

Țesutul adipos pericoronarian – un termometru al arterelor coronare

Emanuel Blîndu, Răzvan Licu, Nora Rat, Theodora Benedek

Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiacă Multimodală, Centrul Medical Cardio Med, Târgu Mureș, România

CORESPONDENȚĂ

Emanuel Blîndu

Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76
540124 Târgu Mureș, România
Tel: +40 265 217 333
E-mail: emi.blindu@yahoo.com

ISTORICUL ARTICOLULUI

Primit: 15 Noiembrie 2020
Acceptat: 13 Ianuarie 2021
Publicat online 20 Februarie 2021

Răzvan Licu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
licu.razvan@yahoo.com

Nora Rat • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
ratnora@gmail.com

Theodora Benedek • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, România. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: theodora.benedek@gmail.com

ABSTRACT

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate la nivel mondial. Inflamația vasculară este considerată un factor cheie în procesul de aterogeneză și predis-pune la ruptura plăcii aterosclerotice provocând un sindrom coronarian acut. Țesutul adipos produce o multitudine de substanțe bioactive cum ar fi adipokine, citokine pro-inflamatorii, specii reactive de oxigen și produși de metabolism ai acizilor grași care susține procesul de inflamație. Țesutul adipos pericoronarian funcționează ca un termometru, reacționând la nive-lul de inflamație din interiorul arterelor coronare. Utilizând tehnicile imagistice pentru vizuali-zarea acestui țesut putem arunca o lumină nouă asupra căutării fără sfârșit a unui predictor pentru viitoare evenimente cardiovasculare.

Cuvinte cheie: țesut adipos pericoronarian, indice de atenuare, inflamație coronariană, placă vulnerabilă

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai frecventă cauză de mortalitate la niv-el global, ducând la decesul a 18 milioane de oameni anual și având un rol major în apariția dizabilităților.^{1,2} Deși se pune mult accent pe promovarea unui stil de viață sănătos, prevenție primară și noi strategii terapeutice sunt dezvoltate în fiecare an, cel mai probabil, bolile cardiovasculare vor continua să domine statisticile de mortalitate și în anii următori. În prezent, atenția este îndreptată spre modificarea riscului cardiovascular prin intervenții la nivelul stilului de viață și controlul optim al factorilor de risc tradiționali (fumat, sedentarism, obezitate). Sistemele de sănătate trebuie să își îndrepte eforturile spre a inversa aceste tendințe, inclusiv prevenția și controlul diabetului, scăderea obezității și a nivelurilor crescute de colesterol, promovarea exercițiului fizic, scăderea aportului de alcool, renunțarea la fumat și îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții la persoanele cu sechele ale bolii cardiace. Boala cardiacă ischemică este cauza dominantă de mortalitate în țările în curs de dezvoltare.³ În ciuda progresului în prevenția primară și secundară, riscul cardiovascular rezidual încă persistă. Este importantă dezvoltarea de teste și tehnologii care ușurează detecția timpurie a pacienților vulnerabili și permite clinicienilor să aplice terapii țintite. În plus, aceste teste ar putea identifica pacienții cu boală

coronariană severă, dar stabili, la care terapia invazivă poate fi evitată.

La oameni, țesutul adipos reprezintă principalul organ pentru înmagazinarea energiei și este localizat în diferite zone subcutanate și viscerale, ultimul fiind în strânsă legătură cu diverse profiluri metabolice. În literatură există numeroase dovezi care leagă țesutul adipos visceral de un risc cardiovascular accentuat.⁴ Însă devine din ce în ce mai evident că riscul cardiovascular nu este legat pur și simplu de cantitatea țesutului adipos, ci mai degrabă de zonele unde se acumulează. Zonele regionale de distribuție adiposă pare să joace un rol semnificativ în bolile cardiovasculare, fiecare având și alte roluri pe lângă cel de depozit energetic.⁵ Țesutul adipos din jurul inimii prezintă un interes deosebit odată cu îmbunătățirea tehnicilor imagistice și descoperirea unor implicații noi în procesul de inflamație vasculară. Acest țesut este clasificat în două tipuri: pericardiac, ce se află situat între foițele pericardului și care cuprinde și țesutul paracardiac sau intratoracic aflat pe suprafața externă a pericardului, și epicardic care se află situat între foia viscerală a pericardului și suprafața miocardului.⁵ Anatomic, fiziologic și embriologic, țesutul adipos epicardic diferă de restul depozitului adipos din jurul inimii. Țesutul adipos epicardic, alături de țesutul adipos mezenteric și omental, împart aceeași origine: mezodermul splanhnopleuritic. Vascularizația provine din arterele coronare. În inima umană, la adult, țesutul adipos epicardic este situat între miocard și pericardul visceral, fără ca un plan fascial sau o altă structură să îl separe de miocard. În principal, acest țesut este situat în șanțurile atrioventriculare și interventriculare și de-a lungul arterelor coronare. Țesutul adipos epicardic diferă funcțional și embriologic de țesutul adipos paracardiac, care face parte din depozitul adipos visceral intratoracic, atașat de exteriorul stratului parietal al pericardului. Țesutul adipos epicardic joacă un rol atât pasiv, cât și activ în fiziologia cardiacă. Are un rol de suport prin protecția mecanică și prin izolarea termică. În același timp, este un organ extrem de activ implicat în metabolism și inflamație capabil de a se adapta la diferite profiluri metabolice fiind o verigă esențială în mecanismul patologic al sindromului metabolic sau al bolii coronariene ischemice.⁶

Studii recente sugerează că porțiunea țesutului adipos aflat în proximitatea arterelor coronare are unele caracteristici morfologice și funcționale diferite față de restul depozitului adipos epicardiac, fiind necesară o distincție clară a țesutului adipos pericoronarian față de totalul țesutului adipos epicardic. Într-un sens general, poate fi definit pur și simplu ca un strat adipos ce înconjoară arterele coronare. Însă, la o privire mai atentă se observă

că adipocitele sunt o parte integrală a peretelui vascular. Având în vedere vecinătatea, sau mai bine spus, incluziunea în peretele vascular, țesutul adipos pericoronarian interacționează direct cu arterele coronare, iar mediatorii chimici au acces facil în circulația coronariană prin secreție paracrină. Funcțiile țesutului adipos pericoronarian reprezintă o sabie cu două tăișuri: eliberează molecule care pot tampona nivelurile înalte de acizi grași, au efecte anti-inflamatorii și anti-fibrotice, dar poate elibera în circulație și factori proinflamatori care predispun la efecte dăunătoare asupra miocardului și arterelor coronare. Procesele metabolice din țesutul adipos pericoronarian afectează mai multe aspecte ale fiziologiei vasculare prin inducerea unui răspuns inflamator și disfuncție endotelială, modularea tonului vascular și a migrației celulelor musculare netede vasculare. Interacțiunea complexă între țesutul adipos pericoronarian și peretele vascular a fost studiată îndelung și două teorii au apărut, și cel mai probabil, mecanismul este bidirecțional.⁷

„EXTERIOR SPRE INTERIOR”

Țesutul adipos produce o multitudine de substanțe bioactive cum ar fi adipokine, citokine pro-inflamatorii, specii reactive de oxigen și produși de metabolism ai acizilor grași. Moleculele pro-inflamatorii cum ar fi leptina sau resistina pot pătrunde direct în peretele vascular și pot crește stresul oxidativ, care e un pas-cheie în inflamația vasculară și procesul aterogen și implicit în evenimentele clinice cardiovasculare. De asemenea, procesul inflamator este susținut și de alte molecule pro-inflamatorii cum ar fi IL-1 β sau TNF care cresc expresia la nivelul endoteliului a substanțelor de adeziune celulară. Înțelegând cum aceste două organe comunică între ele este critic pentru descoperirea unor noi ținte terapeutice și noi biomarkeri în medicina cardiovasculară.⁸

„INTERIOR SPRE EXTERIOR”

Ideea că peretele vascular eliberează molecule capabile să promoveze schimbări în țesutul pericoronarian a pornit ca o încercare de a înțelege de ce în arterele cu nivel crescut al stresului oxidativ este eliberată o cantitate crescută de adipokine antioxidante. Astfel a fost descoperit că produșii de peroxidare lipidică sunt eliberați din peretele vascular și difuzează în spațiul perivascular fiind detectați de către adipocite, care reacționează și pun în circulație molecule de adiponectină.⁹ Un studiu a confirmat ipoteza că inflamația de la nivel arterial duce la răspuns inflamator în țesutul adipos pericoronarian: într-un model porcin, utilizând

tomografia prin emisie de pozitroni, la nivelul implantării unui stent, asimilarea 18 fluorodeoxiglucoză (18-FDG) în țesutul adipos pericoronarian a fost mai intensă decât la nivelul zonelor de control unde nu s-a implantat stent.¹⁰ Este cunoscut faptul că preluarea 18-FDG reflectă activitatea metabolică a glucozei într-un țesut, deci detectează situsurile inflamatorii.¹¹ Analizând țesutul adipos pericoronarian folosind metode imagistice non-invasive ne permite să măsurăm gradul de inflamație de la acel nivel.

Volumul țesutului adipos pericoronarian poate fi măsurat prin diferite modalități: tomografie computerizată, rezonanță magnetică sau emisia de pozitroni. Însă imagistica prin rezonanță magnetică nu este disponibilă facil și necesită intervenția umană pentru trasarea manuală a conturului adipos, iar prețul ridicat de funcționare și disponibilitatea redusă pentru tomografia prin emisie de pozitroni fac ca aceste două metode să fie greu de utilizat în practica clinică. Tomografia computerizată este considerată standardul de aur în imagistica țesutului adipos pericoronarian și a cuantificării volumetrice datorită rezoluției spațiale și posibilitatea achiziționării imaginilor tridimensionale. În prezent tomografia computerizată fără contrast este utilizată de rutină pentru stratificarea riscului în prevenția primară, pentru a cuantifica calcificările arterelor coronare și este considerată un indicator pentru ateroscleroza subclinică.¹² De asemenea, tomografia computerizată coronariană efectuată la pacienții simptomatici cu probabilitate pretest scăzut-moderată, permite excluderea bolii coronariene datorită unei înalte valori predictive negative.¹³ Totuși, tomografia computerizată a coronarelor se concentrează în special pe identificarea stenozelor anatomice arteriale mai mari de 50%, care sunt găsite la mai puțin de 50% din pacienți. Foarte important este că cele mai multe sindroame coronariene acute sunt cauzate de plăci aterosclerotice instabile, dar non-obstructive, care sunt identificate cu dificultate cu testele actuale non-invasive. În plus, scorul de calciu evaluat prin tomografie computerizată utilizat pentru stratificarea riscului, are o utilitate redusă în aplicarea prevenției secundare în cazul unor intervenții farmacologice, precum terapia hipolipemiantă cu statine.¹⁴ În prezent, nicio metodă nu e larg disponibilă pentru detecția precoce a inflamației vasculare în arterele coronare. Deși în practica clinică se pot doza nivelele circulante de markeri inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă și interleukina 6 (pentru care a fost demonstrată o legătură cu riscul cardiovascular), aceștia nu reflectă activitatea inflamatorie la nivel coronarian. Implementarea unei metode non-invasive, capabilă de a cuantifica statusul inflamator coronarian ar permite o intervenție precoce pentru a preveni evoluția bolii și viitoarele sindroame coronariene.^{15,16}

Inflamația vasculară este considerată un factor cheie în procesul de aterogeneză și predispune la ruptura plăcii aterosclerotice provocând un sindrom coronarian acut. Studii randomizate au arătat că un status inflamator rezidual există și după terapii agresive de reducere a LDL-colesterolului.¹⁷ Dozarea serică a unor markeri inflamatori cum ar fi proteina C reactivă, poate furniza indicii pentru stratificarea riscului în boala coronariană. Conform câtorva studii din literatură, proteina C reactivă are o valoare predictivă independentă pentru rezultate clinice nefavorabile, la pacienții cu boală ischemică coronariană, dar și la persoanele sănătoase.¹⁸⁻²⁰ În cadrul studiului CANTOS s-au utilizat anticorpi monoclonali anti-TNF cu rezultate favorabile asupra evenimentelor cardiovasculare, demonstrând astfel baza inflamatorie a procesului de ateroscleroză.²¹ Un rezultat asemănător a fost obținut într-un alt studiu în cadrul căruia au fost urmăriti pacienți cu psoriazis care au urmat terapii biologice și au fost examinați în mod repetat folosind angiografia tomografică coronariană. Indicele de atenuare al țesutului adipos pericoronarian a scăzut în grupul pacienților cu terapii biologice comparativ cu pacienții fără tratament biologic. Acest observație a fost independentă de prezența bolii coronariene sau de tipul de tratament biologic.²²

Mediatorii chimici proveniți din arterele coronare inflamate trec în țesutul adipos perivascular, inhibând procesul local de adipogeneză.²³ Acest mecanism modifică compoziția țesutului adipos, schimbând atenuarea structurilor evidențiată pe imaginile de tomografie computerizată coronariană. Structura țesutului trece dintr-o stare predominant lipidică (având mai multe unități Hounsfield (UH) negative, aproape de -190 UH) într-o fază mai lichidă (cu mai puține unități Hounsfield negative, fiind mai aproape de -30 de UH). Utilizând aceste modificări, a fost studiat și implementat un nou biomarker imagistic numit indice de atenuare perivasculară, care poate capta aceste schimbări induse de procesul inflamator. Mai mult, indexul de atenuare perivasculară poate fi folosit pentru a prezice mortalitatea de cauza cardiacă și nu numai, fiind superior cuantificării factorilor de risc clasici și chiar și angiografiei computerizate tomografice.¹³ Antonopoulos *et al.* a emis ipoteza conform căreia caracterizarea țesutului adipos ar putea fi obținută printr-o modalitate non-inactivă utilizând tomografia computerizată pentru a aprecia conținutul lipidic al adipocitelor și ideea că țesutul adipos pericoronarian funcționează mai degrabă ca un senzor și nu ca un promotor al inflamației vasculare. Autorii au arătat prin examinări histologice adipoase prelevate de la nivelul arterei coronare drepte că expunerea țesutului adipos pericoronarian la citokine pro-inflamatorii duce la inhiba-

rea diferențierii adipocitelor și promovarea proliferării lor, traducându-se la nivel tisular prin prezența unui număr crescut de adipocite de dimensiuni reduse, cu conținut redus de lipide. Utilizând aceste cunoștințe, au fost efectuate scanări CT ale probelor histologice și ale țesutului adipos pericoronarian al pacienților. Astfel a fost demonstrată o asociere inversă între indicele de atenuare și mărimea adipocitelor și gradul de diferențiere (o atenuare mai mare - mai puține unități Hounsfield- au reflectat un conținut lipidic mai redus al adipocitelor).²³ Aceeași autori au continuat evaluarea puterii prognostice ale acestui parametru în cadrul unui studiu prospectiv în care populația studiată a fost stratificată în funcție de gradul de atenuare al țesutului pericoronarian. O valoare-prag de -70 UH măsurată la nivelul arterei coronare drepte în segmentul proximal a fost asociată cu un risc accentuat de mortalitate de cauză cardiacă și mortalitate de orice cauză.²² Analizând statusul inflamator rezidual, indicele de atenuare poate fi folosit pentru stratificarea riscului atât în prevenția primară cât și în cea secundară, fiind separat de predicția riscului derivat din analiza severității stenozele coronariene sau a gradului de ischemie miocardică.

Goeller *et al.* au evaluat indicele de atenuare al țesutului adipos din jurul zonei proximale a arterei coronare drepte în relație cu modificările prezente la nivelul plăcii aterosclerotice la pacienți cu boală coronariană stabilă. Autorii au demonstrat că progresia severității plăcii a fost asociată cu intensificarea atenuării.²⁴ Indicele de atenuare pericoronarian poate fi folosit pentru analiza plăcii ateromatoase, având un randament ridicat în identificarea leziunilor vinovate de sindroame coronariene acute, putând discrimina excelent între plăcile stabile și cele instabile. Atenuarea pericoronariană este mai intensă în jurul leziunilor care au generat un sindrom coronarian acut și evoluează în dinamică cu modificările statusului inflamator regional perilezional, revenind la normal după câteva luni de la evenimentul ischemic.²³ Un aspect important de menționat pentru precizia măsurătorii este condiția ca indicele de atenuare să fie aplicat corespunzător și proporționat la anumiți parametri ce țin de statusul ponderal și de factori vasculari coronarieni, proces realizat prin utilizarea unor software-uri specifice.²⁴

Angio-tomografia computerizată coronariană este utilizată din ce în ce mai mult în practica clinică zilnică și este recomandată ca principală metodă imagistică pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de boală coronariană și probabilitate pre-test redusă-intermediară. În urma acestei indicații, angio-tomografia se efectuează la pacienții simptomatici pentru identificarea și evaluarea stenozele coronariene obstructive. În plus, datele din literatură i-au

demonstrat și capacitatea predictivă pentru evenimente cardiovasculare viitoare atunci când măsurăm și alți parametri cum ar fi încărcătura aterosclerotică coronariană,²⁶ identificarea unor caracteristici specifice leziunilor cu risc înalt,²⁷ sau volumul și indicele de atenuare al țesutului adipos pericoronarian.^{12,15} Aceste informații suplimentare pot fi obținute imaginile standard, fără să fie necesare expuneri în plus la radiații sau administrare de substanță de contrast, dar încă este utilizată restrâns datorită necesarului de resurse umane cu experiență pentru evaluarea acestor factori de risc imagistici. Având în vedere aceste neajunsuri, angiografia tomografică computerizată coronariană este ținta potrivită pentru implementarea unor soluții moderne, care să scurteze durata examinării și a interpretării și să elimine erorile umane. Pentru că trăim în secolul vitezei și al preciziei, acest domeniu este ideal pentru implementarea unor metode imagistice bazate pe inteligență artificială. Investigarea țesutului adipos pericoronarian necesită delimitarea manuală a regiunilor de interes și simpla măsurare a densităților și ne oferă doar o fărâma din cantitatea de informație. Investigațiile bazate pe radiomică au potențialul de a depăși aceste limitări, ducând la o mai bună stratificare a riscului cardiovascular. Radiomica este procesul de extragere automată unor caracteristici cantitative din imagini radiologice medicale, care pot fi apoi analizate utilizând tehnici computaționale cum ar fi "machine learning".²⁸ În acest sens, Lin *et al.* a utilizat algoritmi de inteligență artificială pentru a caracteriza țesutul adipos pericoronarian utilizând analiza radiomică a imaginilor de angiotomografie computerizată coronariană. Au fost comparate fenotipurile radiomice ale pacienților cu infarct miocardic acut și comparate cu cele ale pacienților cu boală coronariană stabilă și celor fără boală coronariană. Pacienții cu infarct miocardic acut au un fenotip distinct comparativ cu pacienții cu boală coronariană stabilă sau fără boală. Cei mai importanți parametri identificați sunt bazați pe geometrie și textură, informații care nu pot fi oferite de indicele de atenuare al țesutului adipos. Practic, analiza radiomică a țesutului adipos pericoronarian este superioară indicelui de atenuare în conturarea unui nivel precis de inflamație coronariană.²¹

Țesutul adipos pericoronarian funcționează ca un termometru, reacționând la nivelul de inflamație din interiorul arterelor coronare. Utilizând tehnicile imagistice pentru vizualizarea acestui țesut putem arunca o lumină nouă asupra căutării fără sfârșit a unui predictor pentru viitoare evenimente cardiovasculare. În combinație cu imagistica plăcii vulnerabile, evaluarea țesutului adipos pericoronarian ne va permite crearea unui profil de risc cardiovascular individualizat pentru fiecare pacient cu potențiale ramificații benefice în calitatea actului medical.

CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

MENȚIUNE

Această cercetare a fost susținută prin intermediul grantului de cercetare nr. 103544/2016, contractul nr. 26/01.09.2016, intitulat „Creșterea capacității de cercetare în domeniul imagisticii vulnerabile a plăcilor, bazată pe nanoparticule avansate, imagistica prin fuziune și simulare computațională - PlaqueImage”, finanțat de Ministerul Fondurilor Europene din România Guvernul României și Uniunea Europeană.

REFERINȚE

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
- Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-579.
- www.who.int
- Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:996-1003.
- Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:416-429.
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol*. 1989;94:225-232.
- Antoniades C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue?. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13:288-296.
- Oikonomou EK, Antoniades C. Immunometabolic Regulation of Vascular Redox State: The Role of Adipose Tissue. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29:313-336.
- Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation*. 2013;127:2209-2221.
- Ohshima K, Matsumoto Y, Amamizu H, et al. Association of Coronary Perivascular Adipose Tissue Inflammation and Drug-Eluting Stent-Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs: 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1757-1764.
- Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1818-1824.
- Mahabadi AA, Rassaf T. Imaging of coronary inflammation for cardiovascular risk prediction. *The Lancet*. 2019;392:894-896.
- Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2018;359:2195-2207.
- Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *The Lancet*. 2018;392:929-939.
- Held C, White HD, Stewart RAH, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005077.
- Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res*. 2017;120:617-619.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-28.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-1818.
- Lin A, Kolossváry M, Yuvaraj J, et al. Myocardial Infarction Associates With a Distinct Pericoronary Adipose Tissue Radiomic Phenotype: A Prospective Case-Control Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2371-2383.
- Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, et al. Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index. *JAMA Cardiol*. 2019;4:885-891.
- Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaal2658.
- Goeller M, Tamarappoo BK, Kwan AC, et al. Relationship between changes in pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:636-643.
- Antoniades C, Antonopoulos AS, Deanfield J, et al. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41:748-758.
- Cho I, Chang HJ, Sung JM, et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Circulation*. 2012;126:304-313.
- Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:144-152.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278:563-577.