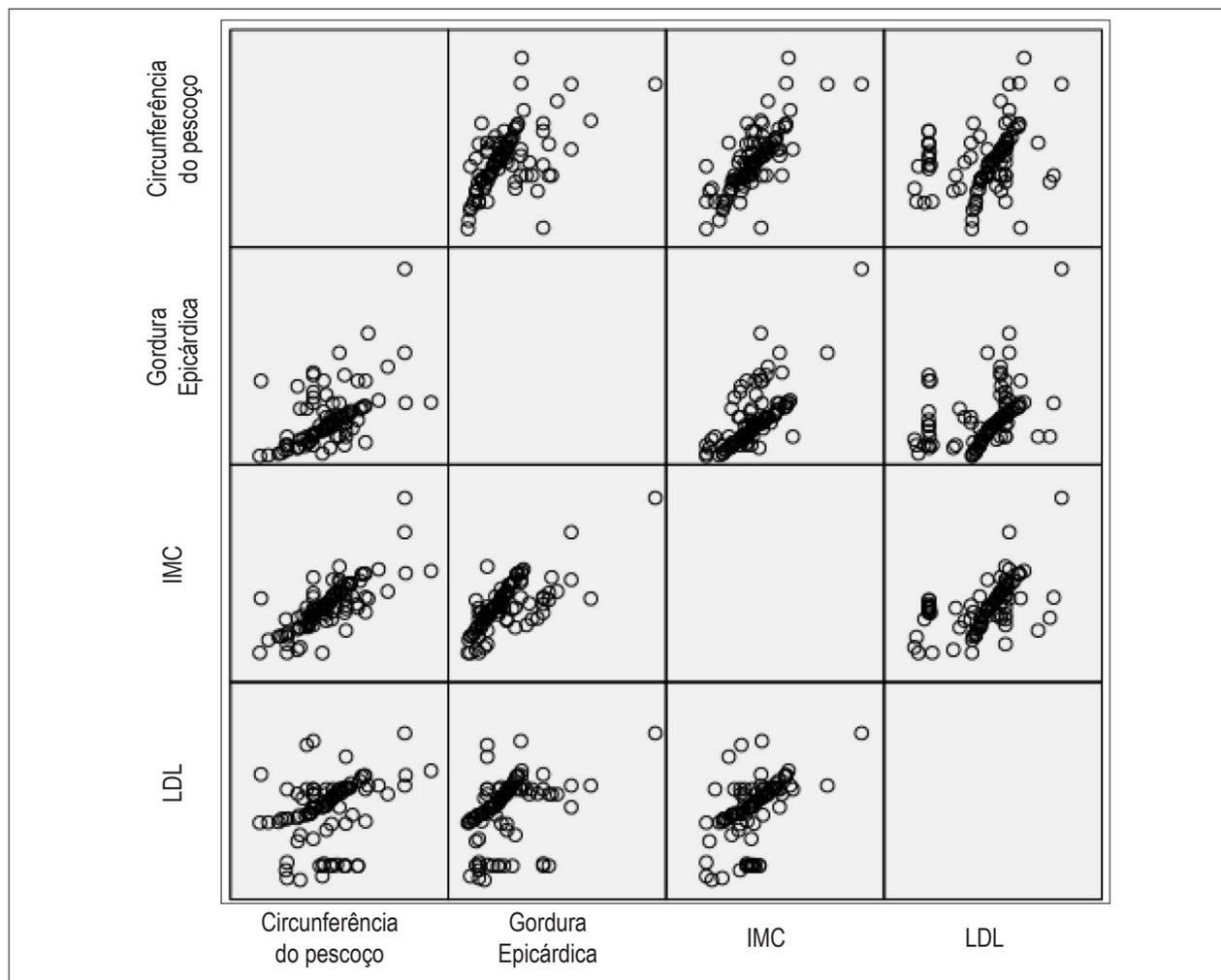


Figura 1 – Matriz de dispersão mostrando as associações entre a circunferência do pescoço, gordura epicárdica, IMC e LDL-colesterol.

entre a circunferência do pescoço, gordura epicárdica, IMC e LDL-colesterol. Nós utilizamos análise de regressão múltipla para testar se a circunferência do pescoço poderia prever significativamente a espessura da gordura epicárdica. Os resultados indicaram que a circunferência do pescoço, IMC e LDL-colesterol explicaram 79% da variância ( $R^2 = 0,799$ ,  $F[3,13] = 17,2$ ,  $p < 0,01$ ). Observamos que a circunferência do pescoço foi preditora de forma significativa da espessura da gordura epicárdica ( $\beta = 0,879$ ,  $p < 0,001$ ). Observamos também uma boa concordância intraobservador para as medidas da circunferência do pescoço e gordura epicárdica (valores de Kappa = 0,723 e 0,715, respectivamente, valores de  $\kappa = 0,574$  e 0,974, respectivamente).

## Discussão

Este estudo mostrou uma correlação entre a circunferência do pescoço e a espessura da gordura epicárdica, bem como entre a circunferência do pescoço e outras medidas antropométricas em indivíduos saudáveis e não obesos do sexo masculino. A circunferência do pescoço também mostrou uma forte correlação com os níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos.

A distribuição da adiposidade corporal é uma preditora mais forte de disfunção metabólica e risco cardiovascular do que a adiposidade corporal total medida pelo IMC.<sup>6</sup> A ampla utilização da circunferência de cintura é baseada na sua correspondência com a gordura abdominal visceral, que é considerada como tendo um papel importante no risco cardiometabólico.<sup>7</sup> Além da circunferência de cintura, outras circunferências também têm sido avaliadas como índices antropométricos, incluindo a circunferência do pescoço, quadril, coxa, braço e panturrilha. Entre elas, a circunferência do pescoço é uma medida alternativa da gordura subcutânea da parte superior do organismo que se relaciona ao risco cardiometabólico tanto quanto o tecido adiposo abdominal visceral.<sup>8</sup> Consistente com achados anteriores,<sup>9</sup> este estudo mostrou que a circunferência do pescoço correlacionou bem com a circunferência de cintura, relação cintura-quadril e IMC. Em comparação com a circunferência da cintura, a circunferência do pescoço é mais fácil de ser medida e tem baixa variabilidade intraobservador e interobservador.<sup>10</sup>

No *Framingham Heart Study*, a circunferência do pescoço foi associada com fatores de risco cardiometabólico mesmo após ajuste para o tecido adiposo abdominal visceral.<sup>8</sup> Da mesma forma, nós mostramos uma correlação positiva entre a circunferência do pescoço, níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos. Com base nestes achados, alguns autores têm sugerido o uso da circunferência do pescoço como uma ferramenta para identificação da síndrome metabólica e resistência à insulina.<sup>9</sup> Estas correlações se estendem ainda mais para o quadro clínico com dados mostrando associações entre aterosclerose clínica/subclínica e circunferência do pescoço.<sup>11-13</sup>

A gordura epicárdica está localizada na superfície do coração, principalmente em torno dos vasos coronarianos epicárdicos. Ela representa o verdadeiro depósito de gordura visceral do coração. Sob condições fisiológicas normais, a gordura epicárdica tem várias funções putativas: proteção do

coração contra níveis excessivamente altos de ácidos graxos circulantes, fornecimento de energia local em períodos de alta demanda canalizando ácidos graxos para o miocárdio, além de amortecimento dos efeitos de torção sobre as artérias coronárias induzidos pela onda arterial de pulso e contração cardíaca.<sup>14,15</sup> A gordura epicárdica é também uma fonte de várias citocinas pró-inflamatórias e proaterogênicas, assim como de fator de necrose tumoral  $\alpha$ , proteína-1 quimiotática de monócitos, interleucina-6, leptina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e angiotensinogênio.<sup>16,17</sup> A gordura epicárdica também produz adipocinas anti-inflamatórias e antiaterogênicas tais como adiponectina e adrenomedulina.<sup>5,18</sup> Em geral, a gordura epicárdica exerce uma modulação protetora da função vascular e partição de energia em situações saudáveis, mas quando expandida, transforma-se em um órgão adverso lipotóxico, protrombótico e pró-inflamatório.<sup>19,20</sup>

A espessura da gordura epicárdica pode ser visualizada e medida com ecocardiografia bidimensional, ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada. À ecocardiografia, a espessura da gordura epicárdica reflete claramente a adiposidade visceral e aumenta com o aumento da adiposidade em geral. Em corações com massa acentuadamente aumentada de gordura epicárdica, a sua espessura mostra uma correlação altamente significativa com o peso corporal.<sup>21</sup> Estudos de autópsia, no entanto, relatam uma fraca correlação entre o IMC e a gordura epicárdica. Vários estudos de autópsia avaliaram a correlação entre a gordura epicárdica e o tecido adiposo subcutâneo. Womack<sup>22</sup> relatou uma correlação significativa entre a gordura epicárdica e a quantidade total de gordura na panturrilha em ambos os sexos. Além de todos as associações mencionadas acima entre diferentes tecidos de gordura subcutânea e gordura epicárdica, há escassez de estudos relacionando a circunferência do pescoço com a gordura epicárdica como um representante de adiposidade subcutânea na parte superior do organismo. Este é o primeiro estudo a demonstrar uma correlação significativa entre a circunferência do pescoço e a espessura da gordura epicárdica.

Considerando que a espessura da gordura epicárdica à ecocardiografia se correlaciona com a síndrome metabólica, resistência à insulina, doença arterial coronariana e aterosclerose subclínica, ela pode servir como uma ferramenta simples para prever risco cardiometabólico.<sup>23-25</sup> Durante perda de peso, mudanças substanciais na espessura da gordura epicárdica à ecocardiografia podem igualmente sugerir a sua utilização como um marcador do efeito terapêutico. No entanto, a necessidade de utilização da ecocardiografia para mensuração da espessura da gordura epicárdica limita a sua utilização generalizada na prática clínica, enquanto a medida da circunferência do pescoço é uma ferramenta informativa simples e de baixo custo que qualquer prestador de serviços de saúde pode utilizar na avaliação de risco cardiometabólico e estimativa da espessura da gordura epicárdica.

## Conclusões

A circunferência do pescoço se mostrou uma alternativa viável e confiável, e se correlacionou bem com outras medidas antropométricas e parâmetros cardiometabólicos. Também se mostrou fortemente associada com a espessura da gordura epicárdica. Sugerimos que a medição da circunferência do

pescoço seja utilizada para estimar a espessura da gordura epicárdica na prática clínica diária.

### Limitações

Uma vez que este estudo incluiu apenas homens jovens saudáveis, não podemos determinar se os resultados podem ser aplicados a outras populações incluindo mulheres e indivíduos com síndrome metabólica ou outras comorbidades. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo autor, o que torna o estudo propenso a erro sistemático.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Küçük U. Obtenção de dados: Küçük U, Cüce F. Análise estatística: Küçük U. Redação

do manuscrito: Küçük HO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Küçük HO, Balta S. Supervisão / como investigador principal: Küçük HO.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

1. Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, Wang SM, et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2014;14:311.
2. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijis MF, 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.
3. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442-5.
4. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al; Beijing Community Diabetes Study Group. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2465-7.
5. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Cardiol*. 2005;2(10):536-43.
6. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition; Physical Activity and Metabolism; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
7. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(11):2191-8.
8. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3701-10.
9. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):874-81.
10. LaBerge RC, Vaccani JP, Gow RM, Gaboury I, Hoey L, Katz SL. Inter- and intra-rater reliability of neck circumference measurements in children. *Pediatric Pulmonol*. 2009;44(1):64-9.
11. Zen V, Fuchs FD, Wainstein MV, Gonçalves SC, Biavatti K, Riedner CE, et al. Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(4):323-30.
12. Medeiros CA, Bruin VM, Castro-Silva C, Araujo SM, Chaves Junior CM, Bruin PF. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):559-64.
13. Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1026-31.
14. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32.
15. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007;8(3):253-61.
16. 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.
17. 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.
18. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Sassi V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(5):E1443-50.
19. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S371-9.
20. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012;205(2):194-208.
21. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol*. 1995;76(5):414-8.
22. Womack HC. The relationship between human body weight, subcutaneous fat, heart weight, and epicardial fat. *Hum Biol*. 1983;55(3):667-76.
23. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.
24. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des*. 2007;13(21):2180-4.
25. Kim BJ, Kim BS, Kang JH. Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with coronary artery calcification - results from the CAESAR study. *Circ J*. 2015;79(4):818-24.