

Actualización en el metabolismo del tejido adiposo epicárdico: un (no tan) nuevo protagonista de la enfermedad cardiovascular

Update on the metabolism of epicardial adipose tissue: a (not so) new protagonist of cardiovascular disease

Dra. Magalí Barchuk^{1,2}, Dr. Juan Patricio Nogueira³, Dra. Gabriela Berg^{1,2}

¹Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

Resumen

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, a pesar de las medidas preventivas adoptadas en los últimos años y la evolución de tratamientos y estrategias de revascularización. La obesidad, acompañada por un proceso inflamatorio crónico, es un factor de riesgo independiente para la EC. El tejido adiposo abdominal (TAA), es un órgano complejo, metabólicamente activo, capaz de producir distintas adipocitoquinas responsables de comorbilidades endocrino-metabólicas. El tejido adiposo epicárdico (TAE) no ha sido tan extensamente estudiado; sin embargo, en los últimos años su análisis ha emergido, dada su asociación con mayor riesgo cardiometabólico por su apposition con el corazón y las arterias coronarias, sin fascia que los separe; modificaciones en su perfil metabólico y cambios en su volumen se asocian con la aparición de EC. El metabolismo del TAE se encuentra en estrecha relación con la funcionalidad de sus estructuras subyacentes, de manera que poder conocerlo en profundidad permite comprender mejor la evolución de los pacientes coronarios. No obstante, aún es un desafío poder evaluar este tejido con métodos no invasivos, como mediante búsqueda de biomarcadores circulantes, o por métodos por imágenes estandarizados y específicos. Entender cabalmente al TAE permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento para las enfermedades cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: tejido adiposo epicárdico, enfermedad cardiovascular, diálogo entre tejidos, miocardio, endotelio vascular

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is still the leading cause of morbidity and mortality worldwide, despite the preventive strategies adopted in the last years, and the evolution of treatments and revascularization approaches. Obesity, accompanied by a chronic inflammatory process, is an independent risk factor for CAD. Abdominal adipose tissue (AAT) is a complex, metabolically active organ capable of producing a wide variety of adipocytokines, responsible for endocrine-metabolic comorbidities. Epicardial AT (EAT) has not been so extensively studied, though in the last years its study has emerged, given its association with a higher cardiometabolic risk. Due to its apposition with the heart and coronary arteries, and the absence of fascia separating them, modifications in EAT metabolic profile and changes in its volume are associated with the development of CAD. The metabolism of EAT is closely related to the functionality of its underlying structures, so a deep knowledge of the tissue would allow a better understanding of the evolution of coronary patients. However, evaluating EATe by non-invasive methods, such as circulating biomarkers, or by standardized and specific imaging methods, represent a challenge. Deeply understanding EAT would contribute to the development of new prevention and treatment strategies for cardiovascular diseases.

KEYWORDS: epicardial adipose tissue, cardiovascular disease, cross-talk, myocardium, vascular endothelium

INTRODUCCIÓN

Es ampliamente conocido que las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial,¹ a pesar

de los esfuerzos en la búsqueda y detección de nuevos factores de riesgo, así como de estrategias de prevención primaria y secundaria. Entre las ECV, la enfermedad coronaria (EC) es una de las manifestaciones más frecuentes, y es el infarto

Recibido el 20 de mayo de 2024 – Aceptado el 24 de mayo de 2024
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:
Dra. Gabriela Berg: gaberg@ffy.uba.ar

agudo de miocardio (IAM) su expresión clínica más grave, y consecuencia de la aterosclerosis, una enfermedad vascular inflamatoria crónica.²

En estrecha relación con la EC se encuentra la obesidad. Esta, caracterizada por una expansión patológica e inflamación del tejido adiposo (TA), ha triplicado su prevalencia mundial desde el año 1975.¹ El TA visceral (TAV) expandido es un TA insulinoresistente e inflamado, cuyo fenotipo y patrón de secreción son deletéreos, con predominio de adipocitoquinas proinflamatorias y proaterogénicas.³ Este comportamiento patológico se refleja en un aumento de los niveles circulantes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) (LRT), remanentes lipoproteicos (RLP) y ácidos grasos libres (AGL), lo cual exacerba el estado de insulinoresistencia (IR).^{4,5}

Los procesos de expansión e inflamación del TA no solamente representan al TAV abdominal; hace no muchos años, ha surgido como nuevo protagonista del proceso aterogénico el TA epicárdico (TAE).

El TAE es considerado el TAV del corazón, y constituye un depósito graso intratorácico localizado entre el miocardio y el pericardio visceral, en íntimo contacto con las arterias coronarias. De haber sido considerado históricamente como un simple hallazgo anatómico y un depósito energético, el TAE ha cobrado gran interés en la última década, como un tejido metabólicamente activo y marcador de riesgo cardiovascular.⁶ Al igual que el TAV, tejido con el cual el TAE comparte origen embriológico, el TAE se asocia con la producción de citoquinas proinflamatorias y de AGL, con la promoción de un estado de hipercoagulabilidad, y con numerosos factores de riesgo cardiometabólico.⁶⁻⁸ Además, dada la proximidad entre el TAE y las estructuras que rodea –miocardio y arterias coronarias–, y la ausencia de fascia que los separe, se ha establecido el rol de este tejido en la patogénesis de la EC,⁹ a través de diversos mecanismos^{10,11} que tendrían efecto mediante una comunicación paracrina o vasocrina.⁹

El fenómeno de aterosclerosis por “difusión de afuera hacia adentro” fue propuesto en el año 1989 ante la observación de la migración leucocitaria desde la adventicia hacia la íntima.¹² Posteriormente,

fueron los hallazgos de Mazurek y col.¹³ que describieron el aumento de expresión de la proteína quimioattractora de macrófagos y un mayor proceso inflamatorio en el TAE de pacientes con EC, los que despertaron el interés científico por este tejido. Cabe destacar que el estudio del TAE, aun en la actualidad, se aborda principalmente a través de métodos por imágenes,¹⁴ debido a la dificultad de obtener biopsias humanas y del desarrollo de un modelo animal capaz de generar este tejido.¹⁵

En los últimos años, el estudio del TAE se ha profundizado, si bien aún representa un TA desafiante y controvertido. Hoy en día, el TAE no se considera solamente un reservorio energético, sino un tejido endocrino metabólicamente activo, capaz de producir una gran cantidad de citoquinas y hormonas con efectos protectores o deletéreos de acuerdo con el microambiente que lo rodea.¹³ En este sentido, la IR y la presencia de diabetes tipo 2 (DBT2) condicionarían la función metabólica del TAE, y viceversa. Si bien se ha avanzado sustancialmente en el conocimiento del TAE, aún expresa numerosas controversias en su comportamiento, desafiando el proceso de su estudio.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL TEJIDO ADIPOSO EPICÁRDICO

Expansión del TAE y enfermedad coronaria

La expansión del TAE se asocia con distintos factores cardiometabólicos como la obesidad, la IR y la hipertrigliceridemia,^{6,17} contribuyendo más significativamente al proceso de aterosclerosis coronaria y al IAM que la obesidad abdominal.⁶ En este sentido, se ha reportado que el TAE de pacientes con DBT2 se encuentra expandido y presenta mayor secreción de citoquinas proinflamatorias,⁴ verificándose, además, una asociación entre el volumen del TAE y la presencia de DBT2, independientemente de otros factores de riesgo.¹⁷ Sin embargo, los mecanismos involucrados en esta asociación son aún motivo de investigación.

La expansión del TAE podría ser diferente a la de otros TA; el TAE se caracteriza por presentar mayor densidad de adipocitos de menor tamaño.¹⁸ En este sentido, se ha propuesto que la expansión del TAE resultaría principalmente por hiperplasia, y

no por hipertrofia,¹⁹ lo que marca un remodelado tisular diferencial y específico. Otra característica distintiva del TAE es una alta capacidad tanto lipolítica como lipogénica,⁴ por lo que ha sido propuesto como grasa *buffer* que sirve para proteger al corazón contra la esteatosis cardíaca generada frente a un exceso de AGL.²⁰ Sin embargo, ante la expansión e inflamación del TAE, el “diálogo” entre ambos tejidos se alteraría, con interacción entre las adipocitoquinas proinflamatorias y el depósito de grasa intramiocárdica que también acompaña al proceso de IR.²¹

Buscando comprender los mecanismos que subyacen a la expansión del TAE en la EC, en estudios de nuestro laboratorio hemos reportado en pacientes coronarios con DBT2, mayor actividad de lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de TG de las LRT circulantes, promoviendo el flujo de ácidos grasos (AG) hacia el tejido, lo cual favorecería su expansión.⁴ Este aumento es controvertido cuando se compara al TAE con otros tejidos; en el TA abdominal y el miocardio la actividad de LPL está disminuida en estado de IR,²² mientras que en TAE se encuentra aumentada más allá de la IR de los pacientes, sin cambios en su expresión génica ni proteica.¹³ Asimismo, se ha descrito que en el TA inflamado la infiltración por células blancas puede representar hasta un 50% del componente celular del tejido; hemos informado una asociación directa entre los marcadores de polaridad M1 de macrófagos y los niveles del activador de LPL, la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad (HDL) anclada a glicofosfatidilinositol de tipo 1 (GPIHBP1).⁴

A su vez, hemos demostrado que este tejido se caracteriza por mayor actividad de metaloproteasas de la matriz (MMP), enzimas responsables del remodelamiento de la matriz extracelular (MEC).¹⁸ Estas características señalan al TAE de pacientes con EC como un tejido en expansión e inflamado que justifican su carácter aterogénico.

Composición del TAE y EC

Como se ha mencionado, el TAE es capaz de “dialogar” con las estructuras que lo subyacen a través de sus productos de secreción, que podrían modificarse según el estado metabólico del individuo, alterando entonces esta comunicación.

Sin embargo, más allá de los productos de secreción del TAE, las especies lipídicas presentes en este condicionarían su comportamiento y su relación con los tejidos a los que rodea.

Entre las distintas especies lipídicas bioactivas, las ceramidas (Cer), los diacilgliceroles (DAG) y las acil-CoA de cadena larga (LCACoA) se han encontrado implicadas en la patogénesis de la obesidad, la IR y la ECV;²³ existe evidencia que demuestra que las Cer alteran la captación de glucosa tanto en TA como en músculo esquelético. La inhibición farmacológica o genética de la biosíntesis de Cer mejora la insulinosensibilidad, y la acumulación de estos lípidos bioactivos en el miocardio se asocia con disfunción cardíaca.²³

Aun cuando muchos estudios de especies lipídicas se han llevado a cabo en TA, los datos provenientes del TAE son aún escasos. Hace ya varios años, Błachnio-Zabielska y col. reportaron que algunas especies de lípidos bioactivos se encuentran aumentadas en el TAE de pacientes obesos y obesos-diabéticos, y se correlacionan con la IR, lo que sugiere que podrían tener un rol clave en la inducción de esta.²⁴ Sin embargo, la composición de lípidos varía entre los distintos tipos de depósitos grasos en el organismo; algunos estudios informaron lipidomas diferenciales entre TA abdominal, TA subcutáneo (TAS) y otros tejidos no grasos, incluyendo el TA marrón, el TAV y el TAS.²⁵ Abordando de manera específica al TAE, Tomášová y col. solo encontraron diferencias en 17 especies lipídicas entre TAE y TAS en pacientes con cardiopatía isquémica, principalmente fosfolípidos y TG.²⁶ Más aún, un estudio comparativo de los AG entre TAE, TAS y TA pericárdico mostró pequeñas, pero significativas, diferencias entre los AG de estos tres tejidos.²⁶

En estudios posteriores, hemos comunicado el lipidoma completo del TAE de pacientes coronarios, describiendo su enriquecimiento en lípidos bioactivos como la Cer, y marcadores de TA marrón, como plasmalógenos.⁵ Asimismo, evidenciamos que esta marca lipodómica característica del TAE no se refleja en las LRT circulantes de los pacientes,⁵ lo que destaca la importancia de conocer el metabolismo tisular local, y ameritando la búsqueda de biomarcadores circulantes del metabolismo del TAE. Posteriormente, describimos mayores niveles de índices como Cer d18:1/C16:0

vs. Cer d18:1/C24:0, Cer d18:1/C18:0 vs. Cer d18:1/C24:0 y Cer d18:1/C24:1 vs. Cer d18:1/C24:0 en el TAE de pacientes con EC.²⁷ Estos índices han sido propuestos en circulación como indicadores de inestabilidad de la placa aterosclerótica, mortalidad cardiovascular^{28,29} y predictores de EC.³⁰ Más aún, estos esfingolípidos se han encontrado alterados en plasma, aun antes de la aparición de ECV.³⁰ Los hallazgos descritos sustentan el papel del TAE como factor de riesgo independiente, y posiblemente cada vez más implicado en la ECV.

Diálogo entre el TAE y las estructuras subyacentes

La identificación de distintas adipoquinas y mioquinas en los últimos años reforzó el concepto de *cross talk*, o diálogo entre distintos tejidos; sin embargo, los mecanismos y los protagonistas involucrados en esta interacción aún son motivo de investigación.

Citoquinas y mediadores lipídicos. Se propone que la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y mediadores lipídicos por parte del TAE generaría un ambiente lipotóxico para los tejidos subyacentes, modificando su secretoma y el balance energético, llevando a un aumento del contenido lipídico del miocardio y lipotoxicidad.³¹ En lo referente al endotelio vascular, se ha informado disfunción e inflamación endotelial ante la exposición al medio condicionado de un TAE proveniente de un estado hiperglucémico e hiperlipémico.³² Karastergiou y col. reportaron mayor adhesión de monocitos a células endoteliales, expuestas al secretoma de TAE de pacientes con EC.³³ Se propone que este diálogo entre el TAE y sus estructuras subyacentes podría regularse mediante el uso de fármacos, como los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1),³⁴ de manera que la modulación de esta interacción podría ser un interesante blanco terapéutico.

El secretoma del TAE es diverso e indudablemente bioactivo.³³⁻³⁵ En este sentido, se han propuesto numerosos mediadores de la comunicación TAE-miocardio o TAE-endotelio, como ser fibroquinas,³⁶ reactantes de fase aguda,³⁷ adiponectina³⁸ y numerosas adipocitoquinas y mediadores inflamatorios.³²⁻³⁵

Vesículas extracelulares. Otros mediadores de esta interacción son las vesículas extracelulares (VE) secretadas por el TAE. Estas partículas se liberan de las células, están delimitadas por una bicapa lipídica y no pueden replicarse por sí solas.³⁹ Las VE transportan proteínas, lípidos, y diversos ARN, como ARNm, ARNmi o ARN circulares, característicos de su célula de origen. Se ha demostrado que los TA, y el TAE en particular, secretan VE que contienen mediadores de naturaleza muy variada, entre ellos ARNmi asociados con

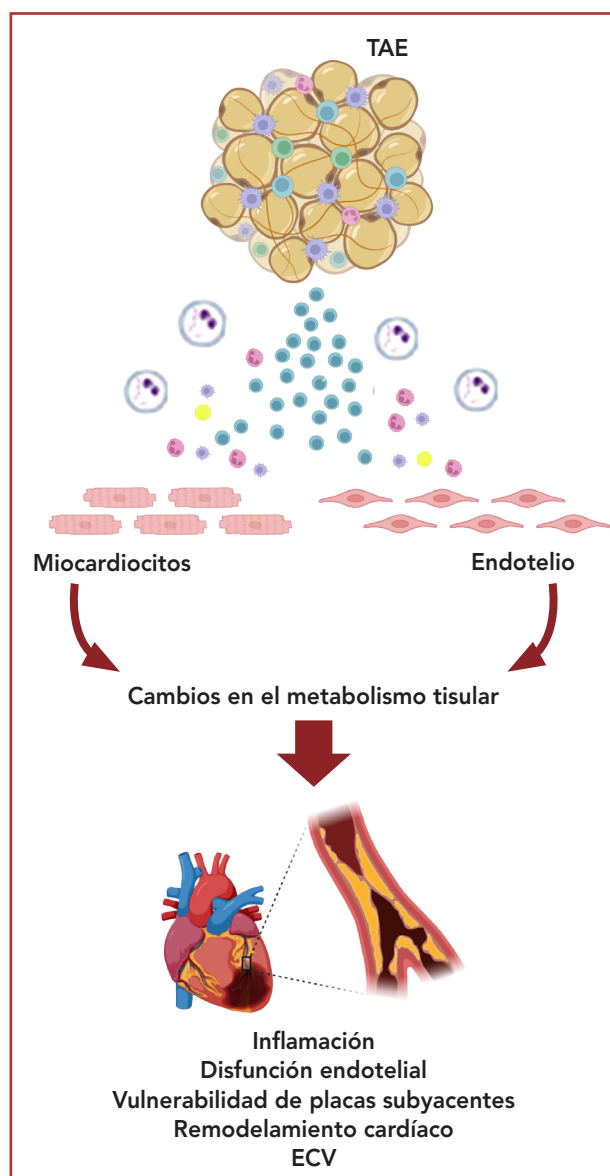


Figura 1. Diálogo entre el tejido adiposo epicárdico, el miocardio y el endotelio de las arterias coronarias, y su impacto en la salud cardiovascular.

TAE, tejido adiposo epicárdico; ECV, enfermedad cardiovascular

procesos como adipogénesis, inflamación y apoptosis,³⁵ y, en particular, con disfunción de miocardiocitos cuando se estudian VE provenientes del TAE.^{40,41} Al momento son escasos los estudios sobre los ARNm propios del TAE o secretados por este,^{42,43} habiéndose descrito un perfil de expresión característico de ARNm del tejido de pacientes con enfermedad aterosclerótica.⁴³ Sin embargo, si bien se propone el rol de estas moléculas en el diálogo entre el tejido y diversas estructuras, con claro impacto metabólico,^{42,43} los mecanismos subyacentes a este último son actualmente motivo de activa investigación.

EVALUACIÓN DEL TAE A TRAVÉS DE IMÁGENES

La grasa epicárdica puede ser cuantificada en distinta medida mediante múltiples métodos no invasivos, que incluyen el ecocardiograma transtorácico, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET); la TC sin contraste es el método de referencia debido a su rapidez, disponibilidad, mayor resolución espacial y adquisición volumétrica.⁴⁴

La identificación sencilla del TAE mediante la TC ha llevado al desarrollo de herramientas que permiten la valoración automática del volumen del tejido utilizando algoritmos de inteligencia artificial con alta precisión.⁴⁵ Si bien los límites para la evaluación del volumen del TAE no se encuentran bien establecidos, la mayoría de los estudios utiliza la bifurcación de la arteria pulmonar o el punto situado 15 mm por encima del borde craneal del tronco coronario izquierdo como límite superior, y el diafragma como el límite inferior.⁴⁴ La evaluación del volumen del TAE puede realizarse utilizando tanto adquisiciones de TC cardíaca sin contraste como con contraste.^{44,45}

Sea cual fuera la estrategia de medición escogida, una de las mayores limitaciones del uso del volumen del tejido como marcador de riesgo en la práctica clínica es la ausencia de estandarización de los valores normales y distintos valores de corte, habiéndose informado diferencias significativas según poblaciones, sexo y superficie corporal.^{46,47}

Dadas las dificultades en la estandarización de métodos para evaluar el volumen del TAE, así como la ausencia de puntos exactos de medición y valores de corte, al momento es activa la búsqueda de respuestas a estos interrogantes, en pos de un correcto análisis del volumen del TAE, dada su importante asociación con eventos cardiovasculares. Así, Li y col. proponen la medición del TAE por angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA), con segmentación automática del área a evaluar. Los autores demuestran alta concordancia en las mediciones de volumen del TAE por este método automático con aquellas realizadas con segmentaciones efectuadas por un operador experto, proponiendo entonces este método automático como una mejora sustancial que asegura ahorro de tiempo en la medición, así como datos de volumen del TAE con mayor exactitud y eficiencia.⁴⁸ Más recientemente, se ha propuesto un modelo de evaluación por CCTA utilizando algoritmos de aprendizaje profundo (*deep-learning*), que aseguran cuantificaciones de volumen del TAE más precisas, reproducibles y ágiles.⁴⁹

Lograr estandarizar y mejorar las formas de determinar la cantidad de TAE por imágenes mejoraría la evaluación del riesgo cardiovascular de los pacientes, y ayudaría a predecir eventos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares asociados con el tejido.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Estilo de vida

El volumen del TAE y su función metabólica están vinculados a factores de riesgo cardiovascular modificables como el sedentarismo, el sobrepeso o la obesidad, y dietas poco balanceadas.⁵⁰ En este sentido, intervenciones en el estilo de vida basadas en dietas saludables y actividad física constituyen las estrategias de primera línea para el manejo de la expansión del TA, entre ellos el TAE.⁵¹

Son numerosos los estudios que han demostrado que la actividad física regular es una estrategia no invasiva efectiva para reducir el volumen del TAE, con importantes beneficios cardiovasculares.⁵⁰⁻⁵² Se ha informado que el ejercicio aeróbico disminuye el volumen del TAE, tanto en hombres obesos⁵³ como en mujeres sin⁵⁴ y con obesidad.⁵⁵ Más aún, la

reducción del TAE fue mayor en los pacientes que con dieta y ejercicio lograron revertir su síndrome metabólico, respecto de aquellos que no lo mejoraron.⁵⁵ Asimismo, intervenciones con dietas hipocalóricas han demostrado reducir el volumen del TAE.⁵⁶

Dado el rol del TAE en la DBT2 y la ECV, podría ser un candidato elegible para terapias farmacológicas que modulan el TA, como metformina, estatinas, tiazolidindionas (TZD) y, más recientemente, análogos del GLP-1 e inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

Metformina

Al ser la metformina el fármaco de primera línea como monoterapia en pacientes con DBT2, se han estudiado sus efectos sobre el volumen del TAE. Zyrek y col. demostraron que la monoterapia con metformina disminuye el volumen del TAE en el tercer mes de terapia en adultos.⁵⁷ Además, Günes y col. reportaron que la metformina disminuye significativamente la superficie del TAE y el retraso electromecánico en niños obesos.⁵⁸

Estatinas

Se sabe que los efectos beneficiosos de estos fármacos van más allá del control de los niveles lipídicos, y la evidencia respalda la relevancia de sus efectos pleiotrópicos, como la atenuación del estado inflamatorio. Parisi y col. encontraron que el tratamiento con estatinas se asocia significativamente con una reducción en el volumen del TAE, en paralelo con una atenuación del perfil inflamatorio tisular.⁵⁹

Tiazolidindionas

El tratamiento con pioglitazona se asoció con una reducción de genes proinflamatorios y antiinflamatorios en el TAE de pacientes con DBT2.⁶⁰ También se ha demostrado que los agonistas del PPAR γ , como la rosiglitazona, inducen el *browning* del TAE en modelos experimentales.⁶¹

iSGLT2 y agonistas del GLP-1

En cuanto a nuevos enfoques farmacológicos, los iSGLT2 demostraron mejoras en el volumen del TAE

y su metabolismo. Aunque los estudios a la fecha son escasos, la mayoría de ellos muestran una reducción en el volumen del TAE después del tratamiento con iSGLT2.^{62,63} En este sentido, se demostró que la dapagliflozina indujo un aumento en la captación de glucosa, reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias y mejoró la diferenciación celular del TAE.⁶⁴

Existen muchas hipótesis sobre los mecanismos por los cuales los agonistas del GLP-1 podrían reducir el riesgo cardiovascular, desde mejoras en la presión arterial, hasta efectos endoteliales directos y sobre el metabolismo lipídico e inflamatorio.³ Respecto del TAE, hemos reportado que el volumen tisular se reduce ante el tratamiento con agonistas del GLP-1, a pesar de no encontrarse cambios en el peso corporal.⁶⁵

Otros abordajes terapéuticos

Métodos más invasivos, como la cirugía bariátrica, también han sido estudiados en referencia a su impacto sobre el TAE. Aunque solo un estudio no mostró reducciones significativas en el volumen del TAE luego de la cirugía bariátrica, la gran mayoría de los informes al momento muestra una importante mejora en el tejido luego de esta intervención.⁶⁶

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En la actualidad no quedan dudas acerca del rol del TAE en la salud cardiovascular. Las modificaciones en su perfil metabólico y los cambios en su volumen, presentes en numerosos procesos patológicos, se asocian con la aparición de ECV, tanto por fenómenos aterogénicos como por otras causas. Poder contar con métodos no invasivos que permitan evaluar con la mayor exactitud posible el volumen de este tejido, a fin de conocer su valor diagnóstico y pronóstico en diversas enfermedades metabólicas, continúa siendo un desafío. Además, el perfil metabólico y secretorio del TAE no se ve reflejado en la circulación, lo que destaca la necesidad de continuar en la búsqueda de biomarcadores circulantes que ayuden a inferir el comportamiento tisular local. Asimismo, contar con las herramientas antes mencionadas, y conocer en profundidad el metabolismo local de este (no tan)

nuevo actor cardiovascular, permitirá no solamente conocer mejor la evolución clínica de los pacientes coronarios, sino desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamientos de las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). [Consultado 6 de mayo de 2024].
2. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 27(5):473-483, 2016.
3. Camarena V, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 27:739e50, 2017.
4. Barchuk M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1 and angiotensin-like protein 4 are associated with the increase of lipoprotein lipase activity in epicardial adipose tissue from diabetic patients. *Atherosclerosis* 288:51-59, 2019.
5. Barchuk M, et al. Untargeted lipidomics reveals a specific enrichment in plasmalogens in epicardial adipose tissue and a specific signature in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(4):986-1000, 2020.
6. Mahabadi AA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 30:850-856, 2009.
7. Rosito GA, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117:605-613, 2008.
8. Sung KT, et al. Associations between CT-determined visceral fat burden, hepatic steatosis, circulating white blood cell counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *PLoS One* 13:e0207284, 2018.
9. 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* 12(1):31-42, 2014.
10. Kremen J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4620-4627, 2006.
11. Dutour A, et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):963-967, 2010.
12. Prescott MF, et al. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. *Am J Pathol* 135(5):835-846, 1989.
13. Mazurek T, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108:2460-2466, 2003.
14. Marwan M, et al. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 7(1):3-10, 2013.
15. Rietdorf K, et al. Investigating interactions between epicardial adipose tissue and cardiac myocytes: what can we learn from different approaches? *Br J Pharmacol* 174(20):3542-3560, 2017.
16. Iacobellis G, 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* 88:5163-5168, 2003.
17. Seker, et al. The impact of diabetes on the association between epicardial fat thickness and extent and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 75:1177e84, 2017.
18. Miksztowicz V, et al. Metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 15(2):135-143, 2017.
19. Aitken-Buck HM, et al. Relationship between

- epicardial adipose tissue thickness and epicardial adipocyte size with increasing body mass index. *Adipocyte* 8:412e20, 2019.
20. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 27:13-18, 2016.
 21. Cherian S, et al. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 15:303(8):E937-949, 2012.
 22. Barchuk M, et al. Endothelial lipase is an alternative pathway for fatty acid release from lipoproteins: evidence from a high fat diet model of obesity in rats. *Lipids* 53(10):993-1003, 2018.
 23. Holland WL, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 5:167-179, 2007.
 24. Błachnio-Zabielska AU, et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids* 47(12):1131-1141, 2012.
 25. Caesar R, et al. A combined transcriptomics and lipidomics analysis of subcutaneous, epididymal and mesenteric adipose tissue reveals marked functional differences. *PLoS One* 5(7):e11525, 2010.
 26. Tomášová P, et al. Minor lipids profiling in subcutaneous and epicardial fat tissue using LC/MS with an optimized preanalytical phase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1113:50-59, 2019.
 27. Barchuk M, et al. Epicardial adipose tissue ceramides are related to lipoprotein lipase activity in coronary artery disease: unfolding a missing link. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 42(8):e242-e251, 2022.
 28. Laaksonen R, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 37:1967-1976, 2016.
 29. Saleem M, et al. Association between sphingolipids and cardiopulmonary fitness in coronary artery disease patients undertaking cardiac rehabilitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75:671-679, 2020.
 30. Leihner A, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients. *Eur J Prev Cardiol* 29(6):947-956, 2022.
 31. Gaborit B, et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 36(3):422-430, 2012.
 32. Ballasy N, et al. Potential role of epicardial adipose tissue in coronary artery endothelial cell dysfunction in type 2 diabetes. *FASEB J* 35(10):e21878, 2021.
 33. Karastergiou K, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(7):1340-1346, 2010.
 34. García-Vega D, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network. *Cardiovasc Diabetol* 23(1):1, 2024.
 35. Leo S, et al. Role of epicardial adipose tissue secretome on cardiovascular diseases. *Biomedicines* 11(6):1653, 2023.
 36. Venteclef N, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 36(13):795-805a, 2015.
 37. Fandiño-Vaquero R, et al. Orosomucoid secretion levels by epicardial adipose tissue as possible indicator of endothelial dysfunction in diabetes mellitus or inflammation in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 235(2):281-288, 2014.
 38. Fernández-Trasancos A, et al. Glucose and inflammatory cells decrease adiponectin in epicardial adipose tissue cells: paracrine consequences on vascular endothelium. *J Cell Physiol* 231(5):1015-1023, 2016.
 39. Rizzuto AS, et al. Exploring the role of epicardial

- adipose-tissue-derived extracellular vesicles in cardiovascular diseases. *iScience* 27(4):109359, 2024.
40. Thankam FG, et al. Ischemia challenged epicardial adipose tissue stem cells-derived extracellular vesicles alter the gene expression of cardiac fibroblasts to cardiomyocyte like phenotype. *Transl Res* 254:54-67, 2023.
41. Ernault AC, et al. MicroRNAs in extracellular vesicles released from epicardial adipose tissue promote arrhythmogenic conduction slowing. *Heart Rhythm* O2 4(12):805-814, 2023.
42. Kim IK, et al. The role of epicardial adipose tissue-derived microRNAs in the regulation of cardiovascular disease: a narrative review. *Biology (Basel)* 12(4):498, 2023.
43. Vacca M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 109(2):228-239, 2016.
44. Marwan M, Achenbach S. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? *J Cardiovasc Comput Tomogr* 7:3-10, 2013.
45. Commandeur F, et al. Fully automated CT quantification of epicardial adipose tissue by deep learning: a multicenter study. *Radiol Artif intellig* 1:e19, 2019.
46. Rodríguez-Granillo GA, et al. Prognostic value of vascular calcifications and regional fat depots derived from conventional chest computed tomography. *J Thoracic Imaging* 34:33-40, 2019.
47. Cheng VY, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:352-360, 2016.
48. Li X, et al. Automatic quantification of epicardial adipose tissue volume. *Med Phys* 48(8):4279-4290, 2021.
49. West HW, et al. Deep-learning for epicardial adipose tissue assessment with computed tomography: implications for cardiovascular risk prediction. *JACC Cardiovasc Imaging* 16(6):800-816, 2023.
50. Launbo N, et al. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 22(1):e13136, 2021.
51. Saco-Ledo G, et al. Physical exercise and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 22(1):e13103, 2021.
52. Nyawo TA, et al. Physical exercise potentially targets epicardial adipose tissue to reduce cardiovascular disease risk in patients with metabolic diseases: oxidative stress and inflammation emerge as major therapeutic targets. *Antioxidants* 10(11):1758, 2021.
53. Bairapareddy KC, et al. Effect of aerobic exercise on echocardiographic epicardial adipose tissue thickness in overweight individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11:303-312, 2018.
54. Kim YH, et al. Effects of regular taekwondo intervention on health-related physical fitness, cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue in elderly women with hypertension. *Int J Environ Res Public Health* 18(6):2935, 2021.
55. Ersan Demirci D, et al. Reversal of metabolic syndrome with weight loss decreases epicardial fat more than weight loss alone in women with obesity. *Turk Kardiyol Dern Ars* 50(1):45-56, 2022.
56. 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* 16(5):406-415, 2015.
57. Ziyrek M, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 38:419-423, 2019.
58. Güneş H, et al. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance. *Cardiol Young* 30:1429-1432, 2020.
59. Parisi V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol* 274:326-330, 2019.

60. Sacks HS, 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* 34:730-733, 2011.
61. Distel E, et al. Early induction of a brown-like phenotype by rosiglitazone in the epicardial adipose tissue of fatty Zucker rats. *Biochimie* 94:1660-1667, 2012.
62. Sato T, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 17:6, 2018.
63. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 28:1068-1074, 2020.
64. Díaz-Rodríguez E, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res* 114:336-346, 2018.
65. Berg G, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 16(7):102562, 2022.
66. Pereira JPS, et al. Epicardial adipose tissue changes after bariatric and metabolic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 33(11):3636-3648, 2023.