

Tejido adiposo epicárdico como predictor de enfermedad coronaria. ¿Un nuevo parámetro para la estratificación del riesgo cardiovascular?

Epicardial Adipose Tissue as Predictor of Coronary Artery Disease. A New Parameter to Stratify Cardiovascular Risk?

VICTORIA CRETA¹, CLAUDIO HIGA², WALTER MASSON³

RESUMEN

La asociación entre el tejido adiposo visceral y la enfermedad cardiovascular ha sido claramente establecida. Asimismo, se ha determinado que la adiposidad ectópica se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en comparación a la adiposidad subcutánea. En este contexto, múltiples investigaciones han evaluado el rol del tejido adiposo epicárdico (TAE) en la enfermedad cardiovascular. El TAE se localiza entre la superficie miocárdica y la hoja visceral del pericardio, y puede cuantificarse mediante técnicas no invasivas como ser el ecocardiograma, la tomografía computada o la resonancia nuclear magnética. El TAE no es simplemente un órgano de depósito. Actualmente, se considera que es un tejido metabólicamente activo capaz de secretar múltiples adipoquinas que actúan mediante diferentes vías de señalización parácrina, endócrina, vasócrina y/o autócrina. La evidencia actual sugiere que el TAE puede ser un factor contribuyente en la patogénesis de la enfermedad coronaria, asociándose además con su gravedad y progresión. En ese sentido, algunos autores han postulado al TAE como un nuevo factor de riesgo cardiovascular y como un potencial blanco terapéutico. El objetivo de esta revisión es analizar la relación del TAE con la enfermedad cardiovascular, principalmente con la enfermedad coronaria.

Palabras clave: Tejido adiposo epicárdico - Riesgo cardiovascular - Enfermedad coronaria

ABSTRACT

The association between visceral adipose tissue and cardiovascular disease has been clearly established. Likewise, it has been determined that ectopic adiposity is associated with a higher cardiovascular risk compared to subcutaneous adiposity. In this context, multiple investigations have evaluated the role of epicardial adipose tissue (EAT) in cardiovascular disease. EAT is located between the myocardial surface and the visceral layer of the pericardium, and can be quantified by noninvasive techniques such as echocardiography, computed tomography, or magnetic resonance imaging. The EAT is not simply a storage organ. Currently, it is considered to be a metabolically active tissue capable of secreting multiple adipokines that act through different paracrine, endocrine, vasocrine and/or autocrine signaling pathways. Current evidence suggests that EAT may be a contributing factor in the pathogenesis of coronary heart disease, as well as being associated with its severity and progression. In this sense, some authors have postulated EAT as a new cardiovascular risk factor and as a potential therapeutic target. The aim of this review is to analyze the association between EAT and cardiovascular disease, mainly coronary artery disease.

Key words: Epicardial adipose tissue - Cardiovascular risk - Coronary heart disease

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial. Se proyecta que para el año 2030 más de las tres cuartas partes de las muertes serán por enfermedades crónicas no transmisibles, lo que representaría el 66% de la carga de enfermedad en todo el mundo. (1) A pesar de este escenario desalentador, estas enfermedades son prevenibles en gran medida.

Es bien conocida la asociación entre el tejido adiposo visceral y la enfermedad cardiovascular, y que el riesgo metabólico y cardiovascular depende no solo de la cantidad de tejido adiposo, sino también del tipo y de su distribución corporal. (2) En ese sentido, se ha determinado que la adiposidad ectópica se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en comparación a la adiposidad subcutánea. En este contexto, múltiples investigaciones han evaluado el rol del tejido adiposo epicárdico (TAE) en la enfermedad cardiovascular.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:304-309. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20549>

Recibido: 10/05/2022 - Aceptado: 11/07/2022

Dirección para separatas: Dra. Victoria Creta. E-mail: vicky_creta@hotmail.com

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Alemán de Buenos Aires

² Servicio de Cardiología, Hospital Alemán de Buenos Aires

³ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

El TAE se localiza entre la superficie miocárdica y la hoja visceral del pericardio, sin una fascia que lo separe del miocardio o de los vasos coronarios. Al igual que la grasa visceral, se origina a partir del mesodermo durante la embriogénesis. Es importante remarcar que el TAE se diferencia del tejido adiposo pericárdico, localizado entre la capa visceral y la capa parietal del pericardio, y cuyo origen embriológico es el ectodermo.

El objetivo de esta revisión es analizar la relación del TAE con la enfermedad cardiovascular, principalmente con la enfermedad coronaria (EC).

Métodos diagnósticos para analizar el tejido adiposo epicárdico

Se dispone de varias técnicas no invasivas para la determinación del TAE. Los principales métodos propuestos son el ecocardiograma y la tomografía computada. El primero se caracteriza por ser un método simple, seguro, de bajo costo, reproducible y ampliamente disponible; el segundo es un método más preciso y permite valorar no solo el grosor, sino también el volumen del TAE.

El ecocardiografista debería identificar al TAE como el espacio libre de ecos entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio. Iacobellis y col. proponen realizar la medición en la ventana paraesternal izquierda. (3) En el eje largo, se debe hacer de forma perpendicular sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole (durante la diástole el mismo es comprimido, por lo que se puede subestimar el valor absoluto), utilizando el anillo aórtico como referencia anatómica. Asimismo, se deben realizar tres mediciones, en tres ciclos cardíacos y luego promediarlas. Este procedimiento muestra una alta concordancia intra e interobservador. Sin embargo, muchos autores critican la variabilidad en las mediciones y agregan que al ser una imagen bidimensional no permite cuantificar el volumen, subestimando la totalidad del mismo.

Como alternativas, se propone el uso de la resonancia magnética nuclear y la tomografía computada, esta última el método de elección en la actualidad. Ambos estudios permiten obtener mediciones más precisas del grosor y del volumen, presentando menor variabilidad en comparación al ecocardiograma. (4-6) Con el avance de la tecnología, se están desarrollando modelos para la cuantificación semiautomática o automática mediante inteligencia artificial. La tomografía computada también permitiría determinar de forma simultánea el puntaje de calcio coronario. Además, un aumento en la densidad de dicho tejido sería expresión de la inflamación local y de neovascularización, agregando una estimación cualitativa. (7, 8) En contraposición, son métodos más costosos, menos accesibles y, en el caso de la tomografía, expone al paciente a radiación ionizante.

Queda aún pendiente estandarizar los valores del TAE según el sexo y la edad, y establecer los puntos de corte a partir de los cuales determinar un aumento patológico del mismo.

Tejido adiposo epicárdico y aterosclerosis.

El tejido adiposo no es simplemente un órgano de depósito. Actualmente, se considera que es un tejido metabólicamente activo capaz de secretar múltiples adipocinas que actúan mediante diferentes vías de señalización parácrina, endócrina, vasócrina y/o autócrina. (3, 9) El conocimiento actual sugiere que el TAE no sería una excepción, ya que tendría una gran influencia sobre los tejidos adyacentes y distantes. El tamaño del adipocito es un determinante importante en la expresión de citoquinas. De hecho, algunos autores consideran que existiría un mecanismo masa-dependiente que determinaría su perfil metabólico. (3)

En condiciones fisiológicas, el TAE tiene propiedades “cardioprotectoras”. Iacobellis y col. han demostrado que los adipocitos en este contexto son de menor tamaño, tienen mayor contenido proteico y actúan como “buffer” al sintetizar y degradar ácidos grasos, protegiendo al miocardio de la lipotoxicidad generada por los mismos. (3, 10) Asimismo, es capaz de secretar diversas hormonas antiinflamatorias y antiaterogénicas, como por ejemplo la adiponectina, que regula el metabolismo energético y de la glucosa, además de mejorar la función endotelial y reducir la proliferación de células del tejido muscular liso. (11)

En condiciones patológicas, como por ejemplo en pacientes con obesidad o diabetes mellitus tipo II, se genera hiperplasia e hipertrofia del adipocito del TAE, con un cambio en la expresión genética y en su metabolismo. (3, 10) Esto produce mayor liberación de ácidos grasos libres por aumento de la lipólisis y una alteración en la capacidad “buffer” del tejido, y, en consecuencia, mayor lipotoxicidad. Por otro lado, promueve la liberación de moléculas proinflamatorias y moléculas de adhesión que actuarían sobre las células musculares lisas y las células endoteliales, favoreciendo la diferenciación de células mesenquimales a fibroblastos, la migración de monocitos, macrófagos y linfocitos, y la transformación de macrófagos a células espumosas, creando un ambiente proaterogénico. (4, 9, 12, 13) En otras palabras, la evidencia actual indica que el TAE puede desempeñar un papel pro o anti-aterogénico, dependiendo del contexto del paciente.

Múltiples reportes publicados han evaluado la asociación entre el TAE y los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Uno de los hallazgos más interesantes fue la asociación significativa entre el aumento del TAE y la prevalencia de síndrome metabólico, así como con cada uno de sus componentes, e incluso luego de ajustar por posibles confundidores. (12, 14-16) Se estima que la medición del TAE podría aportar información más certera que la obtenida con otras variables utilizadas para la cuantificación del tejido adiposo, como el perímetro de la cintura o el índice de masa corporal, ya que estos parámetros no distinguen entre tejido adiposo visceral y subcutáneo.

Tejido adiposo epicárdico y enfermedad coronaria.

La evidencia actual sugiere que el TAE puede ser un factor contribuyente en la patogénesis de la enferme-

dad coronaria, asociándose además con su gravedad y progresión.

Las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias tienden a ser más prominentes en la proximidad del tejido adiposo. (17) Los segmentos de las arterias coronarias con trayecto intramiocárdico, y por lo tanto sin contacto directo con el TAE, raramente presentan placas ateroscleróticas. Diferencias embriológicas, histológicas, morfológicas y biomecánicas entre ambas localizaciones, y la diferencia en las condiciones físicas y de los tejidos que las rodean, podrían explicar dichos hallazgos. En ese sentido, se ha reportado una mayor expresión de macrófagos activados y linfocitos en el TAE en pacientes con enfermedad coronaria, no así en el tejido adiposo subcutáneo. (18, 19) Asimismo, la expresión y secreción de citoquinas inflamatorias en el TAE es mayor en las zonas cercanas a lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias. (20-22)

Diversos estudios han demostrado una asociación significativa e independiente (ajustada por los factores de riesgo tradicionales) entre el aumento en el grosor o el volumen del TAE y la presencia de lesiones coronarias ateroscleróticas, incluso con el grado de estenosis y la presencia de ciertas características de "alto riesgo". (23-26)

Luego de analizar varios modelos predictivos en una cohorte de derivación ($n = 5743$) y en una cohorte de validación ($n = 2844$ pacientes) de pacientes estables que consultaron por dolor precordial, Zhou y col. propusieron incluir al TAE y al puntaje de calcio coronario como herramientas predictivas de enfermedad coronaria obstructiva. (27) En este caso, el método para cuantificar el TAE fue la tomografía computada. Luego de ajustar por potenciales confundidores, un volumen del TAE mayor a 100 ml se asoció de manera significativa a la presencia de lesiones coronarias obs-

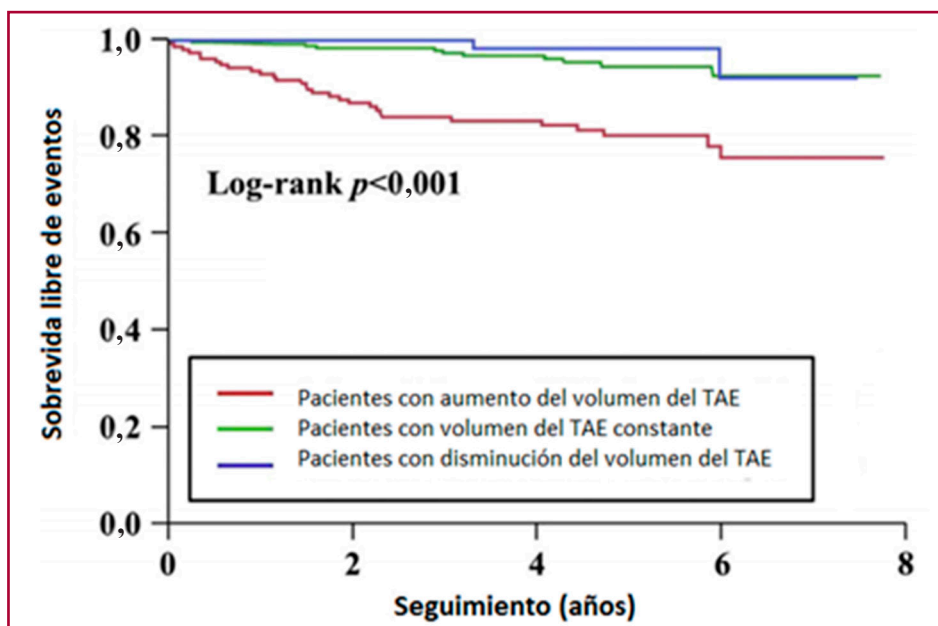
tructivas. Un modelo predictivo que agregó al TAE y al puntaje de calcio coronario presentó un área bajo la curva ROC de 0,873 (IC 95% 0,864-0,883), significativamente mejor a la observada en un modelo que incluyó solo los factores de riesgo tradicionales (0,789, IC 95% 0,777-0,801; $p < 0,0001$). Asimismo, el modelo que incluyó al TAE como variable predictiva, presentó un mayor índice de reclasificación neta que los modelos que no lo incluyeron.

Un estudio de cohorte que analizó 517 pacientes sin obesidad evaluó si la progresión en el volumen del TAE estimado por tomografía computada podía predecir el avance de las lesiones coronarias (evaluadas mediante angiotomografía) y la aparición de eventos clínicos relacionados con ellas. (28) Durante el seguimiento, el aumento en el volumen del TAE se asoció significativamente con una mayor incidencia de lesiones coronarias obstructivas y con la aparición de características de alto riesgo. Asimismo, los pacientes que mostraron un aumento en el volumen del TAE, en comparación a los que no lo tuvieron, presentaron un mayor riesgo de presentar un síndrome coronario agudo, luego de un seguimiento promedio de 4 años (HR 3,78, IC 95% 2,00-7,67, $p < 0,001$) (Figura 1).

Más allá de la asociación entre el TAE y el compromiso anatómico de las arterias coronarias, recientes investigaciones sugieren que el TAE podría afectar la función de las arterias coronarias. En ese sentido, el TAE fue un predictor independiente de isquemia miocárdica en un estudio previamente publicado. (29, 30)

Un metaanálisis (33 estudios y 41 534 pacientes incluidos) evaluó la asociación entre el TAE y la presencia de estenosis coronaria obstructiva o significativa (estenosis $\geq 50\%$ y $\geq 70\%$ en al menos una arteria coronaria, respectivamente), el puntaje de calcio coronario (puntaje > 0), la presencia de isquemia miocárdica y la

Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida libre de eventos según los cambios en el volumen del TAE. TAE: tejido adiposo epicárdico. Extraído y modificado de: Atherosclerosis. 2014; 237: 353-360.



ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), luego de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. (31) En todos los artículos incluidos en dicha revisión, la cuantificación del TAE se realizó mediante tomografía computada. Los hallazgos principales demostraron una asociación significativa e independiente entre el volumen del TAE y la presencia de lesiones coronarias obstructivas (RR 1,06, IC 95% 1,03-1,08) y significativas (RR 1,51, IC 95% 1,26-1,82), la presencia de isquemia miocárdica (RR 1,06, IC 95% 1,01-1,12) y una mayor incidencia de MACE (RR 1,04, IC 95% 1,02-1,06). Estos hallazgos demuestran que la medición del TAE podría aportar información más allá de la obtenida a partir de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.

Un análisis *post hoc* del estudio prospectivo EISNER (“Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research”) (32) evaluó el volumen y la atenuación del TAE cuantificada por tomografía computada en 2068 pacientes asintomáticos. Luego de un seguimiento promedio de 14 años, se observó una asociación significativa entre el volumen de TAE ($\geq 113 \text{ cm}^3$) y la incidencia de MACE, independientemente de la presencia o ausencia de calcio coronario (HR 1,52, IC 95% 1,23-1,89, $p < 0,001$). La adición de volumen del TAE a la evaluación del riesgo cardiovascular implicó una mejoría neta en el índice de reclasificación (0,218, IC 95% 0,079-0,357, $p = 0,002$). (33)

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de evidencia que sostiene la asociación entre el TAE y la enfermedad coronaria, algunos estudios reportaron resultados conflictivos. (34-36) De hecho, algunos autores plantearon la posibilidad de que el cambio metabólico y anatómico del TAE podría ser secundario a las lesiones ateroscleróticas coronarias y no un factor predisponente.

Posibilidades terapéuticas.

Considerando la evidencia presentada hasta aquí, es razonable considerar que el TAE podría ser un blanco terapéutico. Múltiples estudios experimentales han evaluado la posibilidad de reducir su volumen mediante diversos tratamientos.

Algunos autores demostraron una disminución del TAE luego de la pérdida de peso asociada a dietas hipocalóricas, así como también luego de realizar una cirugía bariátrica, con mayor reducción del tejido adiposo visceral que del subcutáneo. (37,38)

En cuanto al tratamiento farmacológico, las estatinas han demostrado disminuir el grosor y el volumen del TAE, independientemente de la reducción del Colesterol LDL, sin modificar el tejido adiposo subcutáneo. (39, 40)

Por otro lado, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar GLP1) han demostrado disminuir significativamente el TAE en pacientes con diabetes tipo II. Estas drogas enlentecen el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito, lo que lleva a la pérdida de peso por una reducción en el tejido adiposo. Es

interesante remarcar que la reducción en el TAE es mayor que la observada en el índice de masa corporal o la circunferencia de cintura. (41, 42)

En estos últimos años, se ha demostrado el beneficio de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), inicialmente en pacientes diabéticos, y luego en múltiples patologías. Díaz Rodríguez y col. demostraron que el SGLT2 se expresa a nivel del TAE y que la dapagliflozina reduce la secreción de citoquinas por parte del adipocito *in vitro*. (43) Recientemente, Iacobellis y col. realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que analizó el efecto de dapagliflozina sobre el grosor del TAE. (44) Luego de 12 semanas, se observó una reducción significativa del grosor del TAE con el uso de dicho fármaco. Un dato para resaltar es que la reducción en el grosor del TAE fue mayor que los cambios en el peso corporal (20% *versus* 8% a las 24 semanas). En contraposición, otro estudio aleatorizado no encontró una asociación significativa entre el uso de empagliflozina y el volumen del TAE. (45)

Una limitación de los estudios mencionados es que ninguno evaluó si la reducción farmacológica en el volumen del TAE se asoció con una menor incidencia de eventos cardiovasculares.

Finalmente, un estudio desarrollado en animales mostró que la remoción quirúrgica del TAE perivascular adyacente a lesiones coronarias disminuye la progresión de la aterosclerosis, reduce la proliferación celular, y contribuye a la estabilización de la placa de ateroma y al remodelado positivo. (46) En base a estos resultados, los autores sugieren como línea de investigación, la posibilidad de implementar lipectomía durante la cirugía de revascularización miocárdica.

Reflexiones finales

Siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte a nivel mundial, mucho esfuerzo y tiempo se han dedicado a identificar factores que permitan estratificar y predecir el riesgo cardiovascular. Hace décadas que sabemos que el exceso de tejido adiposo se asocia con la enfermedad cardiovascular. La evidencia actual sugiere la relación del aumento del TAE con los factores de riesgo tradicionales, la aterosclerosis, la isquemia miocárdica y los eventos clínicos relacionados. Algunos de los estudios presentados, incluso, demuestran que dicha asociación es más fuerte que la observada con los factores de riesgo tradicionales. En este contexto, muchos autores proponen considerar al TAE como un nuevo factor de riesgo cardiovascular modificable. Sin embargo, sabemos que la importancia del tejido adiposo perivascular es un concepto en desarrollo y la mayoría de los estudios publicados son de pequeñas dimensiones y presentan limitaciones metodológicas.

Según el Ministerio de Salud de la Nación “un programa de tamizaje (cribado) consiste en aplicar una prueba diagnóstica sencilla, sensible y de bajo costo a un gran número de personas, con el objetivo de detectar precozmente a aquellos con mayor probabilidad de tener

la enfermedad en cuestión, siendo el fin último reducir la morbi-mortalidad por esa causa. Se justifica este tipo de estrategia en enfermedades con graves consecuencias en la salud, para las cuales exista un tratamiento efectivo y cuya prevalencia en la fase preclínica es elevada”.

(1) La cuantificación del TAE podría ser encuadrada en esta definición según la evidencia preliminar analizada. Sin embargo, es necesario continuar desarrollando investigaciones en este campo, para poder determinar con mayor precisión la capacidad predictiva de esta nueva herramienta, y, fundamentalmente, establecer su aplicabilidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tercera encuesta nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles [Internet]. Ministerio de Salud. 2013. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf.
2. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem. Cell Biol.* 2008;40:821-36. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.12.001>
3. Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens riesgo vasc* 2011;28:63-8. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2010.12.003>
4. Russo R, Di Iorio B, Di Lullo L, Russo D. Epicardial adipose tissue: new parameter for cardiovascular risk assessment in high risk populations. *J Nephrol.* 2018 Dec;31(6):847-853. [10.1007/s40620-018-0491-5](https://doi.org/10.1007/s40620-018-0491-5). <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0491-5>
5. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA et al. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;197:896-903. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.016>
6. Bertaso AG, Bertol D, Bartholow Duncan B, Foppa M. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:e18-e28. <https://doi.org/10.5935/abc.20130138>
7. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis* 2021;321:30-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008>
8. Militello C, Rundo L, Toia P, Conti V, Russo G, Filorizzo C, et al. A semi-automatic approach for epicardial adipose tissue segmentation and quantification on cardiac CT scans. *Comput Biol Med* 2019;103424. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103424>
9. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci* 2017;13:864-74. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63259>
10. Iacobellis G, Barbaro G. The Double Role of Epicardial Adipose Tissue as Pro- and Anti-Inflammatory Organ. *Horm Metab Res* 2008;40:442-5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062724>
11. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin* 2005;124:388-95. <https://doi.org/10.1157/13072576>
12. Milton Packer MD. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2360-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
13. Basurto Acevedo ML, Fernández Muñoz MJ, Córdova Pérez N, Vega García S, Díaz Martínez AG, González Escudero EA. Grasa epicárdica y factores de riesgo cardiometabólico en la posmenopausia. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58:350-5. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2015.03.011>
14. Song DK, Hong YS, Lee H, Oh JY, Sung YA, Kim Y. Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes Metab J* 2015;39:405-13. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.5.405>
15. 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. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0107>
16. Calabuiga A, Barba J, Guembe MJ, Díez J, Berjón J, Martínez-Vila E y col. Grasa epicárdica en la población general de mediana edad y su asociación con el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:254-60. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.025>
17. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: ¿a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24:329-36. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00426-8](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00426-8)
18. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:248-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.048>
19. 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;52:139-42. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.139>
20. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108: 2460-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>
21. Baker AR, Harte AL, Howell N, Pritlove DC, Ranasinghe AM, da Silva NF, et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:261-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2579>
22. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:1651-4. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.09.006>
23. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2012;23:227-33. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328351ab2c>
24. Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, Talman A, Hettige T, Cameron JD, et al. Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006379. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006379>
25. Yu W, Liu B, Zhang F, Wang J, Shao X, Yang X, et al. Association of Epicardial Fat Volume With Increased Risk of Obstructive Coronary Artery Disease in Chinese Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e018080. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018080>
26. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness Correlates with the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients with Chest Pain. *PLoS One* 2014;9:e110005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110005>
27. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, et al. Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease Above Traditional Risk Factors and Coronary Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008002. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008002>
28. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Jissho S, Taguchi H, et al. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in nonobese subjects with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014;237:353-60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.015>

29. Khawaja T, Greer C, Thadani SR, Kato TS, Bhatia K, Shimbo D, et al. Increased regional epicardial fat volume associated with reversible myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2015;22:325-33. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-0004-4>
30. Zehir R, Güner A, Hayiroglu MI, Oz TK, Osken A, Aksu H, et al. Clinical usefulness of epicardial adipose tissue in patients with high-intermediate pre-test probability for coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2018;76:1002-8. <https://doi.org/10.5603/KPa2018.0054>
31. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Morais G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:490-7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex314>
32. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of Coronary Artery Calcium Scanning on Coronary Risk Factors and Downstream Testing: The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) Prospective Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1622-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.019>
33. Lin A, Wong ND, Razipour A, McElhinney PA, Commandeur F, Cadet SJ, et al. Metabolic syndrome, fatty liver, and artificial intelligence-based epicardial adipose tissue measures predict long-term risk of cardiac events: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:27. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01220-x>
34. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of CAD. *Atherosclerosis* 2006;186:354-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.004>
35. Tanami Y, Jinzaki M, Kishi S, Matheson M, Vavere AL, Rochitte CE, et al. Lack of association between epicardial fat volume and extent of coronary artery calcification, severity of coronary artery disease, or presence of myocardial perfusion abnormalities in a diverse, symptomatic patient population: results from the CORE320 multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002676. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002676>
36. Muthalaly RG, Nerlekar N, Wong DT, Cameron JD, Seneviratne SK, Ko BS. Epicardial adipose tissue and myocardial ischemia assessed by computed tomography perfusion imaging and invasive fractional flow reserve. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.12.007>
37. Snel M, Jonker JT, Hammer S, et al. Long-term beneficial effect of a 16-week very low-calorie diet on pericardial fat in obese type 2 diabetes mellitus patients. *Obesity* 2012;20:1572-6. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.390>
38. Gaborit B, Jacquier A, Kober F, Abdesselam I, Cuisset T, Boullou-Cioccaet S, et al. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1381e9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.016>
39. Park JH, Park YS, Kim YJ, Lee IS, Kim JH, Lee JH, et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:121-6. <https://doi.org/10.4250/jcu.2010.18.4.121>
40. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, Chen Z, Lopaschuk G, Stillman AE. Statins Reduce Epicardial Adipose Tissue Attenuation Independent of Lipid Lowering: A Potential Pleiotropic Effect. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013104. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013104>
41. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, Nieddu L, Mandosi E, Fallarino M et al. Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta Diabetol* 2015;52:727-32. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0710-z>
42. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:311-6. <https://doi.org/10.1002/oby.21718>
43. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, et al. Effects of Dapagliflozin on Human Epicardial Adipose Tissue: Modulation of Insulin Resistance, Inflammatory Chemokine Production and Differentiation Ability. *Cardiovasc. Res* 2018;114:336-46. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx186>