

# Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств

Марк Андреевич Дружилов\*, Татьяна Юрьевна Кузнецова

Петрозаводский государственный университет. Россия, 195035, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

В настоящее время имеются убедительные доказательства взаимосвязи эпикардальной жировой ткани с наличием и тяжестью течения различных вариантов ишемической болезни сердца, развитием гипертрофии, нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, возникновением и тяжестью наджелудочковых нарушений ритма сердца. Также получено немало доказательств влияния как немедикаментозных методов, так и лекарственных препаратов на выраженность и функциональную активность эпикардальной жировой ткани, которая может рассматриваться как потенциально модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска, цель различных терапевтических вмешательств и критерий их эффективности. Уникальные ее характеристики предполагают целесообразность фармакологических стратегий, направленных на регуляцию экспрессии генов, кодирующих секрецию адипоцитокинов и функцию адипоцитов, а динамическая оценка показателей выраженности эпикардального жира на фоне терапии может стать инструментом оценки ее эффективности при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** эпикардальная жировая ткань, толщина эпикардального жира, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Эпикардальная жировая ткань как новая цель терапевтических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):585-589. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-15

## Epicardial Adipose Tissue as a New Target of Therapeutic Interventions

Mark A. Druzhilov\*, Tatyana Y. Kuznetsova

Petrozavodsk State University, Lenina ul. 33, Petrozavodsk, 185035 Russia

There is evidence of a correlation between epicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary heart disease, the development of hypertrophy, impaired diastolic and systolic function of the left ventricle, enlargement, fibrosis and electrophysiological remodeling of the atria, the occurrence and severity of supraventricular arrhythmias. There is also a lot of evidence of the influence of both non-drug methods and drugs on the severity and functional activity of epicardial adipose tissue, which can be considered as a potentially modifiable factor of cardiovascular risk, the various therapeutic interventions target and a criterion for their effectiveness. Its unique characteristics suggest the advisability of pharmacological strategies aimed at regulating the expression of genes encoding the secretion of adipocytokines and adipocyte function, and a dynamic assessment of the severity of epicardial fat during therapy can be a tool to evaluate its effectiveness in various cardiovascular diseases.

**Keywords:** epicardial adipose tissue, epicardial fat thickness, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

**For citation:** Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y. Epicardial Adipose Tissue as a New Target of Therapeutic Interventions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):585-589. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-15

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drmark1982@mail.ru

## Введение

В настоящее время в рамках изучения патофизиологических механизмов связи ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) максимальный интерес концентрируется вокруг концепции «синдрома висцерального ожирения», отводящей ведущее этиопатогенетическое значение процессам ремоделирования, воспаления и дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Последние сопровождаются нарушением транскриптома, протеома и секретома адипоцитов в сторону гиперсекреции провоспалительных, проатерогенных и протромбогенных адипоцитокинов [1].

Подтвержденная результатами многочисленных исследований основополагающая роль ВЖТ в развитии кардиометаболических нарушений стала основанием для активного изучения эктопических висцеральных

жировых депо, первоначально – в качестве критериев висцерального ожирения в целом, в последующем – в качестве самостоятельных факторов сердечно-сосудистого риска [2].

Наибольшее количество проведенных эпидемиологических, клинических и экспериментальных работ посвящено эктопическому висцеральному жировому депо сердца – эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), отличающейся уникальными анатомо-функциональными характеристиками. Получены убедительные доказательства ее взаимосвязи с наличием и тяжестью течения различных вариантов ишемической болезни сердца, развитием гипертрофии, нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка, увеличением, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, возникновением и тяжестью наджелудочковых нарушений ритма сердца [3-6].

Несмотря на то, что точная роль ЭЖТ в физиологии и патофизиологии сердца все еще до конца не уста-

Received/Поступила: 03.11.2019

Accepted/Принята в печать: 18.11.2019

новлена, сегодня есть все основания полагать ее одним из факторов сердечно-сосудистого риска и модулятором механизмов, лежащих в основе развития кардиальной патологии [7]. В соответствии с этим наиболее перспективными становятся клинические и эпидемиологические исследования, анализирующие различные показатели выраженности ЭЖТ в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений и смерти как у лиц с ССЗ, так и в общей популяции [2].

Кроме того, наряду с классическими представлениями рассматривается концепция «обратного влияния» со стороны миокарда и коронарных артерий на структурно-функциональные свойства ЭЖТ посредством модуляции экспрессии генов, определяющих процессы адипогенеза, дифференцировки адипоцитов и их функциональную активность, предполагающая развитие ее дисфункции как следствие болезней-ассоциированных механизмов [7,8].

Анализируя вышеизложенное, ЭЖТ можно рассматривать как значимую терапевтическую цель при разработке профилактических мероприятий [5,9]. К настоящему времени получено немало доказательств влияния как немедикаментозных методов, так и лекарственных препаратов на выраженность и функциональную активность эпикардального жира. Обзору данных о них, а также оценке их клинического значения посвящена настоящая статья.

### **Немедикаментозные методы влияния на эпикардальную жировую ткань**

В нескольких более ранних исследованиях степень редукции ЭЖТ, определяемая с помощью эхокардиографической толщины эпикардального жира (ТЭЖ), являлась маркером изменения выраженности висцерального ожирения в целом на фоне немедикаментозных мероприятий по коррекции веса.

Так, было показано значительное и быстрое уменьшение показателя на фоне снижения суточной калорийности рациона в течение шести месяцев у пациентов с морбидным ожирением – с  $12,3 \pm 1,8$  мм до  $8,3 \pm 1$  мм,  $-32\%$  ( $p < 0,001$ ), причем процент регрессии ТЭЖ превышал аналогичный для индекса массы тела (ИМТ) ( $-19\%$ ) и окружности талии ( $-23\%$ ) [10].

М. Kim с соавт. продемонстрировали влияние аэробных физических тренировок в течение 12-ти нед (60 мин/д, 3 дня/нед) на величину ТЭЖ у мужчин с ожирением ( $n=24$ , ИМТ  $30,7 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>): с  $8,11 \pm 1,64$  мм до  $7,39 \pm 1,54$  мм ( $p < 0,001$ ). Процент регрессии ЭЖТ ( $-8,61\%$ ) также был значительно выше по сравнению с ИМТ ( $-4,3\%$ ) и коррелировал с аналогичным для абдоминальной ВЖТ по данным компьютерной томографии (коэффициент корреляции  $0,525$ ;  $p=0,008$ ) [11].

Имеются данные о редукции и восстановлении физиологических функций ЭЖТ на фоне бариатрических вмешательств. В. Gaborit с соавт. изучали влияние оперативного лечения морбидного ожирения ( $n=23$ ) на выраженность абдоминального и эпикардального висцерального ожирения, длительность наблюдения составила 6 мес. Уменьшение объема ЭЖТ по данным магнитно-резонансной томографии составило  $-27 \pm 11\%$  (с  $137 \pm 37$  мл до  $98 \pm 25$  мл,  $p < 0,0001$ ), площади абдоминальной ВЖТ по данным компьютерной томографии –  $-40 \pm 19\%$  (с  $190 \pm 83$  см<sup>2</sup> до  $107 \pm 44$  см<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ) [12]. С. Altin с соавт. продемонстрировали снижение эхокардиографической ТЭЖ через 6 мес после лапароскопической продольной резекции желудка ( $n=105$ ): с  $8,68 \pm 1,95$  мм до  $7,41 \pm 1,87$  мм ( $p < 0,001$ ), что коррелировало с уменьшением ИМТ ( $r=0,431$ ,  $p < 0,001$ ) [13].

### **Фармакологические препараты, влияющие на эпикардальную жировую ткань**

Подавляющее большинство исследований, посвященных оценке влияния на выраженность и функциональную активность ЭЖТ, было проведено с сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [14].

В отношении метформина доступны только результаты сравнительных исследований с комбинированной терапией, в частности, с ситаглиптином и лираглутидом, в которых монотерапия метформином не продемонстрировала значимого влияния на ТЭЖ [15,16].

Пиоглитазон, как было показано в исследовании Н. Sacks с соавт., может оказывать влияние на адипоциты эпикардального жира, снижая секрецию ими провоспалительных адипоцитокинов [17].

Единственным препаратом из группы ингибиторов дипептидилпептидазы четвертого типа, изучавшимся в отношении воздействия на ЭЖТ, является ситаглиптин. Так, М. Lima-Martínez с соавт. в исследовании ( $n=26$ , средний возраст  $43,8 \pm 9,0$  лет, пациенты с СД 2 типа на фоне терапии метформином, не достигнувшие целевых значений гликированного гемоглобина, длительность терапии 24 нед комбинацией ситаглиптина с метформином в дозе 100/2000 мг/сут) продемонстрировали снижение эхокардиографической ТЭЖ на  $15\%$  (с  $9,98 \pm 2,63$  мм до  $8,1 \pm 2,11$  мм,  $p=0,001$ ). При этом процент редукции ЭЖТ был сопоставим с большим по сравнению с аналогичным для ИМТ ( $7\%$ ,  $p=0,001$ ) [15].

В отношении препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа по влиянию на эпикардальный жир известны результаты исследований с лираглутидом и экзенатидом.

В своей работе G. Iacobellis с соавт. (n=95, пациенты с СД 2 типа и ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>) показали уменьшение эхокардиографической ТЭЖ через 3 и 6 мес терапии комбинацией лираглутида с метформином на 29% и 36%, соответственно (с  $9,6 \pm 2,0$  мм до  $6,8 \pm 1,5$  мм и  $6,2 \pm 1,5$  мм,  $p < 0,001$ ) [16]. A. Dutour с соавт. изучали влияние терапии экзенатидом не только на ЭЖТ, но и на процентное содержание жира в миокарде, печени и поджелудочной железе, используя методы магнитно-резонансной томографии и спектроскопии (n=44, пациенты с СД 2 типа и ожирением, ИМТ  $36,1 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>, длительность наблюдения 26 нед). Процент снижения объема ЭЖТ и содержания жира в печени составили  $-8,8 \pm 2,1\%$  и  $-23,8 \pm 9,5\%$ , соответственно, по сравнению с аналогичными показателями в группе альтернативной терапии  $-1,2 \pm 1,6\%$  и  $+12,5 \pm 9,6\%$ ; ( $p=0,003$  и  $p=0,007$ , соответственно). В отношении других показателей статистически значимых различий получено не было [18].

Максимальный же интерес к данной проблеме в последнее время связан с детальным анализом свойств препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа или глифлозинов. На фоне результатов крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показавших снижение риска развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с СД 2 типа [19-21], появляются результаты небольших «пилотных» работ, посвященных редукции эпикардального висцерального ожирения.

Так, R. Vouchi с соавт. (n=19, пациенты с СД 2 типа, возраст  $55 \pm 12$  лет, длительность терапии люзеоглифлозином в дозе 2,5-5,0 мг/сут 24 нед) продемонстрировали снижение объема ЭЖТ, верифицируемого методом магнитно-резонансной томографии, с  $117$  (96-136) см<sup>3</sup> до  $111$  (88-134) см<sup>3</sup>,  $p=0,048$  [22]. Аналогичные результаты были показаны в работе T. Fukuda с соавт. (n=9, пациенты с СД 2 типа и висцеральным абдоминальным ожирением (площадь абдоминальной ВЖТ  $> 100$  см<sup>2</sup>), терапия ипраглифлозином в дозе 50 мг/сут в течение 12-ти нед). Отмечено снижение объема ЭЖТ с  $102$  (79-126) см<sup>3</sup> до  $89$  (66-109) см<sup>3</sup>,  $p=0,008$  [23]. В исследовании T. Sato с соавт. снижение объема ЭЖТ на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6-ти мес (n=20, пациенты с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца, возраст  $67,2 \pm 5,4$  лет) составило  $-16,4 \pm 8,3$  см<sup>3</sup> против  $4,7 \pm 8,8$  см<sup>3</sup> в группе контроля ( $p=0,01$ ) [24]. S. Yagi с соавт. изучая влияние терапии канаглифлозином в дозе 100 мг/сут в течение 6-ти мес (n=13, пациенты с СД 2 типа) на величину эхокардиографической ТЭЖ, получили достоверное снижение показателя с  $9,3 \pm 2,5$  мм до  $7,3 \pm 2,0$  мм ( $p < 0,001$ ) [25].

Интересным с точки зрения возможности изменения функциональной активности ЭЖТ представляется ис-

следование E. Díaz-Rodríguez с соавт., выполненное у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам. Было показано, что адипоциты эпикардального жира экспрессируют натрий-глюкозный ко-транспортер второго типа, и его экспрессия, а также скорость захвата адипоцитами глюкозы увеличиваются на фоне терапии дапаглифлозином одновременно со снижением уровней секреции провоспалительных адипоцитокинов [26].

Вышеперечисленные результаты исследований демонстрируют способность различных глифлозинов оказывать влияние на количество и качественное состояние ЭЖТ, что позволяет говорить о «класс-эффекте» данной группы препаратов.

Воздействие на ЭЖТ было отмечено и для статинов. Так, статин-ассоциированная редукция эпикардального жира была продемонстрирована у пациентов с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и дислипидемией. J. Park с соавт. в исследовании с участием пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (n=145, возраст  $63,5 \pm 9,5$  лет), показали, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут по сравнению с комбинацией симвастатина и эзетимиба в дозе 10/10 мг/сут приводила к снижению ТЭЖ на 10% и 5,2%, соответственно (на  $0,47 \pm 0,65$  мм в группе аторвастатина и на  $0,12 \pm 0,52$  мм в группе комбинированной терапии,  $p=0,001$ ) при сопоставимом снижении уровней липидного спектра крови [27]. Аналогичные результаты были получены F. Soucek с соавт. В сравнении с плацебо терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 3-х мес у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=38, средний возраст  $56 \pm 11$  лет) сопровождалась уменьшением объема ЭЖТ по данным компьютерной томографии на 5,9% (с  $92,3$  [62,0-133,3] см<sup>3</sup> до  $86,9$  [64,1-124,8] см<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ) [28]. В исследовании N. Alexopoulos с соавт. терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут в течение 12-ти мес у женщин с дислипидемией в постменопаузе (n=194) приводила к редукции объема ЭЖТ на 3,38%, в то время как терапия правастатином в дозе 40 мг/сут (n=226) не оказывала значимого эффекта ( $-0,83\%$ ),  $p=0,025$ . При этом не было выявлено корреляции между выраженностью снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижением объема эпикардального жира [29].

Parisi V. с соавт. в работе с участием пациентов с аортальным стенозом, подвергающихся кардиохирургическому вмешательству (n=193, средний возраст  $72,2 \pm 10,5$  лет, 43% мужчины) показали, что терапия аторвастатином ассоциирована с меньшей величиной ТЭЖ. Для анализа взаимосвязи терапии статином и уровнями воспалительных реакций в ЭЖТ выполнялась биопсия эпикардального жира с последующей оцен-

кой в биоптатах уровней содержания цитокинов и факторов роста, в части исследования invitro изучалась модуляция аторвастатином секрета адипоцитов ЭЖТ. Авторы исследования показали, что редукция ЭЖТ на фоне терапии аторвастатином сопровождается уменьшением экспрессии и секреции провоспалительных адипоцитокинов, а аторвастатин invitro оказывал прямой противовоспалительный эффект на ЭЖТ [30].

Исходя из результатов данного исследования, представляется интересным факт, что аторвастатин снижал секрецию провоспалительных адипокинов адипоцитами ЭЖТ, но не адипоцитами подкожно-жировой клетчатки. И хотя это может быть связано с более меньшими размерами адипоцитов эпикардального жира и его лучшим кровоснабжением, что позволяло препарату лучше проникать в ВЖТ сердца, логичным объяснением служит гипотеза о более выраженном противовоспалительном эффекте аторвастатина в той жировой ткани, в которой максимально активны процессы воспаления [31].

### **Клиническое значение воздействия на эпикардальную жировую ткань**

В статьях, опубликованных нами ранее, мы обсуждали значение для клинической практики верификации ЭЖТ и диагностики эпикардального ожирения, в первую очередь, на основании эхокардиографического определения ТЭЖ, учитывая простоту и доступность данной методики для практического здравоохранения [1,2]. Обоснованием для рекомендаций по визуализации данного эктопического висцерального жирового депо стали, главным образом, результаты проспективных исследований, показавших ассоциацию показателей выраженности ЭЖТ с риском развития ССЗ, сердечно-сосудистых осложнений и смерти [32].

В этой связи следует отметить, что к настоящему времени пока еще отсутствуют результаты клинических исследований, в том числе, рандомизированных, предоставляющих нам прямые доказательства снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при целенаправленном влиянии на ЭЖТ и редукции эпикардального ожирения.

Вместе с тем путем сопоставления данных по улучшению кардиоваскулярного прогноза, полученных в ходе широкомасштабных исследований с препаратами группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа [19-21], агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа [33], статинами [34], и результатов небольших по объему выборки экспериментальных и клинических работ, приведенных выше, можно сделать вывод о вкладе воздействия на ЭЖТ и ее фенотип в достижение первичных и вторичных конечных точек.

Наиболее важным результатом является доказательство экспрессии адипоцитами эпикардального жира мишеней для действия лекарственных препаратов, в частности, рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа и натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа [26,35], что подтверждает возможность фармакологического управления функциональной активностью ЭЖТ.

Сегодня, в век пандемии ожирения, метаболических нарушений и СД 2 типа формируется парадигма о главенствующей роли дисфункциональной ВЖТ соответствующих локализаций в этиопатогенезе различных хронических неинфекционных заболеваний, в том числе – хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [36]. Учитывая все еще крайне скромные достижения в терапии данного заболевания путем коррекции нейрогуморального дисбаланса [37], модификация транскриптома и секрета адипоцитов ЭЖТ, влияние на процессы их «коричневения» и обратной трансдифференцировки могут открыть новые терапевтические возможности [9,38,39].

Несомненно, для этого требуется проведение дополнительных исследований, позволивших бы установить весь комплекс факторов, регулирующих секретом адипоцитов ЭЖТ и баланс про- и противовоспалительных адипоцитокинов. Необходимо понимание механизмов влияния на фенотип ЭЖТ со стороны миокарда и коронарных артерий в физиологических условиях и при различных ССЗ, принимая во внимание наличие двух сигнальных путей взаимодействия. И, наконец, должно быть четкое сопоставление количественных критериев оценки выраженности эпикардального жира и качественных характеристик ВЖТ сердца [7].

Вместе с тем, учитывая имеющиеся доказательства взаимосвязи между выраженностью ЭЖТ и ее патологической функциональной активностью, целесообразно проведение исследований, в которых тот или иной показатель выраженности эпикардального ожирения будет служить суррогатным маркером дисадипокинемии и воспаления, и по влиянию на который различными препаратами и немедикаментозными методами можно будет сделать вывод о способности влиять на качественные характеристики ВЖТ сердца.

### **Заключение**

ЭЖТ в настоящее время может рассматриваться как потенциально модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска, цель различных терапевтических вмешательств и критерий их эффективности. Уникальные ее характеристики предполагают целесообразность фармакологических стратегий, направленных на регуляцию экспрессии генов, кодирующих секрецию

адипоцитокинов и функцию адипоцитов ЭЖТ, а динамическая оценка показателей выраженности эпикардального жира на фоне терапии может стать инструментом оценки ее эффективности при различных ССЗ [40].

## References / Литература

1. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2018;5:7-14 (In Russ.) [Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;5:7-14]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
2. Kuznetsova T.Y., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russ J Cardiol.* 2017;4:81-7 (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;4:81-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
3. Iacobellis G., Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2011;22(11):450-7. DOI:10.1016/j.tem.2011.07.003.
4. Salazar J., Luzardo E., Mejias J. et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract.* 2016;1291537. DOI:10.1155/2016/1291537.
5. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
6. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y. Obesity associated atrial fibrillation: epicardial fat tissue in etiopathogenesis. *Russ J Cardiol.* 2017;7:178-84. (In Russ.) [Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;7:178-84]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-178-184.
7. Antonopoulos A., Antoniadis C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol.* 2017;595(12):3907-17. DOI:10.1113/JP273049.
8. Antonopoulos A., Margaritis M., Verheule S., et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR- $\gamma$ /adiponectin signalling. *Circ Res.* 2016;118(5):842-55. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.
9. González N., Moreno-Villegas Z., González-Bris A., et al. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):44. DOI:10.1186/s12933-017-0528-4.
10. Iacobellis G., Singh N., Wharton S., Sharma A. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity.* 2008;16(7):1693-7. DOI:10.1038/oby.2008.251.
11. Kim M., Tomita T., Kim M., et al. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol.* 2009;106(1):5-11. DOI:10.1152/jappphysiol.90756.2008.
12. Gaborit B., Jacquier A., Kober F., et al. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat: lesser decrease in epicardial fat compared to visceral fat loss and no change in myocardial triglyceride content. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1381-9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.06.016.
13. Altin C., Erol V., Aydin E., et al. Impact of weight loss on epicardial fat and carotid intima media thickness after laparoscopic sleeve gastrectomy: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(5):501-9. DOI:10.1016/j.numecd.2018.02.001.
14. Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. Effects of antidiabetic drugs on epicardial fat. *World J Diabetes.* 2018;9(9):141-8. DOI:10.4239/wjcd.v9.i9.141.
15. Lima-Martinez M., Paoli M., Rodney M., et al. Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine.* 2016;51:448-55. DOI:10.1007/s12020-015-0710-y.
16. Iacobellis G., Mohseni M., Bianco S., Banga P. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(2):311-6. DOI:10.1002/oby.21718.
17. Sacks H., Fain J., Cheema P., et al. Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:730-3. DOI:10.2337/dc10-2083.
18. Dutour A., Abdesselam I., Ancel P., et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(9):882-91. DOI:10.1111/dom.12680.
19. Zinman B., Wanner C., Lachin J., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in

### About the Authors:

**Mark A. Druzhilov** – MD, PhD, Associate Professor, Graduate Training Center, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University

**Tatyana Y. Kuznetsova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Phthisiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Type 2 Diabetes for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott S., Raz I., Bonaca M., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
- Bouchi R., Terashima M., Sasahara Y., et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:32. DOI:10.1186/s12933-017-0516-8.
- Fukuda T., Bouchi R., Terashima M., et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther.* 2017;8:851-61. DOI:10.1007/s13300-017-0279-y.
- Sato T., Aizawa Y., Yuasa S., et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
- Yagi S., Hirata Y., Ise T., et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78. DOI:10.1186/s13098-017-0275-4.
- Diaz-Rodriguez E., Agra R., Fernández Á., et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res.* 2018;114:336-46. DOI:10.1093/cvr/cvx186.
- Park J., Park Y., Kim Y. et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(4):121-6. DOI:10.4250/jcu.2010.18.4.121.
- Soucek F., Covassin N., Singh P., et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1443-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.07.067.
- Alexopoulos N., Melek B., Arepalli C., et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (beyond endorsed lipid lowering with EB scanning). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1956-61. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.051.
- Parisi V., Petraglia L., D'Esposito V., et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *International Journal of Cardiology.* 2019;274:326-30. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106.
- Beltonski J. Epicardial adipose tissue: The new target for statin therapy. *International Journal of Cardiology.* 2019;274:353-4. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106.
- Alexopoulos N., Raggi P. Epicardial Adipose Tissue: Another Tassel in the Complex Fabric of Atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2018;18(1):17-26. DOI:10.2174/1871529X17666170125103555.
- Marso S., Daniels G., Brown-Frandsen K. et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
- Catapano A., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Iacobellis G., Camarena V., Sant D., Wang G. Human Epicardial Fat Expresses Glucagon-Like Peptide 1 and 2 Receptors Genes. *Horm Metab Res.* 2017;49(8):625-30. DOI:10.1055/s-0043-109563.
- Packer M. Critical role of the epicardium in mediating cardiac inflammation and fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1765-8. DOI:10.1111/dom.13792.
- Solomon S., McMurray J., Anand I. et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908655.
- Aldiss P., Davies G., Woods R. et al. "Browning" the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol.* 2017;228:265-74. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.074.
- Iacobellis G., Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition.* 2019;59:1-6. DOI:10.1016/j.nut.2018.07.002.
- Kuznetsova T.Y., Druzhilov M.A., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol.* 2019;4:61-7 (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;4:61-7]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.

### Сведения об авторах:

**Дружилов Марк Андреевич** – к.м.н, доцент, Центр постдипломного образования медицинских работников, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет

**Кузнецова Татьяна Юрьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет