

Milan Sova¹, Samuel Genzor¹, Vítězslav Kolek¹, Filip Čtvrtilík², Amjad Ghazal Asswad³, Ondřej Zela⁴, Zdeněk Tauber⁵

¹Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czechy

²Department of Radiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czechy

³Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czechy

⁴Department of Internal Diseases, Hospital Frydek-Mistek, Czechy

⁵Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czechy

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc jako wskaźnik wysokiego ryzyka zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Sova M, Genzor S, Kolek V. Epicardial fat in patients with chronic obstructive pulmonary disease as a marker of high cardiovascular risk. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 314–318, doi: 10.5603/ARM.a2018.0051

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i choroby układu krążenia (CVD) są ze sobą powiązane i fakt ten powoduje wzrost zachorowalności i umieralności. Na podstawie nowych danych pochodzących głównie z badań nad układem krążenia, nasierdziowa tkanka tłuszczowa (EF) została zaproponowana jako marker ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe.

W przedstawionej pracy poglądowej autorzy skupili się na potencjalnym znaczeniu nasierdziowej tkanki tłuszczowej jako nowego biomarkera stratyfikacji ryzyka chorych na POChP.

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa może stanowić ważny element łączący przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i choroby sercowo-naczyniowe, a zwłaszcza chorobą wieńcową.

Słowa kluczowe: nasierdziowa tkanka tłuszczowa, POChP, stratyfikacja ryzyka

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular disease*) są często ze sobą powiązane i fakt ten powoduje wzrost zachorowalności i umieralności. W praktyce klinicznej zazwyczaj trudno jest podzielić pacjentów chorych na POChP ze względu na ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia, dlatego poszukuje się obecnie nowych biomarkerów. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa (EF, *epicardial fat*) została zaproponowana jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego, a dane

odnoszące się do tego zagadnienia pochodzą głównie z badań dotyczących chorób krążenia. Ostatnio badano także związek pomiędzy POChP a nasierdziową tkanką tłuszczową. Przegląd przedstawia metody pomiaru, patofizjologię oraz dane dotyczące nasierdziowej tkanki tłuszczowej u chorych na POChP.

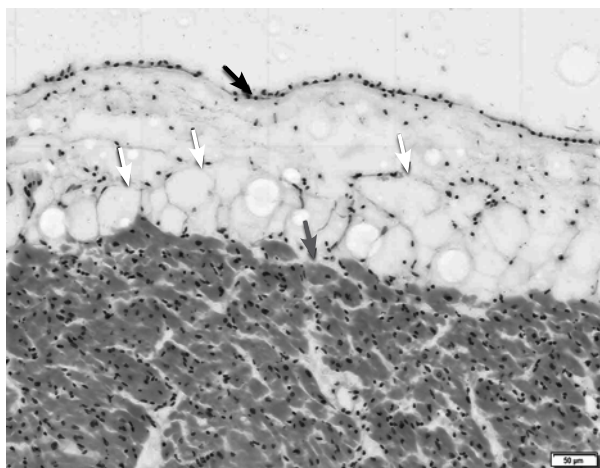
Definicje

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest depozytem tkanki tłuszczowej trzewnej umieszczonym pomiędzy mięśniem sercowym a blaszką trzewną

Adres do korespondencji: Samuel Genzor, Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czechy, e-mail: samuel.genzor@fnol.cz

Wpłynęło do Redakcji: 12.11.2018 r.

Copyright © 2018 PTChP



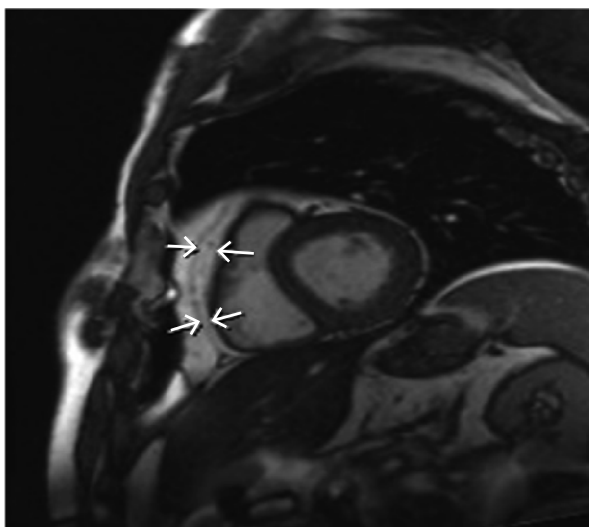
Rycina 1. Przekrój ściany serca. W tkance łącznej podnasilrdziowej obecne są liczne adipocyty (białe strzałki). Nasierdzie jest zaznaczone czarną strzałką, mięsień sercowy (szara strzałka) jest pokazany w dolnej części. Powiększenie 200 ×

osierdzia (ryc. 1) [1]. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest bardzo aktywna metabolicznie — wytwarza wiele cytokin, które wpływają na przykład na rozwój miażdżycy [2]. Z powodu jej funkcji należy ją odróżnić od tkanki tłuszczowej okołosercowej (*paracardial fat*) (tkanka tłuszczowa umieszczona na blaszce ściennej osierdzia) oraz tkanki tłuszczowej osierdziowej (tłuszcz okołosercowy z całą tkanką tłuszczową zlokalizowaną na blaszce trzewnej osierdzia) [3]. W rzeczywistości, termin „tkanka tłuszczowa osierdziowa” jest często stosowany do opisu całej tkanki tłuszczowej znajdującej się w osierdziu [4].

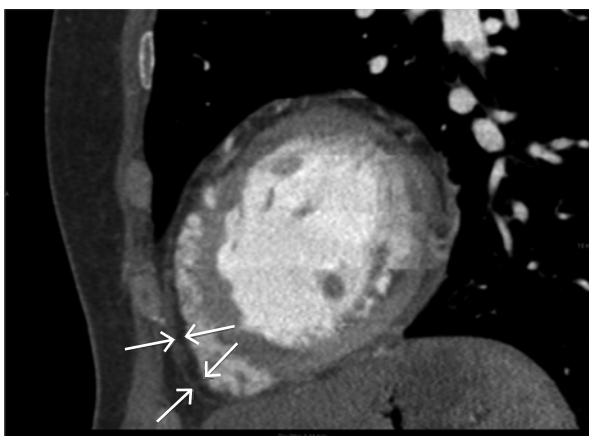
Nasierdziowa tkanka tłuszczowa zazwyczaj znajduje się w bruzdzie przedsionkowo-komorowej i bruzdzie międzykomorowej serca, skąd sięga do koniuszka serca, w szczególności do przestrzeni między mięśniem sercowym a blaszką trzewną osierdzia [5, 6].

Pomiar nasierdziowej tkanki tłuszczowej

Pomiaru nasierdziowej tkanki tłuszczowej można dokonać za pomocą kilku metod. Za „złoty standard” zasadniczo uważany jest rezonans magnetyczny serca (ryc. 2) [3]. Metoda ta oferuje doskonałą rozdzielczość przestrzenną i stanowi jedyne badanie obrazowe, w którym uznawany jest uzyskany *ex vivo* pomiar objętości nasierdziowej tkanki tłuszczowej [7, 8]. Do oczywistych korzyści należy brak napromieniowania lub narażenia na jodowy środek kontrastowy. Metoda ta ma jednak wiele minusów, do których można zaliczyć między innymi wysoki koszt, wymagania czasowe i mniejszą dostępność w niektórych ośrodkach.

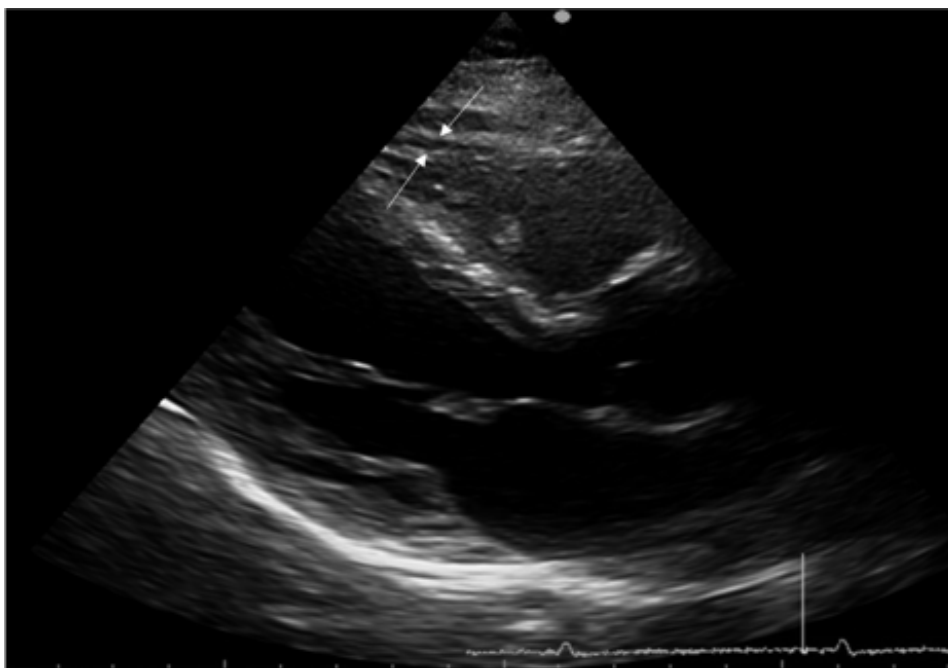


Rycina 2. Wynik rezonansu magnetycznego serca pokazujący okołosercową nasierdziową tkankę tłuszczową. Rezonans magnetyczny true-FISP w osi krótkiej. Późny rozkurcz. Strzałki wskazują nasierdziową tkankę tłuszczową



Rycina 3. Skan tomografii komputerowej okołosercowej nasierdziowej tkanki tłuszczowej. Tomografia komputerowa po dożylnym podaniu środka kontrastowego w płaszczyźnie przyszczawkowej. Późny rozkurcz. Strzałki wskazują nasierdziową tkankę tłuszczową

Do pomiaru EF można także wykorzystać tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej (ryc. 3). Metoda ta była często stosowana w poprzednich badaniach, również dlatego, że TK klatki piersiowej wykonywano z innych przyczyn, jak na przykład z powodu zatoru płucnego, oceny zmian miażdżycowych w tętnicach płucnych (*calcium score*), rozedmy płuc itp. Oferuje ona wysoką rozdzielczość przestrzenną, ponadto pozwala określić zakresy wartości tłumienia umożliwiające pomiar ręczny lub półautomatyczny tkanki tłuszczowej [9, 10]. Innymi atutami tej techniki jest dobra rozdzielczość, doskonała powtarzal-



Rycina 4. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa w badaniu echokardiograficznym. Późny rozkurcz. Strzałki wskazują nasierdziową tkankę tłuszczową

ność oraz możliwość pomiaru objętościowego. Natomiast minusem jest narażenie zarówno na promieniowanie jonizujące, jak i zawierający jod środek kontrastowy.

Trzecią opcją jest echokardiografia — najbardziej dostępne badanie obrazowe (ryc. 4). Trzeba jednak podkreślić, że echokardiografia dwuwymiarowa nie zapewnia takiego pomiaru ilości EF, jak pomiar objętościowy podczas rezonansu magnetycznego serca lub tomografii komputerowej. Jest to możliwe tylko przy użyciu echokardiografii trójwymiarowej, jednak metoda ta nie jest powszechnie dostępna, poza tym bywa czasochłonna. Zamiast pomiaru objętości EF mierzy się jej grubość. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest rozpoznawana jako przestrzeń hipoechogeniczna z przodu ściany prawej komory, a jej grubość mierzy się pomiędzy powierzchnią nasierdzia a osierdziem [12]. Pomiar jest wykonywany nad wolną ścianą prawej komory w rozkurczu serca podczas trzech kolejnych cykli serca [10]. Zgodnie z niektórymi zaleceniami, pomiar może być wykonywany również podczas skurczu serca [13], lecz większość autorów dokonuje pomiaru podczas rozkurczu, aby można go było zestawić z wynikami badań MRI i TK. Najczęściej dyskutowanym aspektem jest konieczność identyfikacji osierdzia, ponieważ może to być trudne, szczególnie w osób otyłych, u których obrazy dobrej jakości zazwyczaj są trudne do uzyskania. W badaniach dotyczących dużych populacji,

gdzie istnieje potrzeba niedrogich, bezpiecznych i szybkich badań, takie podejście do pomiaru EF wydaje się jednak usprawiedliwione, zwłaszcza jeśli wziąć pod uwagę, że wykazano jego dobrą korelację z wynikami MRI (*magnetic resonance imaging*) ($r = 0,91$, $p = 0,001$) [11].

Fizjologia tkanki tłuszczowej nasierdziowej

W przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej okołosercowej, która wywodzi się z prymitywnej mezenchymy klatki piersiowej [15], EF rozwija się z listka trzewnego mezodermy zarodkowej (*splanchnopleuric mesoderm*) [14]. Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest zaopatrywana bezpośrednio przez tętnice wieńcowe i dlatego ma bezpośrednie parakrynne oddziaływanie na mięsień sercowy [5]. Do jej zadań należą magazynowanie lipidów jako źródła energii mięśnia sercowego, termoregulacja i ochrona zwojów układu autonomicznego i tkanki nerwowej [3]. Ponadto toczą się dyskusje na temat jej innych potencjalnych funkcji, jak na przykład wpływu na dystrybucję i regulację przepływu naczyń krwionośnych [15], jej roli jako bariery immunologicznej osłaniającej mięsień sercowy i tętnice wieńcowe przed substancjami patogennymi i czynnikami prozapalnymi [16], jak również osłony mechanicznej tętnic wieńcowych.

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest bardzo aktywna metabolicznie i stanowi główne źródło przeciwzapalnych i prozapalnych adipokin [19, 20].

Spośród przeciwzapalnych adipokina, do najważniejszych należą adiponektyna, adrenomedulina i omentyna [21]. Adiponektyna posiada właściwości przeciwcukrzycowe, antyaterogeniczne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne [22]. Adipokina hamuje także produkcję czynnika martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) i inne szlaki zapalne w adipocytach i makrofagach, prowadząc do działania przeciwzapalnego [23]. Nasilająca tkanka tłuszczowa wytwarza ponadto dużą ilość adrenomeduliny, która jest silnym peptydem rozszerzającym naczynia [24]. Przypuszcza się także, że adrenomedulina posiada właściwości antyoksydacyjne antagonizujące stres oksydacyjny wywołany przez angiotensynę II [25].

Nasilająca tkanka tłuszczowa produkuje również prozapalne adipokiny, takie jak interleukinę 1 (IL-1, *interleukine 1*), interleukinę 8 (IL-8), interleukinę 6 (IL-6) i TNF- α [26, 27]. IL-6 jest uważana za jedną z kluczowych adipokina uczestniczących w tworzeniu płytki miażdżycowej [28], jak również w insulinooporności [29]. Kolejną ważną adipokina wytwarzaną przez adipocyty EF jest TNF- α . U osób otyłych jej stężenie w surowicy jest podwyższone, co nasila insulinooporność. Czynniki martwicy guza α posiada również właściwości silnie zwężające naczynia [30]. Zmniejsza produkcję adiponektyny i stymuluje wytwarzanie innych adipokina prozapalnych [31].

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa a choroby układu krążenia

Opublikowano wiele prac na temat EF u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Stwierdzono, że jej duże ilości mają związek z obecnością zespołu wieńcowego i osłabieniem płytek miażdżycowych [32, 33]. Niektóre dane wskazują ponadto, że u osób z większą ilością EF płytki powstające w tętnicach są bardziej niebezpieczne, co sugeruje, że jej grubość odgrywa kluczową rolę w rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych [34]. Uważa się więc, że grubienie EF jest czynnikiem ryzyka tworzenia się płytki w tętnicach wieńcowych [35]. Ponadto ujawniono niezależny związek między nasierdziową tkanką tłuszczową a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, uwapnieniem tętnic wieńcowych i występowaniem zwężenia tętnicy szyjnej [11].

Interesujących danych dostarczają kolejne badania dotyczące migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i EF. Liczne analizy potwierdzają związek między EF a obecnością AF [36]. Dane pochodzące z *Framingham Heart Study* sugerują, że objętość EF jest niezależnie związana z wy-

stępowaniem AF [37]. Jako możliwe przyczyny wymienia się wiele mechanizmów patofizjologicznych. Nasilająca tkanka tłuszczowa to znane źródło reaktywnych form tlenu [38], które, zdaniem niektórych autorów, mogą odgrywać rolę w tworzeniu AF [3]. Ponieważ uważa się, że autonomiczny układ nerwowy ma znaczny udział w powstawaniu i podtrzymywaniu AF, zaburzenia tego układu mogą także wpływać na występowanie AF [39]. *Ganglionated plexi* są zlokalizowane w nasierdziowej tkance tłuszczowej i ich dysfunkcja może także prowadzić do rozwoju AF [40].

Tkanka tłuszczowa nasierdziowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przeprowadzono zaledwie kilka badań dotyczących zależności między POChP i EF. W badaniu Zagacety i wsp. [1] wzięło udział 171 chorych na stabilną POChP (głównie w fazie I i II choroby według wytycznych *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* z 2009 roku) i 70 osób z grupy kontrolnej (byłych palaczy), u których objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej zmierzono za pomocą badania TK. Analiza wielu zmiennych sprawdzająca zależność między objętością EF a rozpoznaniem POChP, po dostosowaniu do wskaźnika współchorobowości Charlsona (*Charlson Comorbidity Index*) wykazała, że obecność POChP była statystycznym predyktorem objętości EF (współczynnik β 28,86; 95% CI: 7,6–51,1; $p = 0,008$). Ponadto niezależnie od tego, wykazano związek z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak na przykład palenie papierosów, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i słabsza wydolność wysiłkowa. Jak ujawnił wynik jednego z wcześniejszych badań [41], większa objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej wskazuje na większe ryzyko wystąpienia chorób krążenia w grupie osób z negatywnym wywiadem sercowo-naczyniowym. Może to stanowić silne powiązanie między POChP a ryzykiem zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. Istnieją także dowody, że tkanka tłuszczowa istotnie przyczynia się do zapalenia systemowego w POChP [42, 43]. Tłuszcz trzewny odgrywa główną rolę w sytuacjach, gdy dochodzi do dysfunkcji tkanki tłuszczowej, w tym silnego stanu zapalnego w jej obrębie, co może się przyczyniać do subklinicznego systemowego zapalenia, opisywanego u chorych na POChP. Przykładowo, objętość tkanki tłuszczowej trzewnej wykazuje korelację z umieralnością spowodowaną różnymi przyczynami oraz chorobami układu krążenia, a także z wyższym stężeniem IL-6

w surowicy [43]. Nie jest jasne, czy upośledzenie czynności układu oddechowego lub niezdrowy styl życia prowadzą do nadmiernego gromadzenia się tkanki tłuszczowej trzewnej.

W innym badaniu prowadzonym przez Kiraza i wsp. [44], w którym uczestniczyło 157 chorych na POChP i 45 osób z grupy kontrolnej, EF była mierzona w badaniu echokardiograficznym. Warstwa EF była większa u chorych na POChP w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). W tej samej analizie stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy wskaźnikiem BODE (*body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise*) a grubością nasierdziowej tkanki tłuszczowej. W badaniu prowadzonym przez Demira i wsp. [45] podobnie zaobserwowano, że nasierdziowa tkanka tłuszczowa jest grubsza u chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi ($p < 0,001$). Jednak Kaplan i wsp. [10] paradoksalnie odnotowali cieńszą warstwę nasierdziowej tkanki tłuszczowej u chorych na POChP i z dysfunkcją skurczową prawej komory.

Ważnym aspektem i możliwym kierunkiem przyszłych badań jest współzależność między objętością nasierdziowej tkanki tłuszczowej a różnymi fenotypami POChP, ponieważ POChP jest chorobą heterogeniczną, i nie można przyjąć identycznego ryzyka sercowo-naczyniowego dla wszystkich fenotypów.

Co więcej, brakuje danych dotyczących możliwego wpływu terapii lekami rozszerzającymi oskrzela na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Wnioski

Nasierdziowa tkanka tłuszczowa może stanowić junctim pomiędzy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc a chorobami układu krążenia, głównie chorobą wieńcową. Dane dostępne obecnie wspierają hipotezę, że większa objętość nasierdziowej tkanki tłuszczowej u chorych na POChP ma prawdopodobnie związek z wyższym poziomem systemowego stanu zapalnego. Pomiar grubości nasierdziowej tkanki tłuszczowej może stanowić nowe podejście do stratyfikacji ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u chorych na POChP. Aby potwierdzić tę hipotezę konieczne są jednak bardziej rzetelne dane.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G, et al. Epicardial adipose tissue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65593, doi: [10.1371/journal.pone.0065593](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065593), indexed in Pubmed: [23762399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762399/).
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(5): 605–613, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062), indexed in Pubmed: [18212276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212276/).
- Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2017; 38(17): 1294–1302, doi: [10.1093/eurheartj/ehw045](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw045), indexed in Pubmed: [26935271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935271/).
- Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(4): 345–350, doi: [10.1161/CIRCEP.109.912055](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055), indexed in Pubmed: [20558845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558845/).
- Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016: 1291537, doi: [10.1155/2016/1291537](https://doi.org/10.1155/2016/1291537), indexed in Pubmed: [27213076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213076/).
- Çetin M, Kocaman S, Durakoğlugil M, et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *Journal of Cardiology*. 2013; 61(5): 359–364, doi: [10.1016/j.jcc.2012.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jcc.2012.12.015).
- Mahajan R, Kuklik P, Grover S, et al. Cardiovascular magnetic resonance of total and atrial pericardial adipose tissue: a validation study and development of a 3 dimensional pericardial adipose tissue model. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013; 15: 73, doi: [10.1186/1532-429X-15-73](https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-73), indexed in Pubmed: [24498950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24498950/).
- Nelson AJ, Worthley MI, Psaltis PJ, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009; 11: 15, doi: [10.1186/1532-429X-11-15](https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-15), indexed in Pubmed: [19416534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19416534/).
- Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(4): 345–350, doi: [10.1161/CIRCEP.109.912055](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055), indexed in Pubmed: [20558845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558845/).
- Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(8): 863–869, doi: [10.1093/ehjci/jeu006](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu006), indexed in Pubmed: [24497517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497517/).
- Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(1): e18–e28, doi: [10.5935/abc.20130138](https://doi.org/10.5935/abc.20130138), indexed in Pubmed: [23917514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917514/).
- Kaplan O, Kurtoglu E, Gozubuyuk G, et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease having right ventricular systolic dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(13): 2461–2467, indexed in Pubmed: [26214783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214783/).
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(12): 1311–9; quiz 1417, doi: [10.1016/j.echo.2009.10.013](https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013), indexed in Pubmed: [19944955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944955/).
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5163–5168, doi: [10.1210/jc.2003-030698](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030698), indexed in Pubmed: [14602744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14602744/).
- Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(4): 345–350, doi: [10.1161/CIRCEP.109.912055](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055), indexed in Pubmed: [20558845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558845/).
- Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. „Vasocrine“ signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance

- to vascular disease. *Lancet*. 2005; 365(9473): 1817–1820. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66585-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66585-3), indexed in Pubmed: [15910955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910955/).
17. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(6): 363–371. doi: [10.1038/nrendo.2015.58](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58), indexed in Pubmed: [25850659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850659/).
 18. Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010; 31(6): 228–235. doi: [10.1016/j.it.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2010.03.001), indexed in Pubmed: [20434953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434953/).
 19. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000; 404(6778): 632–634. doi: [10.1038/35007504](https://doi.org/10.1038/35007504).
 20. Greulich S, Chen W, Maxhera B. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS ONE*. 2013; 8(3): e59697.
 21. Sanchez F, Garcia R, Alarcon F. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Medica de Mexico*. 2005; 141(6): 505–512.
 22. Matsuda M, Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2014; 19(2): 75–88.
 23. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*. 2006; 17(1): 4–12.
 24. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Letters*. 1994; 338(1): 6–10.
 25. Lima M, Torres C, Rosa F. Adrenomedulina: ¿más que una simple hormona? *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2011; 1: 4–11.
 26. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2013; 11(2): 46.
 27. Baker AR, Harte AL, Howell N, et al. Epicardial adipose Tissue as a Source of Nuclear Factor- κ B and c-Jun N-Terminal Kinase Mediated Inflammation in Patients with Coronary Artery Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94(1): 261–267. doi: [10.1210/jc.2007-2579](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2579).
 28. Klouche M, Bhagdi S, Hemmes M. Rose-John, Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: upregulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *The Journal of Immunology*. 1999; 163(8): 4583–4589.
 29. Sanchez FS, Garcia S, Alarcon F, et al. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Medica de Mexico*. 2005; 141(6): 505–512.
 30. Zhang H, Park Y, Wu J et al. Role of TNF- β in vascular dysfunction. *Clinical Science*. 2009; 116(3): 219–230. doi: [10.1042/CS20080196](https://doi.org/10.1042/CS20080196).
 31. Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine*. 2011; 9(25): 12. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-25>.
 32. Ito T, Nasu K, Terashima M et al., The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012; 13(5): 408–415. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes022>.
 33. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S et al., Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 220(1): 223–230. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.041](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.041)
 34. Okada K, Ohshima S, Isobe S et al., Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014; 15(5): 384–390. doi: [10.2459/JCM.0b013e32836094da](https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32836094da).
 35. Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics*. 2014; 69(6): 388–392. [10.6061/clinics/2014\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(06)04)
 36. Wong CX, Sun MT, Odutayo A et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(12): e004378.
 37. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 345–350. doi: [10.1161/CIRCEP.109.912055](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.912055).
 38. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299: 202–209. doi: [10.1152/ajpheart.00120.2010](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00120.2010).
 39. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014; 114: 1500–1515. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.114.303772](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303772)
 40. Oh S, Zhang Y, Bibevski S et al. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 701–708.
 41. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 499–504. doi: [10.3945/ajcn.2008.27358](https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358).
 42. van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(1): 8–13. doi: [10.1164/rccm.201208-1441OE](https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1441OE).
 43. van den Borst B, Gosker HR, Koster A et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 516–526. doi: [10.3945/ajcn.112.040774](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040774).
 44. Kiraz K, Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, et al. Epicardial fat thickness is associated with severity of disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(21):4508-4515. PMID:27874948
 45. Demir M, Acet H, Kaya H et al. Relationship between metabolic syndrome and epicardial fat tissue thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(6):405-411. doi: [10.14744/AnatolJCardiol.2016.7211](https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7211).