



ORIGINAL

El incremento de la grasa epicárdica en mujeres se asocia a riesgo trombótico



Lourdes Basurto Acevedo^{a,*}, Susana Barrera Hernández^a,
María de Jesús Fernández Muñoz^b, Renata Patricia Saucedo García^a,
Ana Karen Rodríguez Luna^a y Carlos Martínez Murillo^c

^a Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^b Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^c Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 29 de julio de 2017; aceptado el 20 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Tejido adiposo epicárdico;
Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1;
Obesidad

Resumen

Introducción: En pacientes con enfermedad coronaria se ha observado una disminución de la actividad fibrinolítica y aumento del grosor del tejido adiposo epicárdico. El objetivo del estudio fue determinar la relación entre la grasa epicárdica y la actividad fibrinolítica, midiendo la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1).

Métodos: Estudio transversal que incluyó a 56 mujeres aparentemente sanas, con edad de 45-60 años. A las participantes se les realizaron mediciones antropométricas y bioquímicas, la actividad fibrinolítica se determinó midiendo PAI-1 por la técnica de ELISA. El grosor epicárdico se evaluó por ecocardiografía transtorácica.

Resultados: La concentración de PAI-1 se asoció directamente con el grosor del tejido adiposo epicárdico ($r = .475$, $p = .001$), glucosa, triglicéridos, resistencia a la insulina, IMC, tejido adiposo visceral y grasa corporal total. El análisis de regresión multivariado indicó que la grasa epicárdica predice en forma independiente el valor de PAI-1.

Conclusiones: Las mujeres con incremento de tejido adiposo epicárdico muestran menor actividad fibrinolítica por presentar niveles aumentados de PAI-1 y, en consecuencia, un posible mayor riesgo trombótico.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbasurtoa@yahoo.com (L. Basurto Acevedo).

KEYWORDS

Epicardial adipose tissue;
Plasminogen activator inhibitor-1;
Obesity

An increase in epicardial fat in women is associated with thrombotic risk**Abstract**

Introduction: A decrease in fibrinolytic activity and an increase in the thickness of the epicardial adipose tissue have been observed in patients with coronary artery disease. The aim of this study was to determine the association between epicardial adipose tissue and fibrinolytic activity by measuring the concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).

Methods: A cross-sectional study was conducted on 56 apparently healthy women aged 45 to 60 years. Anthropometric measurements and biochemical determinations were performed on all participants. The fibrinolytic activity was determined by measuring PAI-1 by ELISA. Epicardial thickness was assessed by transthoracic echocardiography.

Results: The concentration of PAI-1 was directly associated with the thickness of the epicardial adipose tissue ($r=0.475$, $P=.001$), body mass index (BMI), visceral adipose tissue, insulin resistance, glucose, and HDL-cholesterol. The multivariate regression analysis indicated that epicardial fat independently predicts the concentrations of PAI-1.

Conclusions: Women with thicker epicardial adipose tissue have reduced fibrinolytic activity, and consequently greater thrombotic risk.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres es del 75,6% y es mayor en el grupo de edad de 40 a 79 años¹. La obesidad representa un factor de riesgo mayor para la enfermedad coronaria, un índice de masa corporal > 29 (IMC) aumenta 3 veces la probabilidad de presentar un evento cardiovascular^{2,3}. La enfermedad coronaria se asocia aún más con la obesidad abdominal que con el IMC, lo que revela que además de la cantidad de tejido adiposo, el riesgo cardiovascular depende también de la distribución del mismo⁴. El tejido adiposo visceral abdominal produce una gran cantidad de adipocinas proinflamatorias que tienen efectos locales y sistémicos, que favorecen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁵.

El tejido adiposo epicárdico es otro depósito de grasa visceral, se localiza en los surcos auriculoventriculares e interventriculares y se extiende por el ápex, rodeando las arterias coronarias. Una característica de este tipo de tejido adiposo epicárdico es que comparte la circulación con el miocardio⁶. En individuos sanos el tejido adiposo epicárdico proporciona al miocardio los lípidos necesarios para la oxidación y obtención de energía y lo protege de la lipotoxicidad^{7,8}. En condiciones como la obesidad, se presenta disfunción de la grasa epicárdica y se producen mayor cantidad de adipocinas proinflamatorias, que potencialmente participan en el proceso de ateromatosis coronaria^{9,10}.

Las mujeres mayores de 50 años de edad muestran un aumento considerable del riesgo cardiovascular¹¹, y esto se puede explicar entre otros factores por la disminución en la producción de estrógenos, que implica una redistribución de la grasa corporal hacia un patrón de obesidad abdominal, modificaciones en la hemostasia y en el perfil de lípidos séricos, conduciendo a un estado protrombotico^{12,13}.

Un marcador de riesgo trombotico es el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que es la principal proteína de la fibrinólisis¹⁴. En pacientes con obesidad y síndrome metabólico la concentración de PAI-1 se encuentra aumentada¹⁵. Este incremento produce un estado de hipofibrinólisis al inhibir al activador tisular del plasminógeno (t-PA) y aumentar los depósitos de fibrina en la placa aterosclerótica, y eventualmente a la formación de un trombo oclusivo^{14,16,17}.

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre la grasa epicárdica y la actividad fibrinolítica midiendo la concentración PAI-1 en mujeres de 45 a 60 años de edad.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en 56 mujeres aparentemente sanas, con un rango de edad de 45-60 años que acudieron a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del IMSS, de febrero de 2013 al mes de agosto de 2016. Ninguna de las participantes recibía terapia hormonal. Las mujeres con diagnóstico establecido de diabetes, insuficiencia renal y hepática, endocrinopatías, enfermedades hematológicas, historia previa de enfermedad cardiovascular y trombosis fueron excluidas del estudio. Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital de Especialidades del IMSS. Las participantes fueron informadas y firmaron la correspondiente carta de consentimiento.

Evaluación clínica

A todas las pacientes se les realizó historia clínica y se tomaron las medidas antropométricas. Se midió el peso y la talla sin zapatos y con ropa ligera en la báscula y estadímetro Bame. Se determinó la presión arterial con baumanómetro

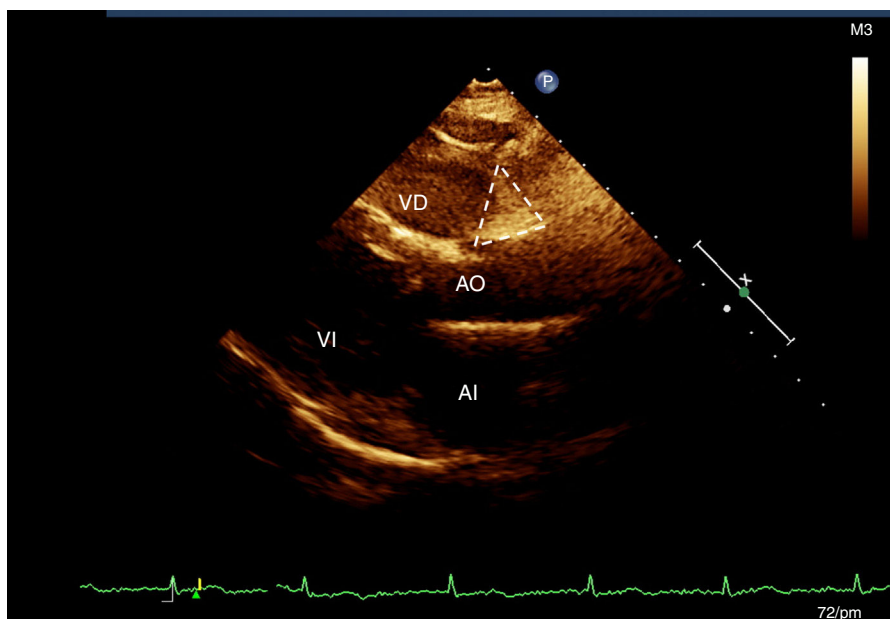


Fig. 1 Imagen ecocardiográfica de la evaluación del tejido adiposo epicárdico en el surco aortoventricular derecho (AoVD), que muestra con un trazo planimétrico, el tejido adiposo entre la raíz de la aorta y el ventrículo derecho.

aneroide. El IMC se calculó con el peso (kg) dividido entre la talla (m^2); se consideró obesidad cuando las pacientes mostraban un IMC > 30 y sobrepeso con un IMC de 25 a 29,9.

Análisis bioquímico

Se obtuvieron muestras de sangre venosa antecubital entre las 7:00-8:00 a.m., después de al menos un ayuno de 12 horas. Las muestras se colectaron en tubos sin anticoagulante y con citratos. La glucosa, HDL-colesterol y triglicéridos se determinaron en suero por métodos enzimáticos mediante el analizador químico semiautomatizado Ekem Kontrol Lab. La determinación de estradiol se realizó en suero mediante quimioluminiscencia con el equipo IMMULITE 1000. Las concentraciones plasmáticas de PAI-1 se midieron mediante ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) (Bio, Vendor EE. UU.). La resistencia a la insulina se evaluó mediante la fórmula de Matthews: $HOMA-IR = \text{insulina } (\mu U/ml) \times \text{glucosa en ayunas } (mmol/l) / 22,5^{18}$.

Análisis corporal

Se realizó el análisis corporal mediante impedancia bioeléctrica (Analizador de Composición Corporal 353ioi JAWON). El análisis se llevó a cabo por la mañana con ayuno de 12 horas. Se obtuvo el valor del tejido adiposo visceral abdominal y el porcentaje de grasa corporal total.

Evaluación del tejido adiposo epicárdico

A todas las participantes se les realizó un ecocardiograma transtorácico modo M, bidimensional y Doppler (Ecocardiógrafo Phillips IE33, versión 5.2.0.289). De acuerdo con la técnica previamente descrita¹⁹ se seleccionaron 2 sitios de

depósito de la grasa epicárdica utilizando la profundidad de campo para mejorar la visualización bidimensional¹⁹. Con la vista de eje largo longitudinal se ubicó el surco entre la raíz de la aorta y el ventrículo derecho, que forma un triángulo justo en la unión de la aorta con el ventrículo derecho (AoVD)¹⁹. En la ventana de 4 cámaras se midió la grasa epicárdica a nivel apical, que se observa igualmente con morfología de triángulo, en el sitio de la unión de las regiones apicales de ambos ventrículos (fig. 1). El mismo cardiólogo ecocardiografista realizó todas las mediciones¹⁹.

Análisis estadístico

Las variables se expresan como media \pm desviación estándar. Para identificar la correlación entre las variables se utilizó la prueba de Spearman y para identificar las diferencias entre los grupos la prueba de U Mann-Whitney. El análisis multivariado se efectuó para identificar el efecto de las diferentes variables sobre la concentración de PAI-1. Se utilizó como programa de cómputo estadístico SPSS v.21 y se consideró un valor significativo cuando $p \leq 0,05$.

En función de los resultados del presente estudio y del número de pacientes incluidas se calculó el poder estadístico de la asociación entre grasa epicárdica y PAI-1 en 0,98.

Resultados

Se estudiaron 56 mujeres con edad promedio de $55,0 \pm 6,3$ años, con IMC de $29,6 \pm 5,6$. Del total de las participantes el 72,3% presentó obesidad o sobrepeso y el 27,7% peso normal; las características generales de las participantes se muestran en la tabla 1.

El grupo de participantes con obesidad y sobrepeso mostró un incremento del tejido adiposo epicárdico en los surcos

Tabla 1 Características generales de las participantes

VARIABLES	Media ± DS
Edad (años)	55 ± 6,3
IMC (kg/cm ²)	29,6 ± 5,6
Perímetro de cintura (cm)	93,8 ± 13,4
Grasa total (%)	26,9 ± 7,6
Surco AoVD (mm ²)	429,5 ± 161,6
Surco apical (mm ²)	263,1 ± 131,8
PAI-1 (ng/ml)	23,5 ± 30,9

AoVD: tejido adiposo aortoventricular derecho; IMC: índice de masa corporal; PAI-1: inhibidor del activador plasminogeno tipo 1.

AoVD y apical; también presentó aumento de la concentración de triglicéridos, grasa total, grasa visceral abdominal y PAI-1 (tabla 2).

Se observó una correlación positiva de PAI-1 con el tejido adiposo epicárdico del surco AoVD ($r=0,475$, $p=0,001$) (fig. 2). La correlación ente PAI-1 y el tejido adiposo epicárdico del surco AoVD persistió después de ajustar por IMC ($r=0,304$, $p<0,05$). La concentración de PAI-1 mostró también correlación positiva con la grasa del surco apical, glucosa, triglicéridos, HOMA-IR, grasa total corporal y grasa abdominal y en forma inversa con HDL-colesterol (tabla 3).

Para identificar la contribución de las diferentes variables sobre la concentración de PAI-1 se efectuó un análisis de regresión múltiple. Las variables de predicción fueron: IMC, grasa visceral, grasa total, grasa epicárdica del surco AoVD, estradiol y HOMA-IR. Se identificó que la grasa epicárdica predice de forma independiente la concentración de PAI-1 ($R=0,558$, $p=0,03$, coeficiente beta = 0,387).

Discusión

Este estudio demostró una relación significativa entre el incremento del grosor de la grasa epicárdica y el riesgo trombotico evaluado por la concentración de PAI-1. El grupo de estudio fueron mujeres de 45 a 60 años edad, que

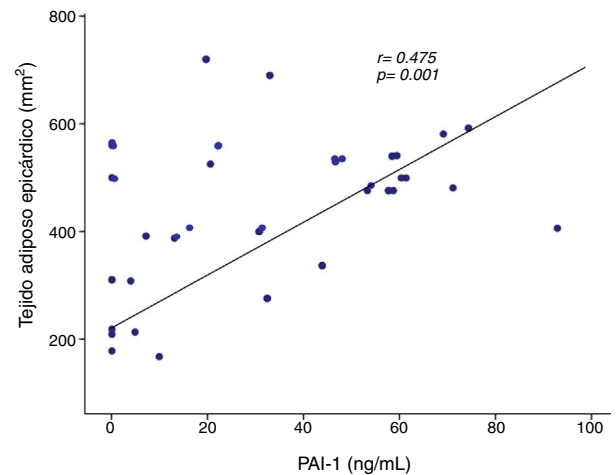


Fig. 2 Se presenta la correlación entre el tejido adiposo epicárdico evaluado en el surco aortoventricular (AoVD) y la concentración plasmática del inhibidor del activador del plasminogeno tipo-1 (PAI-1).

Tabla 3 Asociación de la concentración de PAI-1 con otras variables

	r	Valor p
IMC (kg/cm ²)	0,258	0,041
Glucosa (mg/dl)	0,418	0,002
Triglicéridos (mg/dl)	0,318	0,02
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,286	0,027
Colesterol total (mg/ml)	0,08	NS
Grasa total (%)	0,323	0,014
Grasa visceral abdominal (cm ²)	0,171	0,05
Surco AoVD (mm ²)	0,475	0,001
Surco apical (mm ²)	0,267	0,05
HOMA-IR	0,454	0,002

AoVD: aortoventricular derecho; HOMA: homeostatic model assessment; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 Clasificación de las participantes de acuerdo a IMC

VARIABLES	Normopeso	Sobrepeso/obesidad	p
Edad (años)	57,9 ± 7,8	53,6 ± 5,1	0,04
IMC (kg/cm ²)	23,9 ± 1,4	31,7 ± 4,9	0,0001
Perímetro de cintura (cm)	83,5 ± 5,3	97,6 ± 13,7	0,0001
Glucosa (mg/dl)	86,1 ± 7,8	88,9 ± 22,9	NS
Triglicéridos (mg/dl)	177,2 ± 76,9	215,9 ± 107,7	0,05
HDL-colesterol (mg/dl)	53,4 ± 12,5	51,3 ± 15,3	NS
Colesterol total (mg/dl)	247,6 ± 53,2	248,3 ± 57,6	NS
Estradiol (pg/ml)	20,6 ± 1	20 ± 0,3	NS
Grasa total (%)	19,2 ± 2,1	29,7 ± 6,7	0,0001
Grasa visceral abdominal (cm ²)	91,7 ± 17,9	170,8 ± 50,4	0,0001
Surco AoVD (mm ²)	376,7 ± 107	441 ± 169,8	0,03
Surco apical (mm ²)	175,3 ± 105,3	292,6 ± 136	0,004
HOMA-IR	3,4 ± 1,8	5,5 ± 3,1	0,05
PAI-1 (ng/ml)	10,6 ± 17,2	28,7 ± 23,6	0,02

AoVD: aortoventricular derecho; HOMA: homeostatic model assessment; IMC: índice de masa corporal; PAI-1: inhibidor del activador de plasminogeno tipo 1.

corresponde a una etapa en la que el riesgo cardiovascular aumenta. La información publicada en este tema es limitada, y hasta donde conocemos no existen estudios previos en población mexicana, no obstante, en un estudio en 42 mujeres italianas se había observado una correlación similar entre el nivel de PAI-1 y el grosor de la grasa epicárdica²⁰.

El incremento del grosor de la grasa epicárdica se ha relacionado con el desarrollo de eventos coronarios, y esta asociación es independiente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales²¹. En los pacientes con placa ateromatosa en las arterias coronarias se ha encontrado incremento de la grasa epicárdica²². En un estudio en población mexicana se observó también esta misma asociación²³. Los resultados de estos trabajos sugieren que el tejido adiposo epicárdico está directamente implicado en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria²¹. Los mecanismos que promueven el desarrollo de la aterosclerosis en los pacientes que tienen incremento de la grasa epicárdica aún no están aclarados por completo. Probablemente, las adipocinas producidas por el tejido adiposo epicárdico afecten a las arterias coronarias²⁴⁻²⁶. Una de estas moléculas podría ser el PAI-1.

En el presente estudio la asociación del tejido adiposo epicárdico fue con la concentración circulante de PAI-1, que probablemente se sintetizó en el endotelio, los adipocitos y otros tejidos. De la misma forma se ha demostrado en biopsias de pacientes con enfermedad coronaria que PAI-1 se expresa también en el tejido adiposo epicárdico²⁷. Así, es factible que tanto el PAI-1 circulante, como el que se produce en la grasa epicárdica, afecten a las arterias coronarias. Las moléculas sintetizadas en la grasa epicárdica podrían alcanzar a las arterias coronarias por difusión desde la grasa periadventicia del epicardio, y/o por la liberación a los vasa vasorum, logrando atravesar las capas arteriales y llegar a la capa íntima^{28,29}.

No obstante que PAI-1 y el tejido adiposo epicárdico pueden estar asociados a través de variables intermedias como el IMC y la resistencia a la insulina, el análisis multivariado indicó que la grasa epicárdica predice de manera independiente la concentración de PAI-1.

Los resultados del estudio mostraron además que nuestra población presenta un riesgo cardiovascular elevado, de tal manera que la medición de la grasa epicárdica y el PAI-1 serían de utilidad en la evaluación y predicción del riesgo cardiovascular.

La medición de la grasa epicárdica se efectuó por ecocardiografía; esto puede considerarse como una limitación del estudio, sin embargo la técnica por ecocardiografía presenta una correlación muy elevada con la prueba de oro, que es la resonancia magnética y tiene además como ventajas adicionales su seguridad, reproducibilidad y bajo coste^{5,19,30}.

El número de participantes del presente estudio fue bajo; sin embargo, la correlación entre grasa epicárdica y PAI-1 alcanzó un poder estadístico apropiado. Aun así, será necesario realizar estudios futuros con un mayor número de pacientes y en otros grupos de población. Por otra parte, y no obstante que PAI-1 es el principal inhibidor de la fibrinólisis y se asocia con la presencia y progresión de la enfermedad coronaria^{31,32}, en proyectos futuros sería conveniente complementar el estudio de la fibrinólisis, midiendo otras

proteínas de la hemostasia, tales como el activador tisular del plasminógeno o t-PA.

Conclusión

El presente estudio demostró una asociación directa entre la grasa epicárdica y la disminución en la fibrinólisis. Lo anterior sugiere que el aumento del grosor de la grasa epicárdica y la concentración elevada de PAI-1 conducen posiblemente al desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. [consultado 27 Nov 2017]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/ensanut2016/#.WhyG-kqWaM8>
2. Kim KS, Willis LO, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10:424-31.
3. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333:677-85.
4. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003;115:375-415.
5. Basurto-Acevedo ML, Fernández-Muñoz MJ, Córdova-Pérez N, Vega-García S, Díaz-Martínez AG, González Escudero EA, et al. Grasa epicárdica y factores de riesgo cardiometabólico en la posmenopausia. *Prog Obstet Ginecol*. 2015;58:350-5.
6. Lima-Martínez MM, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2011;28:63-8.
7. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40:442-5.
8. Iacobellis G. Is obesity a risk factor for atrial fibrillation? *Nat Clin Pract Cardiovasc*. 2005;2:134-5.
9. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: Role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1443-50.
10. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int Obes*. 2008;32:268-74.
11. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: Basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121:1768-77.
12. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2404-11.
13. Raven GM, Chen YI. Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*. 1996;93:1780-3.
14. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1792-801.
15. Phelan M, Kerins DM. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in the metabolic syndrome and its regulation. *J Food Res*. 2014;3:36-53.
16. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen

- activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1989;10:77–82.
17. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation*. 1999;99:2496–8.
 18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetol*. 1985;28:412–9.
 19. Fernández-Muñoz MJ, Basurto-Acevedo ML, Córdova-Pérez N, Vázquez-Martínez AL, Tepach-Gutiérrez N, Vega-García S, et al. La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopausias. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:436–41.
 20. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, Coman C, Locati M, Morricone L, et al. Epicardial fat thickness: Relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:523–30.
 21. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1388–95.
 22. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210:150–4.
 23. Yáñez-Rivera TG, Baños-González MA, Ble-Castillo JL, Borrayo-Sánchez G, Torres-Hernández ME, Torres-López JE. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:35.
 24. Spirouglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: Differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:115–30.
 25. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43:1651–4.
 26. Kaji H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor-1 function and regulation. *Compr Physiol*. 2016;6:1873–96.
 27. Baker A, Da Silva N, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser R, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.
 28. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6300–2.
 29. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J*. 2007;153:907–1017.
 30. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11:304–10.
 31. Wang NC, Matthews KA, Barinas-Mitchell EJM, Chang CH, El Khoudary SR. Inflammatory/hemostatic biomarkers and coronary artery calcium progression in women at midlife (from the Study of Women's Health Across the Nation, Heart Study). *Am J Cardiol*. 2016;118:311–8.
 32. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:2097–107.