

Epikardiálny tuk – jeho charakteristika a význam

Jana Mlynárová¹, Andrea Gažová², Ondrej Sprušanský¹, Peter Musil¹, Eva Goncalvesová³, Ján Kyselovič²

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

³Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Epikardiálne tukové tkanivo pokrýva myokard v oblasti bázy, hrotu, atrioventrikulárnej a intraventrikulárnej ryhy, ale aj hlavné vetvy koronárnych artérií a voľnú stenu pravej komory, kde sa nachádza jeho najväčšie množstvo. Je v priamom kontakte s myokardom a doteraz nebol presne stanovený ani jeho význam a ani jeho funkcia. Na základe skúmania jeho adipocytov môžeme predpokladať jeho úlohu pri vývoji ochorení srdca. Niektoré štúdie zasa poukazujú na rozdiely zápalových cytokínov v epikardiálnom a podkožnom tuku u pacientov s koronárnymi ochoreniami. Teoreticky by mohol epikardiálny tuk vplývať na myokard a koronárne artérie parakrinne alebo endokrinne prostredníctvom cytokínov. Vzhľadom na to, že od roku 1955 je uverejnených necelých 500 publikácií o tejto problematike, chceme priniesť prehľad o jeho možných úlohách, funkciách a dôsledkoch.

Kľúčové slová: epikardiálne tukové tkanivo, adipocyty, cytokíny, kardiovaskulárne ochorenia.

Epicardial fat – characteristics and significance

Epicardial fat is concentrated in the atrioventricular and interventricular grooves and along the major branches of the coronary arteries, and, to a lesser extent, around the atria, over the free wall of the right ventricle and over the apex of the left ventricle. Epicardial fat covers 80 % of the heart's surface and constitutes 20 % of total heart weight. Epicardial fat is a metabolically active organ that generates various bioactive molecules, which might significantly affect cardiac function. Further studies of this neglected tissue and its relationship with cardiac function, as well as of its use as a marker of metabolic and cardiovascular risk, should be encouraged.

Key words: epicardial adipose tissue, adipocytes, cytokines, cardiovascular disease.

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(1): 18–21

Anatomické usporiadanie epikardiálneho tuku

Viscerálny tuk obklopuje vnútorné orgány (1) a v oblasti srdca sa ukladá do troch rozdielnych vrstiev, a to epikardiálne, perikardiálne a intracelulárne. Epikardiálny tuk je časť tuku okolo srdca, ktorá je v priamom kontakte s myokardom, a až do polovice dvadsiateho storočia sa o mu neprikladal žiadny v odbornej literatúre publikovaný význam (2).

Z celkového množstva tuku v tele tvorí epikardiálny tuk iba 0,02% (2), avšak pokrýva priemerne 80% povrchu srdca a predstavuje asi 20% jeho hmotnosti (3). Za fyziologických podmienok pokrýva myokard v oblasti bázy, hrotu, atrioventrikulárnej a intraventrikulárnej ryhy, ale aj hlavné vetvy koronárnych artérií a voľnú stenu pravej komory, kde sa nachádza jeho najväčšie množstvo v porovnaní s oblasťami predsieni, kde sa nachádza najmenej (2, 4, 5, 3) (tabuľka 1).

Epikardiálny tuk sa nachádza v priestore medzi myokardom a viscerálnym perikardom. Perikardiálny tuk zahŕňa aj parakardiálny tuk, ktorý sa nachádza na vonkajšej strane viscerálneho perikardu a na vonkajšom povrchu parietálneho perikardu. Odlišuje sa od perikardiálneho tuku aj embryologickým pôvodom a cievny zásobením (4, 6), pričom epikardiálny tuk má

spoločné cievne zásobenie s myokardom (2, 5, 6). Epikardiálny tuk možno anatomicky rozdeliť na myokardiálny, nachádzajúci sa na povrchu myokardu, a na perikoronárny, uložený v tesnej blízkosti koronárnych artérií, ale nie je však známe, či sa navzájom odlišujú (6).

Adipocyty epikardiálneho tuku a ich klinický význam

Epikardiálny tuk sa odlišuje od ostatných viscerálnych tukov obsahom menších adipocytov, najvyšším počtom na gram tkaniva, rozdielnym zložením, vnútorným metabolizmom a iným spôsobom vychytávania mastných kyselín. Odlišuje sa aj kvantitatívnym obsahom proteínov, rozdielnou expresiou enzýmov zahrnutých do metabolizmu tukov, spôsobom využívania glukózy a rýchlosťou ubúdania tukového ložiska (3, 6). Bambace et al. sledovali rozdiel medzi priemermi adipocytov v jednotlivých zoskupeniach tuku v dvoch skupinách pacientov, a to s koronárnou chorobou srdca a bez nej. V porovnaní s jednotlivými oblasťami tuku mali epikardiálne adipocyty najmenšiu veľkosť, ale u pacientov s koronárnou chorobou boli signifikantne väčšie ako u pacientov bez ochorenia. Zistili aj, že parameter veľkosti adipocytov môže byť nezávislý marker výskytu a vzniku inzulínovej

rezistencie, pretože identifikovali medzi nimi pozitívnu koreláciu. Zväčšením adipocytov stúpa aj uvoľňovanie proinflamačných mediátorov, leptínu či rezistínu. Tento parameter ovplyvňuje aj zníženie množstva uvoľňovaného adiponektínu a je negatívne spojený s jeho génovou expresiou (7).

Epikardiálny tuk a myokard

Medzi myokardom a epikardiálnym tukom neexistuje žiadna hraničná vrstva (2, 5, 6) a je medzi nimi tesné spojenie, vďaka ktorému môžeme predpokladať ich vzájomný vplyv. Vo väčšine doterajších klinických štúdií sa porovnával s podkožným tukom v patologických modeloch rozvoja ochorení srdca, ischemickej choroby srdca a metabolického syndrómu. Z fyziologického pohľadu uvoľňovaním adiponektínu by mohlo toto tkanivo pôsobiť protektívne na okolité tkanivo (6, 8) a má dokázanú dôležitú úlohu pri zachovaní sínusového rytmu po operácii srdca (9).

V porovnaní s perikardiálnym tukom má epikardiálny tuk z metabolického hľadiska menšiu schopnosť utilizovať glukózu, ale vo zvýšenej miere inkorporuje a uvoľňuje mastné kyseliny, hoci je expresia enzýmov zahrnutých do metabolizmu tukov nižšia.

Tabuľka 1. Základná charakteristika epikardiálneho tukového tkaniva

- Nachádza sa v oblasti medzi viscerálnym perikardom (epikardom) a myokardom
- Pokrýva oblasť atrioventrikulárnej a intraventrikulárnej rhyhy a v okolí hlavných koronárnych vetiev, pravá komora
- Predstavuje 20 % hmotnosti a 80 % povrchu srdca
- Je v priamom kontakte s myokardom bez oddeľujúcej vrstvy

Tabuľka 2. Základné fyziologické funkcie epikardiálneho tuku

- Reguluje množstvo mastných kyselín – ochrana myokardu pred ich nadmerným množstvom
- Zdroj energie pri zvýšenom nároku myokardu
- Pôsobí protektívne voči hypotermii

Tabuľka 3. Základné patofyziologické pôsobenie epikardiálneho tuku

- Množstvo epikardiálneho tuku pozitívne koreluje s koronárnou chorobou
- Množstvo epikardiálneho tuku je spojené so zložkami metabolického syndrómu
- Množstvo epikardiálneho tuku je spojené s atriálnou fibriláciou
- Epikardiálny tuk má zvýšenú produkciu zápalových cytokínov pri koronárnej chorobe a metabolickom syndróme
- ET má zníženú produkciu protektívneho adiponektínu pri koronárnej chorobe a metabolickom syndróme
- Kontroverzné výsledky v súvislosti so srdcovým zlyhávaním

Zaujímavým poznatkom je pomalšie zmenšovanie ložiska epikardiálneho tuku oproti iným tukovým ložiskám, čo bolo potvrdené pri ochoreniach vedúcich k značnej strate celkového tuku (2, 3, 6). Veľkosť epikardiálneho tuku je v tesnej korelácii s hmotnosťou myokardu bez ohľadu na ochorenie. Corradi zistil, že existuje konštantný pomer medzi hmotnosťou epikardiálneho tuku a myokardu. Pri hypertrofii myokardu bol identifikovaný paralelný vzrast hmotnosti oboch tkanív (10).

Množstvo epikardiálneho tuku je spojené s obezitou (3). Pri extrémnej obezite môže pokrývať celý povrch srdca v hrúbke 2 cm a viac, pričom u obezných ľudí koreluje s BMI (12). Voľné mastné kyseliny z hypertrofovaných adipocytov môžu difundovať priamo do myokardu, kde spolu s voľnými mastnými kyselinami z plazmy môžu zhoršiť myokardiálnu steatózu a lipotoxickú. Následkom týchto dejov dochádza k zvýšeniu hmotnosti srdca a mechanickej námahy, k hypertrofii ľavej komory, jej diastolickej dysfunkcii, k zvýšenej arytmiogenicitě až k zlyhávaniu srdca (4). Hmotnosť epikardiálneho tuku sa zvyšuje s hypertrofiou srdca. Nadmerné množstvo tuku zvýši hmotnosť komôr a zvýši sa námaha a práca myokardu pri pumpovaní krvi (2, 20). Hrúbka epikardiálneho tuku je najsilnejší antropometrický parameter

určujúci hmotnosť ľavej komory (2, 11). Objem či hmotnosť epikardiálneho tuku signifikantne súvisí s koncovo-diastolickým priemerom pravej komory, hrúbka tuku je väčšia u obezných jedincov v porovnaní s tými s normálnou váhou (12, 13).

Túto signifikantnú závislosť našiel Iacobellis, ktorý poukázal aj na významnú koreláciu s obvodom pásu a diastolickým krvným tlakom, bez vplyvu veku a pohlavia (11). U chorobne obezných pacientov sa našli závislosti medzi hrúbkou epikardiálneho tuku a priemerom ľavej a pravej predsene (2, 13). Zvýšený objem tohto tuku je takisto spojený s prítomnosťou abdominálneho viscerálneho tuku, s výskytom metabolického syndrómu (6) a aj s ochorením diabetes mellitus druhého typu (14).

Fyziologická funkcia epikardiálneho tuku

Napriek tomu, že sa uskutočnilo niekoľko štúdií, ktoré sa zaoberali zápalovými cytokínmi v epikardiálnom tuku v rôznych modeloch patofyziologických ochorení (koronárne ochorenie, aortokoronárne premostenie, metabolický syndróm), jeho funkcia nie je zatiaľ jasná. Spojením týchto výsledkov s výsledkami štúdií zaoberajúcimi sa zobrazovacími technikami zobrazenia celkového množstva, hrúbky či objemu epikardiálneho tuku vzniklo niekoľko hypotéz týkajúcich sa fyziologickej a patofyziologickej funkcie.

Z umiestnenia epikardiálneho tuku v blízkosti koronárnych artérií sa dá predpokladať jeho fyziologická úloha regulátora torzných síl v artériách vznikajúcich pri pulznej vlně a srdcovej kontrakcii či kompenzátora pri rýchlych zmenách šírky ciev. Dôsledkom zvýšenej lipogenézy, lipolýzy a spoločnej cirkulácie s myokardom môže plniť aj úlohu regulátora množstva mastných kyselín (3, 6), čím by mohol znižovaním hladín mastných kyselín myokard ochraňovať pred ich nadmerným prívodom, ale ich zvýšeným uvoľňovaním môže pôsobiť zase ako zdroj energie pri zvýšenom energetickom nároku.

Stanovenie zvýšenej expresie markera hnedého tukového tkaniva, ktorý po svojej aktivácii pôsobí protektívne voči hypotermii na myokard a koronárne artérie, priblížilo jednu z ďalších možných fyziologických funkcií (18, 19). Pozitívne ovplyvňovanie hladiny lipoproteínov a ľahší rozvoj pozitívnej remodelácie koronárnych artérií v aterosklerotickom pláte môže znižovať riziko rozvoja koronárnej choroby, čo môže byť ďalšia fyziologická úloha epikardiálneho tuku (4, 5, 3, 6, 17). Má dokázanú protektívnu funkciu pre početné gangliá a interneuróny nachádzajúce sa v piatich predsieňových a šiestich komorových regiónoch (tabuľka 2).

Patofyziologická funkcia epikardiálneho tuku

Absencia tkanivovej bariéry medzi epikardiálnym tukom a myokardom podporuje predpoklad o ich vzájomnom lokálnom pôsobení, ktoré by mohlo byť parakrinné alebo endokrinné prostredníctvom cytokínov (8). Výsledky sledovania expresie zápalových cytokínov naznačujú istú úlohu pri rozvoji aterosklerózy. Eiras ukázal súvislosť medzi expresiou mRNA adiponektínu a IL-6 a počtom postihnutých koronárnych artérií. Z jeho práce vyplýva, že adiponektín je nezávislý ukazovateľ viaccievneho postihnutia, zatiaľ čo IL-6 je nezávislý ukazovateľ koronárnej choroby (21). Objem epikardiálneho tuku signifikantne koreluje s výškou skóre koronárnej stenózy a bol mohutnejší u skupiny pacientov s koronárnym ochorením (22, 23) a môže súvisieť aj s koronárnou kalcifikáciou (24, 25, 26).

Metabolický syndróm je charakterizovaný prítomnosťou aspoň troch z nasledujúcich symptómov, ako je abdominálna obezita, hypertenzia, glukózová intolerancia, hypertriglyceridémia, nízke hladiny HDL cholesterolu a inzulínová rezistencia. Hrúbka epikardiálneho tuku signifikantne pozitívne koreluje s plazmatickou hladinou glukózy a inzulínu stanoveného nalačno, ako aj s inými parametrami súvisiacimi s prejavom metabolického syndrómu (14, 27, 28, 29, 30).

Epikardiálny tuk sa dáva do súvislosti aj s atriálnou fibriláciou, pretože pri tomto ochorení je jeho celkový a atriálny objem zvýšený. Zväčšujúcu tendenciu má aj pri výskyte paroxysmálnej až perzistentnej atriálnej fibrilácie (31, 32), a tak isto bola zistená korelácia pri výskyte rekurentnej atriálnej fibrilácie po katérovej ablácii (33).

Práce zaoberajúce sa funkciou epikardiálneho tuku majú kontroverzné výsledky. Autori pozorovali a dokázali prítomnosť cytokínov, ako aj expresiu širokej škály génov, či u zdravého organizmu, alebo u pacientov s koronárnym ochorením či metabolickým syndrómom. Mazurek identifikoval rozdielnú expresiu oproti podkožnému tuku pri 1 003 génoch u pacientov, ktorým bol vykonaný aortokoronárny bypass, pričom expresia 805 z nich bola zvýšená a 198 znížená. Zvýšenú expresiu mali gény súvisiace so zápalom a imunitnou reakciou. Medzi génmi so zníženou expresiou boli gény súvisiace s aktivitou adipocytov (34). Najčastejšie sledované gény boli zápalové cytokíny, na základe ktorých sa vyvinula hypotéza o potenciálnom pôsobení epikardiálneho tuku na koronárne artérie a myokard.

Prozápalové cytokíny IL-6 a TNF α majú vyššiu expresiu v epikardiálnom tuku u pacientov s koronárnym ochorením alebo metabolickým syndrómom.

mom (35, 36, 37, 38), hoci expresia týchto cytokínov je kontroverzná v porovnaní s podkožným tukom. Mazurek zistil zvýšenú expresiu prozápalových cytokínov a jej rozdielnosť medzi tukovými oblasťami (34), ktorú z časti potvrdil Kremen (39). Baker (40), naopak, zistil nižšiu hladinu IL-6 v epikardiálnom tuku a rovnakú expriáciu TNF α a tento výsledok potvrdil aj v neskoršej štúdii (41).

Okrem spomínaných proteínov Mazurek (34) pozoroval v porovnaní s podkožným tukom zvýšenie monocytového chemotaktického proteínu, avšak Kremen (39) túto skutočnosť nepotvrdil. Expresia tohto proteínu bola zvýšená u pacientov s koronárnym ochorením v porovnaní so zdravými objektmi (38). Pri tomto ochorení sa tiež potvrdila zvýšená prítomnosť markerov imunitných buniek (CD3, CD8, CD45, CD68) aj v porovnaní s podkožným tukom (34, 38, 39).

Epikardiálny tuk a adipokíny

Jedným zo sledovaných adipokínom bol v tukovom tkanive najviac exprimovaný adiponektín, ktorý má protektívne účinky na kardiovaskulárny systém. V štúdiách sa zistila jeho nižšia expresia u pacientov s koronárnym ochorením alebo s metabolickým syndrómom a aj pri porovnaní s podkožným tukom (35, 7, 21, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43). Okrem tukového tkaniva adiponektín produkuje aj iné bunky a tkanivá, ako sú myocyty, kardiomyocyty, epiteliálne bunky slinných žliaz, endotelové bunky portálnej veny, kostná dreň, osteoblasty a aj fetálne tkanivo (44, 45, 46). Z jeho protektívnych účinkov na ľudský organizmus treba spomenúť, že zvyšuje citlivosť na inzulín a ovplyvňuje metabolizmus lipidov a uhľovodíkov. Má anti-diabetický, kardioprotektívny, antiaterogénny, antiinflamačný, anti-oxidačný a antiapoptický účinok. Je protektívny voči karcinogéne, osteoporóze a endotelovej dysfunkcii. Hrá úlohu aj v implantácii embrya a jeho prvých štádií vývoja, rozvoji diabetu a hypertenzie v tehotenstve. Doterajšie štúdie zistili, že jeho plazmatická hladina negatívne koreluje s telesnou hmotnosťou, hmotnosťou telesného tuku, bielym tukovým tkanivom, viscerálnym tukovým tkanivom, ale aj s niektorými druhmi rakoviny a krvným tlakom.

Hypoadiponektinémia je spojená s inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou, diabetes mellitus druhého typu, glukózovou intoleranciou, metabolickým syndrómom, hyperlipidémiou, akumuláciou lipidov v pečeni, obezitou, kardiovaskulárnym ochorením, hypertenziou, aterosklerózou, poruchou vazodilatácie, hypertrofiou ľavej komory a rozvojom srdcového zlyhania (44, 47, 45, 46).

V štúdiách s epikardiálnym tukom boli sledované aj iné adipokíny ako leptín a rezistín, IL-1 β , IL-6sR, angiotenzinogén, inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI-1), tkanivový aktivátor plazminogénu (t-PA), zložky NF- κ B signálnej dráhy, chemerín, apolipoproteín E, gény zahrnuté do mobilizácie tukov (perilipin-1 a -5, lipoproteínová lipáza, hormónsensitívna lipáza, adipózová triglyceridová lipáza, comparative gene identification-58), angiopoietinlikeprotein 4, retinol-bindingprotein 4 a glukózový transporter GLUT4 (34, 36, 39, 40, 41, 48, 49, 50). V súčasnosti je dostupných iba 5 publikácií, ktoré špecificky riešia problematiku epikardiálneho tuku pri srdcovom zlyhaní. Výsledky z nich si však v mnohých faktoch odporujú.

Význam epikardiálneho tuku vo výskyte kardiovaskulárných ochorení

Doesch a Flüchter sledovali množstvo tohto tuku u pacientov so srdcovým zlyhaním pomocou MRI (51, 52, 53, 54) a ich výsledky poukazujú na to, že pacienti s vážnym srdcovým zlyhaním majú významne nižšie množstvo epikardiálneho tuku ako zdraví dobrovoľníci. Tento rozdiel nezávisí od etiológie srdcového zlyhania, teda či ide o ischemickú alebo dilatálnu kardiomyopatiu. Zistili aj, že jeho množstvo koreluje s hmotnosťou ľavej komory a inými parametrami remodelácie srdca. Avšak Krayannis (55) nenašiel žiaden významný rozdiel v množstve epikardiálneho tuku medzi pacientmi so srdcovým zlyhaním bez kachexie a asymptomatickými kontrolami. Zistil však, že jeho hrúbka pozitívne korelovala s BMI, obvodom pása a lýtka a negatívne s plazmatickým BNP u pacientov so srdcovým zlyhaním bez kachexie.

Lin (56) sledoval jeho efekt na elektrofyziológiu predsiení na experimentálnom modeli zajaca. Poukázal na možnosť, že by srdcové zlyhanie mohlo indukovať atriálne arytmie prostredníctvom epikardiálneho tuku, ktorý má arytmogénny účinok a zvyšuje kontraktilitu ľavej predsene. Ukázal aj, že koncentrácia adiponektínu je vyššia v pri srdcovom zlyhaní v porovnaní s kontrolami (tabuľka 3).

Záver

V tomto literárnom prehľade sme poukázali na fakt, že epikardiálny tuk je vysoko aktívne tkanivo, aktívnejšie vzhľadom na podkožný tuk a najmä ľavú komoru. Identifikovanie jeho všetkých možných pozitívnych a aj negatívnych funkcií možno umožniť v budúcnosti pozmeniť zaužívané diagnostické a farmakoterapeutické postupy v kardiovaskulárnej oblasti.

Podporujeme myšlienku existencie súvislosti medzi charakterom epikardiálneho tuku a srdcovým zlyhaním, regeneráciou myokardu a prípadne s klinickou charakteristikou pacientov s kardiovaskulárnym ochorením.

Literatúra

1. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current drug targets. Cardiovascular & haematological disorders*. 2005; 5(4): 345–353.
2. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different „weight“ of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity*. 2006; 14(10): 1679–1684.
3. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews*. 2007; 8: 253–261.
4. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *American heart journal*. 2007; 153(6): 907–917.
5. Singh N, et al. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue – A marker of visceral adiposity. *McGill journal of medicine*. 2007; 10(1): 26–30.
6. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2011; 22(11): 450–457.
7. Bambace C, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovascular Pathology*. 2011; 20(5): e153–e156.
8. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and metabolic research*. 2008; 40(7): 442–445.
9. Kourliouros A, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery. *European Journal of cardio-thoracic surgery*. 2011; 39: 228–232.
10. Corradi D, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004; 13: 313–316.
11. Iacobellis G, et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The american journal of cardiology*. 2004; 94: 1084–1087.
12. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *The American journal of cardiology*. 2009; 104(11): 1601–1602.
13. Iacobellis G, et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International Journal of Cardiology*. 2007b; 115: 272–273.
14. Wang CH, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*. 2009; 70: 876–882.
15. Iacobellis G, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003a; 11(2): 304–310.
16. Nakazato R, et al. Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat measurement from non-contrast CT. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2011; 5(3): 172–179.
17. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2005; 2(10): 536–543.
18. Sacks HS, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94(9): 3611–3615.
19. Chechi K, et al. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167 (5): 2264–2270.

20. Iacobellis G, Singh N, Sharma AM. Cardiac adiposity and cardiovascular risk: potential role of epicardial adipose tissue. *Current Cardiology Reviews*. 2007a; 3(1): 11–14.
21. Eiras S, et al. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008; 43: 174–180.
22. Silaghi A, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity*. 2008; 16(11): 2424–2430.
23. Harada K, et al. Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2011; 108(8): 1119–1123.
24. Sarin S, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *The American journal of cardiology*. 2008; 102(6): 767–771.
25. Gorter PM, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 380–385.
26. Bettencourt, N, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *International Journal of Cardiology*. 2011. [Article in press].
27. Iacobellis G, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003; 88(11): 5163–5168.
28. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005d; 90(11): 6300–6302.
29. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *International journal of cardiology*. 2008; 128(3): 424–426.
30. Iacobellis G, et al. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008b; 16(4): 887–892.
31. Nagashima K, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011; 75(11): 2559–2565.
32. Shin, SY, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011; 22(6): 647–655.
33. Tsao HM, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *The American journal of cardiology*. 2011; 107(10): 1498–1503.
34. Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108: 2460–2466.
35. Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple Facets of NF- κ B in the Heart: To Be or Not to NF- κ B. *Circulation Research*. 2011; 108: 1122–1132.
36. Gao X, et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*. 2011; 10: 87.
37. Zhou Y, et al. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2011; 10: 2.
38. Hirata Y, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *International heart journal*. 2011; 52(3): 139–142.
39. Kremen J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006; 91(11): 4620–4627.
40. Baker AR, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2006; 5: 1.
41. Baker AR, 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(1): 261–267.
42. Iacobellis G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005b; 29: 251–255.
43. Iglesias MJ, et al. Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery. *Revista española de cardiología (English ed.)*. 2006; 59(12): 1252–1260.
44. Maia-Fernandes T, Ronco-Albuquerque R, Jr, Leite-Moreira AF. Cardiovascular actions of adiponectin: Pathophysiological Implications. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2008; 27(11): 1431–1450.
45. Nishida M, Funahashi T, Shimomura L. Pathophysiological significance of adiponectin. *Medical molecular morphology*. 2007; 40(2): 55–67.
46. Brochu-Gaudreau K, et al. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine*. 2010; 37(1): 11–32.
47. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012; 94: 2143–2149.
48. Huang ZH, et al. Adipose tissue depot-specific differences in adipocyte apolipoprotein E expression. *Metabolism clinical and experimental*. 2011; 60: 1692–1701.
49. Jaffer I, et al. Expression of fat mobilizing genes in human epicardial adipose tissue. *Atherosclerosis*. 2012; 220(1): 122–127.
50. Salgado-Somoza A, et al. Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clinical Endocrinology*. 2011; 76: 51–58.
51. Doesch CH, et al. Epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Obesity*. 2013; 21: E253–E261.
52. Doesch CH, et al. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity*. 2010; 18: 2326–2332.
53. Doesch CH, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; 12: 40.
54. Flüchter S, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity*. 2007; 15: 870–878.
55. Karayannis G, et al. Association between epicardial fat thickness and weight homeostasis hormones in patients with noncachectic heart failure. *Angiology*. 2013; 64(3): 173–180.
56. Lin Y-K, et al. Heart failure epicardial fat increases atrial arrhythmogenesis. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167: 1979–1983.
57. Spodick DH. Macrophysiology, microphysiology, and anatomy of the pericardium: A synopsis. *American Heart Journal*. October, 1992; 124(4): 1046–1051.
58. Cohen AW, et al. Role of Caveolae and Caveolins in Health and Disease. *Physiological reviews*. 2004; 84: 1341–1379.
59. Williams TM, Lisanti MP. The caveolin proteins. *Genome Biology*. 2004; 5(3): 214.1–214.8.
60. Schwencke C, et al. Caveolae and caveolin in transmembrane signaling: Implications for human disease. *Cardiovascular Research*. 2006; 70: 42–49.
61. Minshall RD, et al. Caveolin regulation of endothelial function. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2003; 285(6): L1179–L1183.
62. Teixeira-Fernandez E, et al. Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome. *Cytokine*. 2011; 54: 185–190.
63. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine reviews*. 2005; 26 (3): 439–451.
64. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry (Moscow)*. 2008; 73(7): 751–762.

Článek přijat redakcí: 18. 8. 2014

Článek přijat po přepracování: 28. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2014

Mgr. Jana Mlynárová

Katedra farmakologie a toxikologie

Farmaceutická fakulta UK

Ulica odbojářův 10, 832 32 Bratislava

jmlynarova@gmail.com