



*PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!*

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна**

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА**

Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и  
лъчелечение

**Д-р Съмър Ала Хасун Ел Шемери**

**КОЛИЧЕСТВЕНО ИЗМЕРВАНЕ НА ЕПИКАРДНАТА  
МАСТНА ТЪКАН И КОРЕЛАЦИЯ С ДРУГИ МАРКЕРИ  
ЗА ПОВИШЕН СЪРДЕЧНО-СЪДОВ И МЕТАБОЛИТЕН  
РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЪЛГОГОДИШЕН ТИП 3Д 1**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:**

Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на  
радиоактивни изотопи)

**Научен ръководител: Проф. д-р Боян Балев, д.м.**

Варна 2022

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>I. СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>4</b>
1. СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА .....	4
2. СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА.....	5
<b>II. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР .....</b>	<b>8</b>
1. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН- АНАТОМИЯ .....	11
2. ФИЗИОЛОГИЯ НА ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН .....	13
3. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН- ДЕТЕРМИНАНТИ.....	15
4. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН- ТЕРМОГЕНЕЗА.....	16
5. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН И ДИАБЕТ .....	17
6. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН И АСОЦИАЦИЯТА Й СЪС СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ СЪС ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ HFREF .....	18
7. ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН И АТЕРОСКЛЕРОЗА .....	19
8. ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН .....	22
8.1. Ехокардиография.....	22
8.1. Компютърен томограф (КТ).....	23
8.2. Ядрено-магнитен резонанс .....	24
8.3. PET/КТ – позитронно емисионна томография.....	26
8.4. DEXA- Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия .....	26
<b>IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО .....</b>	<b>28</b>
1. ЦЕЛ.....	28
2. ЗАДАЧИ.....	28
<b>V. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>29</b>
1. УЧАСТНИЦИ.....	29
2. МЕТОДИ.....	30
2.1. Анамнеза и попълване на информирано съгласие.....	30
2.2. Антропометрични и демографски данни .....	30
2.3. Образни методи .....	31
2.3.1. КТ .....	31
2.3.2. ЯМР .....	32
2.3.3. 3D Slicer- сегментиране.....	33
2.3.4. DEXA- Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия.....	40
2.4. Лабораторни анализи .....	40
2.5. Статистически методи .....	41

<b>VI. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>42</b>
1. ПЪРВА ЗАДАЧА - ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ ДАЛИ ИМА СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМА КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ЕМТ ИЗМЕРЕНА С КТ И ЯМР, ЛИПИДНИЯ ПРОФИЛ НА ПАЦИЕНТИТЕ И ИНДЕКСА НА ТЕЛЕСНА МАСА (ИТМ), ИЗМЕРЕН С DEXA. ....	43
1.1. Група на диабетиците. ....	43
1.2. При жените с Т13Д.....	44
1.3. При мъжете с Т13Д:.....	45
1.4. Група на здравите контроли.....	46
1.5. При мъжете здрави контроли:.....	47
1.6. При жените здрави контроли:.....	48
2. ВТОРА ЗАДАЧА - КОРЕЛАЦИЯ НА ЕМТ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ ЦИТОКИНИ (IL2, IL6 И TNF-A) ЗА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК В ДВЕТЕ ГРУПИ ПАЦИЕНТИ .....	49
2.1. Група на диабетиците. ....	50
2.2. Група на здрави контроли .....	53
3. ТРЕТА ЗАДАЧА - В ТАЗИ ЗАДАЧА СМЕ СИ ПОСТАВИЛИ ЗА ЦЕЛ ДА ВИДИМ ДАЛИ ИМА СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМА КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ЕМТ ИЗМЕРЕНА С КТ И ЯМР И ОБИКОЛКАТА НА ТАЛИЯТА НА ПАЦИЕНТИТЕ В ДВЕТЕ ГРУПИ. ....	53
3.1. В групата на диабетиците.....	53
3.2. Диабетици с нормална обиколка на талията .....	54
3.3. Диабетици с увеличена обиколка на талията. ....	55
3.4. В групата на здравите контроли. ....	55
3.4.1. Здрави контроли с нормална обиколка на талията.....	55
3.4.2. Здрави контроли с увеличена обиколка на талията.....	56
4. ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА - ДА СЕ СРАВНИ ТОЧНОСТТА НА ТОМОГРАФСКА КВАНТИФИКАЦИЯ НА ЕМТ С КТ И С МРТ.....	56
5. ПЕТА ЗАДАЧА - ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ ДАЛИ ИМА СТАТИСТИЧЕСКА ЗНАЧИМА КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ЕМТ, ИЗМЕРЕНА НА КТ И ЯМР, С ВИСЦЕРАЛНАТА МАСТНА ТЪКАН НА ПАЦИЕНТИТЕ В ДВЕТЕ ИЗСЛЕДВАНИ ГРУПИ. ....	64
5.1. В групата на диабетиците:.....	65
5.2. В групата на здравите пациенти. ....	70
6. ШЕСТА ЗАДАЧА - ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ ДАЛИ ИМА ЗНАЧИМА КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ ОБЕМА НА ЕМТ, ИЗМЕРЕН С КТ И ЯМР И ДАВНОСТТА НА ДИАБЕТА.....	70
7. СЕДМА ЗАДАЧА - ДА СЕ ОПРЕДЕЛИ НАЛИЧИЕТО НА ВРЪЗКА МЕЖДУ ОБЕМА И ДЕБЕЛИНАТА НА ЕМТ С ВЪЗРАСТТА И ПОЛА НА ПАЦИЕНТИТЕ.....	70
7.1. Корелация на ЕМТ с възрастта на пациентите.....	70
7.2. Корелация на ЕМТ с пола на пациентите .....	70
7.2.1. В групата на диабетиците .....	71

7.2.2. Групата на здравите пациенти.....	72
<b>VII. ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>76</b>
<b>VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>83</b>
<b>IX. ИЗВОДИ.....</b>	<b>84</b>
<b>X. ПРИНОСИ.....</b>	<b>85</b>
<b>XI. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..</b>	<b>86</b>
1. РЕФЕРИРАНИ ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ.....	86
1. НЕРЕФЕРИРАНИ ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ.....	86
2. РЕФЕРИРАНА НЕПЪЛНОТЕКСТОВА ПУБЛИКАЦИЯ.....	87
<b>XII. БЛАГОДАРНОСТИ.....</b>	<b>88</b>
<b>XIII. БИБЛИОГРАФИЯ.....</b>	<b>89</b>
<b>XIV. ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>117</b>
ПРИЛОЖЕНИЕ 1:.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ 2:.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ 3:.....	119

# I. СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

## 1. Съкращения на кирилица

<b>КТ</b>	-	компютърен томограф
<b>ЯМР/МРТ</b>	-	ядреномагнитен резонанс/ магнитнорезонансна томография
<b>КАБ</b>	-	коронарна атеросклеротична болест
<b>ИТМ</b>	-	индекс на телесната маса
<b>ЕМТ</b>	-	епикардна мастна тъкан
<b>ПМТ</b>	-	перикардна мастна тъкан
<b>ССЗ</b>	-	сърдечно-съдови заболявания
<b>ЗД</b>	-	захарен диабет
<b>T1ЗД</b>	-	тип 1 захарен диабет
<b>T2ЗД</b>	-	тип 2 захарен диабет
<b>ВМТ</b>	-	висцерална мастна тъкан
<b>СМК</b>	-	свободни мастни киселини
<b>СН</b>	-	сърдечна недостатъчност
<b>ОМИ</b>	-	остър миокарден инфаркт
<b>ДКА</b>	-	диабетна кетоацидоза
<b>ПКК</b>	-	пълна кръвна картина
<b>ОКС</b>	-	остър коронарен синдром

## 2. Съкращения на латиница

<b>EFV</b>	-	epicardial fat volume
<b>CT</b>	-	computed tomography
<b>EFVCT</b>	-	epicardial fat volume measured on computed tomography
<b>CTLM</b>	-	epicardial fat thickness measured around left main coronary artery on CT
<b>CTRCA</b>	-	epicardial fat thickness measured around right coronary artery on CT
<b>CTRV</b>	-	epicardial fat thickness measured in front of the right ventricular free wall on CT
<b>MRI</b>	-	magnetic resonance imaging
<b>EFVMRI</b>	-	epicardial fat volume measured on magnetic resonance imaging
<b>MRILM</b>	-	epicardial fat thickness measured around left main coronary artery on MRI
<b>MRIRCA</b>	-	epicardial fat thickness measured around right coronary artery on MRI
<b>MRIRV</b>	-	epicardial fat thickness measured in front of the right ventricular free wall on MRI
<b>DEXA</b>	-	dual-energy x-ray absorptiometry
<b>PET/CT</b>	-	Positron emission tomography–computed tomography
<b>WC</b>	-	Waist circumference
<b>SPSS</b>	-	Statistical Package for the Social Sciences
<b>ISCD</b>	-	International Society of Clinical Densitometry

## II. ВЪВЕДЕНИЕ

Метаболитният синдром (MetS) се дефинира като съвкупност от взаимно свързани сърдечно-съдови рискови фактори, включително абдоминално затлъстяване, нарушен глюкозен метаболизъм, хипертриглицеридемия, намален HDL холестерол и/или хипертония. Jean Vague в края на 40-те години представя серия от лекции свързани с полово обусловените разлики в затлъстяването и техните последици. Той идентифицира “мъжкия тип” затлъстяване като основен фактор за развитието на коронарна атеросклеротична болест, диабет и хиперурикемия. През 60-те и 70-те години, различни автори свързват инсулиновата резистентност и затлъстяването с развитието на сърдечно-съдовите заболявания. G. Reaven през 1988г. обръща специално внимание на групирането на различни нарушения, които са често срещани като хиперинсулинемия, нарушение във въглехидратната обмяна, дислипидемия и артериална хипертония, които той нарича “синдром X”.

Всеки компонент на MetS е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и комбинацията от тези рискови фактори повишава честотата и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания, включително коронарна атеросклеротична болест, миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност. Въпреки че е постигнат напредък в разбирането на етиологията и последиците от това сложно разстройство, основните патофизиологични механизми остават ненапълно разбрани и не може точно да се определи как тези съпътстващи рискови фактори се съгласуват, за да произведат разнообразието от сърдечно-съдови заболявания, свързани със затлъстяването. Знае се обаче, че взаимодействието на демографски и генетични фактори, както и фактори на околната среда, особено начина на живот водят до оформяне на състояние, което се проявява клинично като метаболитен синдром.

Метаболитният синдром поради нарастващата си честота, дължаща се на заседналият начин на живот и вредните хранителни навици, води до затлъстяване, което се превръща в основен рисков фактор за заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) в съвременното общество. Оттам идва и голямото му социално-икономическо значение. Ранното откриване и правилно лечение на синдрома заема основно място в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания и захарния диабет.

Международната диабетна федерация (IDF) постига консенсус по отношение на диагностични критерии за метаболитен синдром, въведен от 2005 г. В тези критерии централното затлъстяване заема ключова позиция, като се отчитат расовите и етнически различия в антропометричните характеристики, отразяващи се на обиколката на талията. Доказването на инсулинова резистентност не се явява задължително – предприема се доказване на инсулиновата резистентност, когато се установи абдоминално отлагане на мастна тъкан.



### III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Връзката между висцералното затлъстяване, хипертонията и атеросклерозата е призната още през 1765 г. от Joannes Baptista Morgagni в неговия основен труд, озаглавен „De sedibus et causis morborum per anatomen indagata“ (Enzi и съавт., 2003). По-късни изследвания на Hitzemberger, Richter-Quyliner в началото на 20-те години на 20-ти век допълнително документираха съпътстващите връзки между метаболитни аномалии като хипергликемия, хипертония и други заболявания като хиперурикемия (Sarafidis & Nilsson, 2006). Тези пионерски усилия положиха основата на това, което сега обикновено се нарича „Метаболитен синдром“ (MetS), група от взаимосвързани и съпътстващи рискови фактори, които включват абдоминално затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс, хипертриглицеридемия, намален холестерол на липопротеини с висока плътност (HDL) и/или хипертония (Reaven, 1988). Първоначалната концепция на този синдром се фокусира върху централната роля на инсулиновата резистентност (Reaven, 1988). MetS в днешно време се разглежда като епидемиологичен инструмент, свързан с риска от сърдечно-съдови заболявания, и следователно традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания бяха приети като определящи характеристики. Въпреки че точната дефиниция на това какво клинично представлява MetS предизвика значителен дебат, добре е прието, че тези съпътстващи заболявания представляват патологично състояние, което значително увеличава риска от развитие на захарен диабет и атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (Sperling и съавт., 2015).

През 2001 г. в третият доклад на Панела за лечение на възрастни на NCEP се очертава като най-широко използваната дефиниция, главно защото предоставя сравнително лесен подход за диагностициране на метаболитния синдром чрез използване на лесно измерими рискови фактори (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Moebus и съавт., 2006). По-конкретно, NCEP дефинира метаболитния синдром като притежаващ 3 или повече от следните 5 сърдечно-съдови рискови фактора: 1) централно затлъстяване (обиколка на талията: мъже >102 cm; жени >88 cm); 2) повишени триглицериди ( $\geq 150$  mg/dl); 3) намалени нива на HDL- холестерола (мъже <40 mg/dl; жени <50 mg/dl); 4) системна хипертония ( $\geq 130/\geq 85$  mm Hg); и 5) повишена глюкоза на гладно ( $\geq 110$  mg/dl). През 2004 г. тази дефиниция на NCEP беше ревизирана (rNCEP) чрез понижаване на прага за глюкоза на гладно до  $\geq 100$  mg/dl в съответствие с критериите на Американската диабетна асоциация за нарушена глюкоза на гладно (Grundy и съавт., 2004). Също така, праговете

за централно затлъстяване са намалени от строго  $>102$  cm при мъжете и 88 cm при жените до по-високи или равни на тези стойности. И накрая, дефиницията на rNCEP включва пациенти, лекувани за дислипидемия, хипергликемия или системна хипертония (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001).

Метаболитният синдром като предиктор за развитието на сърдечно-съдови заболявания е посрещнат с много дебати. През 2005 г. Американската диабетна асоциация и Европейската асоциация за изследване на диабета издадоха съвместно изявление, обобщаващо проблемите около метаболитния синдром (Kahn и съавт., 2005). В това изявление те подчертават необходимостта от идентифициране на сърдечно-съдовия риск, свързан с метаболитния синдром, като са проведени голям брой обсервационни проучвания за изследване на този риск. Два предишни мета-анализа, изследващи метаболитния синдром, включват само проучвания, публикувани преди 2005 г., и не изследват дефиницията на rNCEP (Galassi и съавт., 2006; Gami и съавт., 2007). Оттогава са публикувани 71 проучвания, които използват дефинициите на NCEP и rNCEP за изследване на сърдечно-съдовите ефекти на метаболитния синдром.

През 2014 г. Центровете за контрол и превенция на заболяванията изчисляват, че около 70% от възрастните в Съединените щати са с наднормено тегло или затлъстяване, като около 40% от тези хора се считат за затлъстели (дефиниран като индекс на телесна маса (ИТМ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) изчислява, че ~30% от пациентите с наднорменото тегло и ~60% от затлъстелите мъже и жени отговарят на критериите за диагноза MetS; (Ervin, 2009). Следователно, успоредно с епидемията от затлъстяване, броя на пациентите с метаболитен синдром нараства и засяга около 20% от възрастните хора в западния свят. Всеки компонент на MetS е независим рисков фактор за развитието на сърдечно-съдови заболявания (O'Neill & O'Driscoll, 2015; Sperling и съавт., 2015), обединени заедно те повишават риска от развитието и тежестта на различни съдови и сърдечни заболявания. (Berwick и съавт., 2012; Galassi и съавт., 2006; Knudson и съавт., 2007; Lakka, 2002).

Захарният диабет (ЗД) е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с нарушение на метаболизма на въглехидратите, протеините и липидите (Svanteson и съавт. 2019). През последните години заболеваемостта от ЗД постепенно нараства, превръщайки се в сериозна заплаха за общественото здраве. Диабет тип 1, наричан още „ювенилен диабет“ или „инсулинозависим диабет“ засяга

около 10% от хората с диабет. Патофизиологичният механизъм за възникване му се счита, че е автоимунитета, насочен към деструкция на бета-клетките на панкреаса (Chambers и съавт. 2019) При разрушаване на 90% от жлезата се установяват ниски нива на инсулина и високи плазмени нива на глюкагона. Тези пациенти се нуждаят от екзогенно въведен инсулин, за нормализиране на състоянието, намаляване на хиперглюкокемията и нормализиране на липидния и белтъчния метаболизъм (Orchard и съавт. 2006). Диабет тип 1 се наблюдава с по-голяма честота при пациенти с други автоимунни заболявания, като Базедова болест и тиреоидит на Хашимото. Друга теория за етиология на заболяването се смятат някои фактори на околната среда, като токсични химикали, хранене с краве мляко в ранно детство и някои вируси, като заушка и рубеола. От гледна точка на превенцията се установява, че децата, които са кърмени имат по-малка склонност за развитие на диабет тип 1 (Darabian и съавт. 2016).

Повишеното натрупване на висцерална мастна тъкан е рисков фактор за инсулинова резистентност, която може да намали инсулиновата чувствителност, да увеличи експресията и секрецията на провъзпалителни цитокини в мастната тъкан и отключи развитието на ЗД и сърдечно-съдови заболявания. (С.-Р. Wang и съавт., 2009a)

Затлъстяването и излишъкът от висцерална мастна тъкан (ВМТ) са в голяма степен свързани с коронарна артериална болест (КАБ) и миокарден инфаркт (Noyes, 2014). Затлъстяването има добре установена връзка с много рискови фактори за развитието на атеросклеротични и сърдечно-съдови заболявания като хипертония, дислипидемия, метаболитен синдром и диабет (Russo и съавт., 2018). Самото затлъстяване, обаче, също участва независимо в атерогенезата. Сложните механизми, свързващи ВМТ с развитието на КАБ, изглежда са медираны или от производството на набор от цитокини, причиняващи хронично нискостепенно системно възпаление или от директен паракринен ефект върху съдовата стена (Mandiwala и съавт., 2016). Освен общото затлъстяване, местоположението и съставът на ВМТ също са от решаващо значение, тъй като дисфункционалната висцерална мазнина експресира повече възпалителни цитокини, отколкото подкожната мастна тъкан в състояние на затлъстяване (Villasante Fricke & Iacobellis, 2019a).

Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, разположена между миокарда и перикарда на сърцето. ЕМТ може да секретира възпалителни фактори, като TNF-алфа, IL-6, адипоцитокени и лептин, както и редица хормони, които

регулират функцията на миокарда и коронарните артерии и регулират липидната и енергийната хомеостаза (Muzurović и съавт., 2021; Villasante Fricke & Iacobellis, 2019b). В последните години ѝ се отдава значение на потенциален рисков фактор за КАБ (Ansaldo и съавт., 2019; Dönmez & Bulut, 2019; Greif и съавт., 2009; Muzurović и съавт., 2021; Xu и съавт., 2012).

В опит да се подобри оценката на сърдечно-съдовия риск, неинвазивните образни методи като мултидетекторна компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) се използват все по-често за измерване на ЕМТ (Commandeur и съавт., 2018; Guglielmo и съавт., 2021; Hell, Achenbach, и съавт., 2016).

## **1. Епикардна мастна тъкан- анатомия**

Мастната тъкан, заобикаляща сърцето, включва два вида мастни депа-перикардната мастна тъкан (ПМТ) и епикардна мастна тъкан (ЕМТ). Някои изследователи използват термините паракардиална, интраторакална или медиастинална за перикардната мастна тъкан. Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, разположена между сърцето и перикарда и се кръвоснабдява от коронарните артерии. Перикардната мастна тъкан се намира от външната страна на париеталния перикард и съдържа адипоцити, произхождащи от примитивния гръден мезенхим, като се кръвоснабдява от некоронарни артерии. Тя притежава паракринна функция, изразяваща се в секрецията на цитокини и други фактори (Douglass и съавт., 2017). Техните ефекти варират от кардиопротективни (Antonopoulos & Antoniadis, 2017; Douglass и съавт., 2017) до благоприятстващи атерогенезата и влошаващи сърдечния метаболизъм (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). През последното десетилетие се натрупват литературни данни за нейната асоциация с коронарната атеросклероза като потенциален проинфламаторен маркер (Goeller и съавт., 2018; Miao и съавт., 2011; Mohar и съавт., 2014; Sacks & Fain, 2007). ЕМТ също така демонстрира асоциация с други известни фактори, като затлъстяване, захарен диабет и възраст, поради което анализът на приноса на епикардната мастна тъкан е особено сложен (Bertaso и съавт., 2013).

Мастната тъкан на сърцето се състои от епикардна мазнина, която се намира разположена между миокарда и висцералния перикард, перикардната мастна тъкан, разположена между висцералния и париеталния перикард и паракардиалната мастна

тъан разположена извън перикарда. Много е важно да отграничим различните видове мастна тъкан, защото освен анатомично се различават и емрионално и функционално.

Епикардната мастна тъкан произлиза от спланхноплеричната мезодерма, докато перикардната мастна тъкан произлиза от примитивния гръден мезенхим. (Iacobellis & Bianco, 2011). ЕМТ покрива 80% от сърдечната повърхност и съставлява около 20% от общото сърдечно тегло. (Rabkin, 2007). Епикардната мастна тъкан е разположена в основата на сърцето, атриовентрикуларната бразда, в основата на големите съдове, по протежение на коронарните артерии, около дясна камера особено над латералната ѝ стена последвана от предната стена и сърдечния връх. (Tansey и съавт., 2005).

Интересен е фактът, че между миокарда и епикардната мастна тъкан няма фасция, която да ги разделя една от друга и те се кръвоснабдяват от една и съща микроциркулация. Поради тази причина епикардната мастна тъкан може да взаимодейства локално с миокарда чрез паракринна или вазокринна секреция на проинфламаторни адипокини (Iacobellis & Bianco, 2011).

ЕМТ е изградена основно от адипоцити, които обикновено са по-малки на размер от тези в подкожната и висцерална мастна тъкан. Съдържа също така множество ганглии и нерви, както и възпалителни, стромални и имунни клетки. (Iacobellis & Bianco, 2011). Кръвоснабдяването на епикардната мастна тъкан се осъществява от клонове на коронарните артерии. Спрямо коронарните артерии епикардната мастна тъкан има защитна роля, като ги предпазва срещу усукване, предизвикано от артериална пулсова вълна и сърдечна контракция или за компенсиране на бързи промени в ширината на артериите свързани с артериалния пулс. (Talman и съавт., 2014).

Паракардиалната мастна тъкан (РАТ), от друга страна, се отнася до мастното депо, което е разположено повърхностно спрямо перикарда. При физиологични условия покрива 80% от сърцето и съставлява между 20-50% от сърдечната маса (Corradi и съавт., 2004). За разлика от ЕМТ, РАТ произлиза от примитивния торакален мезенхим, който се разделя, за да образува париеталния перикард и външната гръдна стена (Iacobellis & Willens, 2009; Sacks & Fain, 2007). РАТ не се перфузира от коронарните артерии, а по-скоро се кръвоснабдява от клонове на вътрешната млечна артерия, като перикардиакофренната артерия (Iacobellis & Willens, 2009; Sacks & Fain, 2007). Това очевидно са две изключително различни депа за сърдечни мазнини и както

Iacobellis et al. правилно посочва, е наложително да се прави разлика между тях (Iacobellis, 2009a).

## **2. Физиология на епикардната мастна тъкан**

Физиологичната роля на епикардната мастна тъкан е сложна и може да се раздели в няколко големи групи: метаболитна, термогенна и механична роля. Тя играе защитна роля за миокарда и коронарните артерии от възпалителни и патогенни субстанции, осигурява пространство при дилатация на коронарните съдове в ранните стадии на атеросклерозата, участва като енергиен източник на миокарда и има термогенен ефект, свързан с наличието на кафява мастна тъкан.

ЕМТ има особени биохимични свойства и активно участва в липидната и енергийна хомеостаза. Основната разлика между епикардната мастна тъкан и висцералната мастна тъкан е нейния по-голям капацитет за освобождаване и усвояване на свободни мастни киселини (СМК) и по-ниската скорост на утилизация на глюкозата. Повишените нива на свободни мастни киселини (СМК) се смятат за един от най-важните фактори в патогенезата на диабета. СМК повишават периферната инсулинова резистентност и отключват клетъчната смърт. Нарушеният метаболизъм на СМК може да се окаже важен фактор за увреждане на миокардната функция при диабет. Той се изразява в повишено ниво на циркулиращите СМК в резултат на засилената липолиза в мастната тъкан и повишение на тъканната концентрация на СМК. Мастните киселини са основен енергиен източник за контрактилната функция на сърцето (Mazurek и съавт., 2003). Миокардът използва и метаболизира СМК от коронарното кръвообращение и оксигенираните СМК доставят около 50-70% от енергията, необходима на сърцето-поради тази причина ЕМТ може да играе защитна роля, като буфер на сърцето срещу излагане на прекомерни високи нива на СМК и осигурява необходимата енергия на миокарда.

ЕМТ е биологично активен орган, който има централна роля във връзката между затлъстяването и повишения сърдечно-съдов риск. ЕМТ има паракринна и вазокринна функция. Чрез паракринно освобождаване на редица цитокини той взаимодейства със стената на артериите, като чрез процеса на дифузия те преминават от адвентициата към медията на коронарните стени. ЕМТ е източник на много полезни адипокини, които

имат анти-атерогенни и противовъзпалителни ефекти, като адипонектина, който има най-изразени анти-атеросклеротични свойства (Libby и съавт., 2002).

ЕМТ е вид висцерална мастна тъкан и като такава има свойството да отделя редица цитокини и хемокини, известни с общото название адипокини. Това са биологично активни молекули, които се секретират от зрелите адипоцити, както и от макрофагите, фибробластите, мастоцитите и лимфоцитите, които се намират в мастната тъкан. Интерлевкин (IL)-1 $\beta$ , -6, -8 и -10, тумор некротизиращ фактор  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцит хемоатрактантен протеин 1 (MCP-1), адипонектин, лептин и плазминоген активиращ инхибитор 1 (PAI-1) са всички примери за адипокини (Ansaldò и съавт., 2019). Адипокините могат да имат както ендокринни, така и паракринни функции, които влияят върху развитието на сърдечно-съдовите заболявания и по-специално на коронарната атеросклеротична болест. Например повишените нива на IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и понижените нива на адипонектин се корелират с развитието на атеросклероза (Han и съавт., 2009). Въпреки това проучванията през последните години разкриват, че адипоцитите не са основният източник на възпалителни цитокини, секретирани от мастната тъкан. Немастни клетки, които съставляват стромалната съдова фракция, която включва преадипоцити, ендотелни клетки, фибробласти, левкоцити и макрофаги, изглежда са отговорни за хроничния възпалителен отговор, наблюдаван при затлъстяване (Weisberg et al., 2003).

TNF е първият мастен произведен фактор, при който се установява връзка между затлъстяването, възпалението и диабета. Hotamisligil и съавт. (1993) съобщават за повишени нива на експресия на TNF mRNA в мастната тъкан при затлъстели, инсулин-резистентни гризачи и хора (Hotamisligil и съавт., 1993, 1995; Kern и съавт., 1995). Въпреки че не е ясно как мастната експресия на TNF може да причини инсулинова резистентност (Qi & Pekala, 2000), е известно, че TNF уврежда сигнализирането на инсулиновите рецептори (Hotamisligil и съавт., 1994). TNF също така инхибира липопротеин липазата (LPL) и стимулира липолизата в адипоцитите (Patton и съавт., 1986), а полученото увеличение на циркулиращите неестерифицирани мастни киселини (NEFA) се очаква да допринесе за инсулинова резистентност.

Затлъстяването при хората води до повишаване на циркулиращите нива на IL-6. Огромни количества IL-6 се отделят от човешката мастна тъкан *in vivo* (Orban et al., 1999) и *in vitro*, особено чрез висцералната оментална мастна тъкан (Fain et al., 2004a;

Fried et al., 1998). Освен това IL-6, освободен от човешката подкожна мастна тъкан, се появява и в кръвообращението (Mohamed-Ali et al., 1997). Положителна корелация между циркулиращи нива на IL-6 и *in vivo* инсулинова резистентност са докладвани от Kern и съавт. (2001), докато Bastard и съавт. (2002) откриват положителна корелация между наличието на IL-6 в мастната тъкан и инсулиновата резистентност по отношение на усвояването на глюкозата при хората. Възможно е тези корелации да нямат причинно-следствена връзка, тъй като има много състояния, особено в мускулите, където IL-6 подобрява, а не инхибира усвояването на глюкозата (Carey и Febbraio, 2004 г.; Pedersen et al., 2003).

### **3. Епикардна мастна тъкан- детерминанти**

Измерването на ЕМТ по време на аутопсия и с мултидетекторен компютърен томограф показват, че тя не е еднакво разпределена (Gorter, van Lindert, и съавт., 2008). На молекулярно ниво Spiroglou et al. съобщават за различна експресия на адипокини (адипонектин, лептин и др.) между перикоронарната и апикалната мастна ЕМТ, като не успяват да намерят корелация между коронарната атеросклероза и експресията на адипокин от ЕМТ в апикалната област (G. Spiroglou и съавт., 2010).

В допълнение към методологичните фактори, има широки индивидуални вариации в количеството и разпределението на ЕМТ, дължащо се на различни клинични и демографски характеристики.

#### **1. Затлъстяване**

Описана е връзката между затлъстяването и ЕМТ (Gorter, van Lindert, и съавт., 2008; Iacobellis, Willens, и съавт., 2008); освен това, намаляването на телесното тегло (средно намаление от  $40 \pm 14$  kg) при пациенти, подложени на бариатрична хирургия, намалява дебелината на ЕМТ от  $5,3 \pm 2,4$  мм. до  $4,0 \pm 1,6$  мм. ( $p < 0,001$ ) (Willens и съавт., 2007).

#### **2. Възраст**

Епикардната мастна тъкан се увеличава с възрастта (Alexopoulos и съавт., 2010; Fox и съавт., 2009; Silaghi и съавт., 2008), като е с 22% по-дебела при индивиди на възраст над 65 години (Abbara и съавт., 2006). По време на процеса на стареене се



наблюдава намаляване на чистата телесна маса и увеличаване на мастната маса, с преразпределение на мастната тъкан към тялото и вътрешните органи (Deу и съавт., 1999). Тези промени се случват с различна скорост и интензивност между мъжете и жените, като при по-възрастните жени се наблюдава по-голямо преразпределение (Perissinotto и съавт., 2002).

### 3. Пол

В литературата няма консенсус относно влиянието на пола върху количеството епикардна мастна тъкан. Въз основа на данните от кохортата на Framingham, Rosito et al. предполагат, че ЕМТ е по-свързан с рискови фактори при жените, отколкото при мъжете. В две други проучвания от същата кохорта обаче не откриват тази връзка (Mahabadi и съавт., 2009; Shmilovich и съавт., 2011). Като се има предвид това, не е възможно тези различия да бъдат приписани на пола или на други съпътстващи характеристики.

### 4. Етническа принадлежност

Етническата принадлежност може също да допринесе за размера на ЕМТ. Като цяло хората с черен цвят на кожата имат по-малко централно затлъстяване от белите, въпреки че са по-резистентни към инсулин (Duncan и съавт., 1995), което предполага, че при тези с черен цвят на кожата затлъстяването има по-скоро диabetогенен, отколкото атерогенен характер, по механизми, които все още не са ясно разбрани (Ferris & Crowther, 2011).

## 4. Епикардна мастна тъкан- термогенеза

Кафявата мастна тъкан е специализирана в производството на топлина. Последните изследвания показват, че дори възрастните хора имат кафява мастна тъкан, която може да играе значителна роля в енергийната хомеостаза (Saely и съавт., 2012).

Основната характеристика на кафявите адипоцити е тяхното високо съдържание на митохондрии, които произвеждат енергия чрез протонен градиент през тяхната вътрешна мембрана. Тази енергия се използва за синтезиране на аденозин трифосфат (АТФ), чрез ензима АТФ синтетаза. Кафявите адипоцити са от съществено значение за термогенния процес, базиран на активността на протеина термогенин (UCP-1), който е разположен на вътрешната мембрана на митохондриите и е отговорен за окислителното

фосфолириране, водещо до производство на топлина (Mattson, 2010). Ескпресията на UCP-1 се съобщава, че е по-висока в ЕМТ в сравнение с други мастни депа, което предполага, че тази тъкан може да действа протективно на миокарда и коронарните артерии срещу хипотермия. Тази хипотеза се подкрепя и от животински модели като полярните мечки, които имат значително увеличена ЕМТ, което може да се използва като депо и източник на енергия по време на периоди на хибернация и може по подобен начин да предпазва миокарда и коронарните артерии от ниски полярни температури (Talman и съавт., 2014).

## **5. Епикардна мастна тъкан и диабет**

Увеличаването на обема и размера на ЕМТ е свързан с отключване на инсулинова резистентност и натрупване на висцерална мастна тъкан, което води до развитие на метаболитен синдром и диабет (Lebovitz & Vanerji, 2005). Доказано е, че дебелината на ЕМТ при пациенти с метаболитен синдром е два пъти по-голяма в сравнение със здравите контроли и показва значителна корелация с всеки компонент на синдрома (Salvatore и съавт., 2022). При недиабетно болни пациенти, но такива с нарушена глюкоза на гладно или затлъстяване, епикардната мастна тъкан е с увеличени размери (Iacobellis, Barbaro, и съавт., 2008a).

Интересен е фактът, че при пациенти със Т13Д епикардната мастна тъкан е увеличена независимо от затлъстяването. В пилотно проучване на пациенти с Т13Д от DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) доказват, че натрупването на епикардна мастна тъкан е силно свързано с елементи на метаболитния синдром, като висок индекс на телесна маса (ИТМ) и съотношение на обиколката на талията към обиколката на ханша, както и повишено количество триглицериди (Darabian и съавт., 2016).

Скорошен мета-анализ на 13 проучвания включващи общо 1102 пациента с диабет и 813 здрави контроли, предполага, че количеството на ЕМТ е значително по-високо при пациентите с диабет, независимо Т13Д или Т23Д в сравнение с контролите (Li и съавт., 2019). Увеличения размер на ЕМТ е свързана с промени в миокардната функция при пациенти с диабет и може да бъде предиктор за диастолна дисфункция при ново диагностицирани пациенти (Christensen и съавт., 2019; Kazlauskaitė и съавт., 2010).

Основните причини за сърдечна недостатъчност при диабет са ИБС и хипертония, но директният пагубен ефект на самия диабет върху миокарда може да допринесе значително. Както експериментални, така и клиничните проучвания сочат, че диабетиците са предразположени към различен вид кардиомиопатия, наречена диабетна кардиомиопатия. Тя представлява специфично заболяване за сърдечния мускул, характеризиращо се с аномалии в структурата и работата на миокарда при липса на други сърдечни рискови фактори, като ИБС, хипертония и клапни заболявания. Няколко патофизиологични механизма, свързани с диабета, могат да допринесат за това, а именно оксидативният стрес, възпалението, нарушената митохондриална енергия, повишената невро-хуморална активация и променената вътреклетъчна обработка на калций- всичко това заедно определя миокардното възпаление, хипертрофия, фиброза и коронарната атеросклероза (Salvatore и съавт., 2021).

Диабетната кардиомиопатия може клинично да се прояви като състояние на ексцентрично дилатирана лява камера, нарушаваща систолната функция или като рестриктивно концентрично ремоделиране на лява камера, определящо диастолната дисфункция. Тези два фенотипа не са последователни етапи на диабетната кардиомиопатия, а две състояния, които независимо едно от друго могат да доведат до сърдечна недостатъчност със намалена фракция на изтласкване (HFrEF) или съответно до сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкването HFpEF (Seferović & Paulus, 2015). Патофизиологичните механизми лежащи в основата на ремоделирането на миокарда се състоят главно в коронарна микроваскуларна ендотелна дисфункция за HFpEF и кардиомиоцитна клетъчна смърт за HFrEF (Paulus & Dal Canto, 2018).

## **6. Епикардна мастна тъкан и асоциацията ѝ със сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване HFpEF**

Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) е хетерогенен синдром характеризиращ се с множество съпътстващи заболявания от които главни са диабета и затлъстяването (McHugh и съавт., 2019). В скорошно проучване на TOPCAT (Treatment of preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial) сред участниците бяха идентифицирани три феногрупи, една от която представена от „затлъстели диабетици с напреднали симптоми.

Пациентите от тази група показват най-лоша прогноза и най-високи нива на TNF-а (Cohen и съавт., 2020). През последното десетилетие HFpEF придоби голямо значение при хора с диабет, които представляват около 45% от хората страдащи от този тип СН (Echouffo-Tcheugui и съавт., 2016). Тридесет процента от пациентите с HFpEF имат както затлъстяване, така и диабет и се очаква това разпространение да расте в световен мащаб, като причини за това са пандемичния характер на заболяванията и по-дългата продължителност на живота (Seferović и съавт., 2018).

Както заболяемостта, така и дългосрочната смъртност от HFpEF се влошават значително от съпътстващия диабет, като този неблагоприятен резултат не може да бъде компенсиран с ефективно лечение. Лошата прогноза на HFpEF при пациенти с диабет се характеризира с изразена хипертрофия на лявата камера (ЛК), повишаване нивата на различни биомаркери, които водят до активиране на оксидативен стрес, възпаление и фиброзиране на миокарда (Lindman и съавт., 2014). Lam подчертава важноста на диабета като рисков фактор за HFpEF, която във времето при диабетни пациенти с асимптоматична левокамерна диастолна дисфункция може да се развие до симптоматичен стадий на HFpEF (Lam, 2015).

Освен това диастолната дисфункция е силен предиктор за смъртност от СН при пациенти с диабет. Тези констатации подчертават важноста на прилагането на превантивни мерки при диабетно болни пациенти с HFpEF (Blomstrand и съавт., 2015; From и съавт., 2010).

## **7. Епикардна мастна тъкан и атеросклероза**

Смята се, че епикардната мастна тъкан играе значителна роля в развитието и прогресията на атеросклерозата. Повишени възпалителни инфилтрати са описани в епикардната мастна тъкан на хора с атеросклеротична болест (Mazurek и съавт., 2003). Атеросклеротичната болест е възпалително заболяване, включващо продължителен възпалителен отговор, за който е доказан, че играе основна роля в образуването на атеросклеротичните плаки от началния стадий на формирането им, през етапите на прогресия до крайните тромботични усложнения. (Ansaldo и съавт., 2019). Много проучвания са доказали повишения сърдечно-съдов риск във времето при здрави хора и такива с доказана КАБ, при които нивата на циркулиращите възпалителни цитокини като IL-6 и TNF-а са били високи (Ridker и съавт., 2000).

Konishi et al. са правили проучване на група от 171 пациента, за да установят връзката между количественото измерване на обема на епикардната мастна тъкан и вида на атеросклеротичните плаки. (Konishi и съавт., 2010). Те разграничават плаките на калцирани, смесени и некалцирани и оценяват връзката между различните видове плаки и обема на епикардната мастна тъкан. Установяват, че количеството ЕМТ е сигнификантно свързано с наличието на всички видове атеросклеротични плаки, включително нестенотичните и некалцираните коронарни плаки (Konishi и съавт., 2010).

За разлика от тях, Alexopoulos et al. са установили, че обема на ЕМТ се различава значително между различните видове плаки. Те първи демонстрират, че обемът на ЕМТ е не само по-голям при пациенти с КАБ, но също така е по-голям при пациенти със смесени или некалцирани плаки по коронарните артерии (Alexopoulos и съавт., 2010). Това е от особено значение, тъй като некалцираните и смесените плаки са свързани с по-висок процент на сърдечно-съдови инциденти отколкото некалцираните атеросклеротични плаки (Blankstein & Ferencik, 2010). Тези резултати демонстрират значителна връзка между ЕМТ и различните видове атеросклеротични плаки и по този начин разширяват предишните наблюдения като дадоха по-детайлна информация, че ЕМТ е свързана с развитието и наличието на КАБ.

Много проучвания изследват връзката между степента на стеноза на коронарните артерии с обема на ЕМТ и различните по състав атеросклеротични плаки (Alexopoulos и съавт., 2010; Iwasaki и съавт., 2011; Morita и съавт., 2012; Rajani и съавт., 2013; Schlett и съавт., 2012) Степента на стеноза на коронарните артерии има съществена роля за усложнението на плаките, като може да доведе до руптурирането им и до това дали руптурата на плака причинява оклузивен тромб или просто вътрешен кръвоизлив: колкото по-висока е степента на стеноза, толкова по-вероятно е плаката да причини оклузивен тромб при разкъсване (Falk, 1983). Няколко проучвания свързват увеличения обем на ЕМТ със степента на коронарна стеноза, като резултатите показват, че по-големите обеми ЕМТ са независим рисков фактор за развитието на значителна (>50%) стеноза на коронарната артерия (Iwasaki и съавт., 2011; Kim и съавт., 2011). По-скорошно проучване на Rajani и съавт. също така показва, че ЕМТ се свързва с по-тежка коронарна стеноза (>70%) независимо от конвенционалните сърдечни рискови фактори (Rajani и съавт., 2013). Проучвания, които използват резултат Gensini или негова

модифицирана версия, за оценка на тежестта на КАБ също установяват, че ЕАТ е независим предиктор за тежестта на КАБ.

Степента на стеноза на коронарните артерии е само една от многото характеристики, описващи плаките. Доказателствата сочат, че лезиите с най-голям риск от развитие на ИБС и нейните усложнения не са непременно тези с най-голяма степен на стеноза (Ambrose и съавт., 1988; Motoyama и съавт., 2007). Характеристиките на високорисковите плаки, които често се измерват, включват положително ремоделиране на съдовете или плаки с ниско затихване, като и двете са свързани със значително по-висок риск от поява на остър коронарен синдром (Motoyama и съавт., 2007). Счита се, че тези патологични характеристики правят плаките по-„високорискови“ или „уязвими“, което означава, че те са по-податливи на разрушаване с последваща насложена тромбоза, което е основният механизъм на повечето остри коронарни синдроми (ОКС) (Nemirovsky, 2003). Редица проучвания са фокусирани по-специално върху връзката на ЕМТ и високорискови коронарни лезии и установяват, че EFV всъщност е положително свързан с високорискови характеристики на плаките като положително ремоделиране, петниста калцификация и плака с ниско затихване (Rajani и съавт., 2013; Schlett и съавт., 2012). Проучване на Schlett и колеги предполага, че EFV е значително свързан с морфологията на лезия на коронарните артерии с висок риск. Те установяват, че EFV е почти два пъти по-висок при пациенти с високорискови коронарни лезии, отколкото при тези без КАБ. Освен това, те също така доказват, че EFV все още е значително по-висок при пациенти с високорискови лезии в сравнение с пациенти с САД, но без доказателства за високорискова морфология на плаките. В обобщение може да кажем, че ниският обем на ЕМТ ефективно изключва наличието на високорискова коронарна морфология (Schlett и съавт., 2012).

## **8. Образни методи за измерване на епикардна мастна тъкан**

### **8.1. ЕХОКАРДИОГРАФИЯ**

Дебелината на епикардната мастна тъкан може да бъде визуализирана и измерена с двуизмерна (2D) ехокардиография. Изследването се извършва с кардиологичен трансдюсер, парастернално между ребрените дъги в транзверзален и сагитален срез, като по този начин се позволява най-точно измерване на дебелината на епикардната мастна тъкан пред дясна камера (Iacobellis & Willens, 2009). Ехографският образ на ЕМТ се визуализира като относително свободно от ехо пространство между външната стена на миокарда и висцералния слой на перикарда. Дебелината на ЕМТ се измерва перпендикулярно на свободната стена на дясна камера, като за анатомичен ориентир служи аортният пръстен (Meenakshi и съавт., 2016). Измерването се прави в рамките на три сърдечни цикъла в края на систолата, тъй като по време на диастолата епикардната мастна тъкан е компресирана (Iacobellis и съавт., 2005). Все още не е установена горната гранична стойност за дебелината на епикардната мастна тъкан. Ехокардиографски дебелината на ЕМТ варира в голям диапазон от 1мм до 23мм. Iacobellis et al. установяват с голяма група от пациенти средна дебелина на епикардната мастна тъкан 7мм при мъже и 6,5мм при жени, измерена ехокардиографски при стандартни клинични показания (Iacobellis, Willens, и съавт., 2008). Ехокардиографското измерване на епикардната мастна тъкан има предимство като индекс за оценка на висок кардиометаболитен риск (Iacobellis, Ribaud, и съавт., 2003).

Предимствата на ехокардиографията са, че тя е неинвазивен метод, лесно достъпен, без рентгеново облъчване, с висока чувствителност и ниска цена (Iacobellis, Assael, и съавт., 2003). Недостатъкът ѝ в сравнение с КТ и ЯМР е, че при нея се извършва линейно измерване на едно място и следователно не може да измери общия обем на епикардната мастна тъкан (Eroğlu, 2015). Потенциално ограничение на ехокардиографията може да бъде и трудност при разграничаване на епикардната от перикардната мастна тъкан (Iacobellis & Willens, 2009).

## 8.1. КОМПЮТЪРЕН ТОМОГРАФ (КТ)

Първият достъпен в търговската мрежа КТ скенер е създаден от британския инженер Годфри Хънсфийлд през 1972 г. Той е изобретил технологията заедно с физика д-р Алън Кормак. По-късно и двамата изследователи спечелят съвместно Нобеловата награда за физиология и медицина през 1979 г. (Sittig и съавт., 2006).

Епикардната мастна тъкан може да бъде рутинно измерена с нативен компютърен томограф (КТ), като едновременно с това може да бъде извършена и оценка за наличието на калциеви плаки по коронарните артериални съдове и да бъде изчислен калциевия скор (Nakazato и съавт., 2011). КТ има висока пространствена разделителна способност и лесно позволява точно обемно измерване на ЕМТ. Обемното количествено измерване на ЕМТ включва идентифициране на границите на сърцето и перикарда, последвано от проследяване на перикарда, за да се изключи всякаква извънсърдечна мастна тъкан (Talman и съавт., 2014). Това измерване може да стане ръчно или чрез полуавтоматично сегментиране. Тъй като конвенционалното измерване на ЕМТ чрез полуавтоматично сегментиране отнема време, бяха разработени няколко софтуерни решения за ускоряване на този процес (X. Ding и съавт., 2015). Прагов диапазон за измерване на епикардна мастна тъкан е между -200 и -30 Хънсвилдови единици.

За разлика от ехокардиографията, КТ може да измери дебелината на ЕМТ в една точка или да определи количествения общ обем на ЕМТ. Процесът на получаване на образите е електрокардиографски (ЕКГ) синхронизиран или ЕКГ зависим (създава се филмова серия от целия сърдечен цикъл) или ЕКГ тригериран (получаване на статичен образ в определена част от сърдечни цикъл- обикновено в диастола).

Безконтрастното КТ скениране се използва рутинно за измерване на калция в коронарните артерии при асимптоматични пациенти, докато КТ коронарография понастоящем е модалност от първа линия за диагностициране на КАБ, предлагаща ниска доза на облъчване и отлична прогностична оценка. КТ коронарографията ни дава информация не само за степента на стеноза на коронарните съдове, но и характеризира атеросклеротичните плаки и идентифицира високорисковите (Guglielmo и съавт., 2021). Предимството на КТ коронарографията е едновременното изобразяване на коронарните съдове и епикардната мастна тъкан, предоставяйки ни възможност за доказване на връзка между КАБ и увеличената епикардна мастна тъкан. Основния



недостатък на това изследване е йонизиращото лъчение и използването на интравенозни йодни контрастни вещества.

## **8.2. ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС**

Ядрено магнитния резонанс (ЯМР) е относително млад образен метод (първото ЯМР изследване на човек е направено през 1977 г. [1]). Същевременно, ЯМР е една от най-бързо и експанзивно развиващите се образни техники. През последните години той претърпя голям напредък, като за кратко време бяха въведени много нови образни секвенции, всяка от която дава допълнителна и детайлна информация за различен вид патология. Магнитно резонансната томография вече се е утвърдила като стандартен метод за диагностициране на сърдечно-съдовите заболявания, като тя надвишава информативността по отношение на морфология и функционалност спрямо традиционната трансторакалната ехография. Сърдечният ЯМР също така е в състояние да оцени сърдечната виталност чрез различни перфузионни техники, което го прави изключително важен метод за оценка и диагноза на ранните исхемични промени настъпващи в миокарда. Чрез късно потискане на сигнала на виталния миокард, МРТ може също така надеждно да изобрази късното усилване нацикатрициалната тъкан след настъпил инфаркт. За съжаление въпреки големия си напредък в технологията за изобразяване, има някои недостатъци като скъпо оборудване, необходимост от опитен персонал и продължително време на изследването, което отнема между 40 и 60мин. за получаване на цялостния набор от образни серии.

Предимствата на ядрено магнитния резонанс пред компютърната томография са, че той не е рентгенов метод и съответно при него няма облъчване на пациента, също така включва силен естествен контраст между различните меки тъкани. Особено благоприятна се явява способността му за намаляване на зрителното поле със запазване на същата размер матрица, като по този начин се подобрява разделителната способност на образа. Не на последно място е способността на МРТ за получаване на данни от всяка равнина (за разлика от само аксиален КТ). Сърдечният ЯМР също така има отлична пространствена и времева разделителна способност в сравнение с КТ и модалностите от нуклеарната медицина и за разлика от ултразвуковото изследване не е зависим от ограниченията на акустичните прозорци.

Освен предимства ЯМР има някои недостатъци- при малки деца и пациенти с клаустрофобия е необходима предварителна седация на пациента. Освен това метални импланти с феромагнитни ефекти, както и някои пейсмейкъри са противопоказани. МРТ също така не може да квантифицира калциевия товар на коронарните артерии и клапите.

Сърдечният ЯМР е неинвазивен томографски образен метод, който може да даде важни функционални и морфологични данни с висока разделителна способност на образите. Той има допълнително предимство при изобразяването на околните структури, анатомичните особености, както и възможността за добавяне на интравенозен контраст (гадолиневи хелати). Измерванията, извършени върху неподвижни образи или филмови серии, позволяват точно да се изчислят обема, масата и размера на епикардната мастна тъкан, както и скоростта на кръвотока през дадена клапа.

Процесът на получаване на образите е електрокардиографски (ЕКГ) синхронизиран или ЕКГ зависим (създава се филмова серия от целия сърдечен цикъл) или ЕКГ тригериран (получаване на статичен образ в определена част от сърдечни цикъл- обикновено в дисастола). Филмовите серии са малки филмчета от един отрязък придобит от няколко последователи и осреднени пълни сърдечни цикли, които дават възможност за характеризиране на контрактилитета и изчисляване фракцията на изтласкване на лява камера. Също така трябва да се прилага и дихателна синхронизация за адекватно отчитане на некардиогенни артефакти на движение. Това обикновено се прави с къси команди (18-25 сек.) за задържане на въздуха в T1- секвенциите или с дихателен гейтинг в T2 сериите. Причината за това е, че при T1 има кратки интервали от време между фазите на скениране, което позволява кратко задържане на дъха. Обратно, при T2 не се дават команди за задържане на дишането, вместо това движенията на диафрагмата при пациентите автоматично се следят, тъй като в T2 сериите, дългите интервали между циклите правят неприложими командите за задържане на въздуха.

Индикации за ЯМР на сърцето включват широка гама от заболявания, като сърдечни тумори, количествено определяне на миокардна исхемия или инфаркт, кардиомиопатии, клапни заболявания, КАБ, вродени сърдечни пороци и др.

### **8.3. ПЕТ/КТ – ПОЗИТРОННО ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ**

ПЕТ/КТ е най- съвременният образен метод. Хибридно изследване позволява да се получи едновременно функционален и структуроанатомичен образ на цялото тяло (Mazurek и съавт., 2017). ПЕТ/КТ е неинвазивно изследване, което визуализира атеросклеротично индуцираните възпалителни промени настъпващи в епикардната мастна тъкан. Доказателства за фокално възпаление в мастната тъкан са възникнали от проучвания с ПЕТ/КТ. Той картографира локалното поглъщане на радиофармацевтик в зоните на интерес, като мастната тъкан, като при това осигурява оценка на метаболитната и възпалителна активност. 18ф-флуорозезоксиглюкоза (18F-FDG) е радиофармацевтик, който отразява усвояването на глюкоза в зони с възпалителна активност. При коронарната атеросклеротична болест ПЕТ/КТ демонстрира повишено натрупване в перикоронарната мастна тъкан. Ограниченията, свързани с поемането на 18F-FDG от миокарда, възпрепятстват интерпретацията при значителна част от пациентите, което води до изследване с други маркери, като натриевия флуорид.

При пациенти с анамнеза за предсърдно мъждене, възпалителната активност на епикардната мастна тъкан, отразена от поглъщането на 18F-FDG, е по-висока, отколкото при здравите контроли съпоставени по пол, възраст и индекс на телесна маса (Thorn & Sinusas, 2017).

### **8.4. ДЕХА- ДВОЙНОЕНЕРГИЙНА РЕНТГЕНОВА АБСОРБЦИОМЕТРИЯ**

Епидемиологичните проучвания показват, че увеличената интраабдоминална мастна тъкан е свързана с повишен риск от метаболитни и сърдечно-съдови заболявания. Напоследък бяха разработени редица техники, които позволяват точна оценка и измерване на висцералната мастна тъкан (Kamel и съавт., 2000).

Двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия е сравнително нов образен метод, който предлага прецизно измерване на минералното съдържимо на костите и плътността на меките тъкани в човешкото тяло (Chen и съавт., 2012). Международното дружество по клинична денситометрия (ISCD) е направила своите протоколи за ДЕХА, които актуализира периодично. Принципът на абсорбциометрията се основава на експоненциално отслабване на рентгенови лъчи с две различни енергии при преминаването им през телесните тъкани. В съвременните ДЕХА източникът на отделяне на рентгеновите лъчи е нискоенергийна рентгенова тръба, предлагаща

подобрена разделителна способност, намалено време за скениране и по-лесна поддръжка. (Jebb, 1997). За разлика от КТ, рентгеновото облъчване при DEXA е сравнително по-малко и се равнява на 1 ден естествена фонова радиация, като по този начин може да се използва за многократно изследване на пациенти от всички възрастови групи (Micklesfield и съавт., 2012).

Интраабдоминалната мастна тъкан може да бъде разграничена с DEXA, като специфична зона на интерес чрез софтуерен анализ. Тази зона най-често се локализира между горния ръб на втория лумбален прешлен и долния ръб на четвъртия лумбален прешлен (Vi и съавт., 2015). Самото изследване има един недостатък и това е, че DEXA измерва общия обем на мастна тъкан, като не може да различи подкожната от висцералната мастна тъкан (Kamel и съавт., 2000). Това разграничение е възможно само с томографски метод- КТ или МРТ.

Предимствата на двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия спрямо КТ и ЯМР са оценка на състава на костната плътност и висцералната мастна тъкан на цялото тяло, ниско рентгеново облъчване, кратко време на скениране, висока прецизност и ниска цена.

## **IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

### **1. ЦЕЛ**

В настоящото изследване сме си поставили за цел да проучим начина на образна оценка на ЕМТ, ролята на ЕМТ като биомаркер и клинична й значимост като фактор за повишен сърдечно-съдов риск в корелация с други известни рискови фактори.

### **2. ЗАДАЧИ**

За постигане на дисертационната цел, си поставихме следните задачи:

1. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР, липидния профил на пациентите и индекса на телесна маса (ИТМ) измерен с DEXA.
2. Да се направи корелация на ЕМТ с възпалителните цитокини (IL1, IL6 и TNF- $\alpha$ ), за да се оцени сърдечно-съдовия риск в двете групи пациенти (диабетици и контроли).
3. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР и обиколката на талията на пациентите в двете групи.
4. Да се сравни точността на томографска квантификация на ЕМТ с КТ и с МРТ.
5. Да се определи дали има статистически силна корелация между епикардната мастна тъкан, измерена с КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан на пациентите от двете кохорти, измерена с DEXA.
6. Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена с КТ и ЯМР и давността на диабета.
7. Да се изработи алгоритъм за оценка на обема на епикардната мастна тъкан чрез полуавтоматично и ръчно сегментиране.

## V. УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

Дисертационният труд е изготвен като част от научен проект „Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна тъкан, при пациенти с тип 1 захарен диабет“, подкрепен от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.) и част от научен проект “Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет”, подкрепен от Фонд „Наука” към МУ – Варна с договор 17022/2017 г.

Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - протокол/ решение №72, заседание на 01.03.2018г. Всички участници са подписали информирано съгласие.

### 1. УЧАСТНИЦИ

Изследвани са общо 183 участници, от които 124 лица с поне 15-годишна давност на тип 1 захарен диабет (Т1ЗД) и 59 здрави контроли без известни сърдечно-съдови и метаболитни заболявания, съобразени по пол, възраст и ИТМ. Трябва да се подчертае, че за разлика от повечето подобни проучвания в международната литература, изследваната от нас кохорта пациенти с Т1ЗД се отличава с лош контрол на заболяването. Параметрите за изследване са предварително дефинирани и проспективно събирани в рамките на изпитването.

Проучването се проведе от юни 2018 г. до декември 2021 г. в Клиниката по Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение в УМБАЛ „Света Марина“- гр. Варна.

#### **Критерии за включване:**

- Пациенти с над 15г. давност на тип 1 захарен диабет;
- Здрави доброволци от същия пол и възраст и със сходен ИТМ;
- Желание за участие, удостоверено с писмено информирано съгласие след съответното разрешение от Комисията по етика на научните изследвания;

#### **Критерии за изключване:**

- Участие в клинични изпитвания на медикаменти или друг вид експериментална терапия;

- Значима психична увреда или друг вид запрещение за самостоятелно решение за участие;
- Значима инвалидизация и/или обездвижване;
- Над 3% промяна в телесното тегло в последните 3 месеца;
- Преживян ОМИ или друг съдов инцидент;
- Остро заболяване/състояние по време на изследването (с изкл. на ДКА и хипогликемия)- възможно е отлагане за по-късна дата;
- Бременност;
- При участниците с диабет: преживени тежки хипогликемии или ДКА в последните 3 месеца; тежки документирани микроваскуларни диабетни усложнения;

За оценка на ЕМТ и търсене на клинично значими корелации са проведени образни, лабораторни и антропометрични и демографски изследвания, като е събрана и информация за давността на ЗД и гликемичния контрол.

## **2. МЕТОДИ**

### **2.1. АНАМНЕЗА И ПОПЪЛВАНЕ НА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ**

Анамнезата бе снета по данни на пациента и придружаващата документация. Получената информация, попълнена в анкетна карта, специално разработена и идентична за лицата без и със захарен диабет. Приложения № 1 – Декларация за информирано съгласие за извършване на измерване на костна плътност и висцерална мастна тъкан с рентгенов апарат в Клиника по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение към УМБАЛ “Света Марина“; Приложения № 2 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в УМБАЛ “Света Марина“; Приложения № 3 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в Клиника по образна диагностика към УМБАЛ “Света Марина“.

### **2.2. АНТРОПОМЕТРИЧНИ И ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ**

На всеки участник в изследването е извършено измерване на следните антропометрични данни по стандартна методика: телесно тегло (с точност до 0,5 кг), ръст (с точност до 0,5 см), обиколка на талия на ниво криста илиака (с точност до 0,5 см). Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ) в кг/м<sup>2</sup>. Според ИТМ участниците са

разделени в три групи – с нормален ИТМ < 25кг/ м, с наднормено тегло 25-29кг/м и със затлъстяване >30кг/м. Събрана е информация и за демографски показатели, като пол, възраст, образование, социален статус, давност и начин на лечение на болните с Т13Д и др.

## **2.3. ОБРАЗНИ МЕТОДИ**

### **2.3.1. КТ**

За определяне на обема епикардна мастна тъкан и калциевия скор се използват нативни изображения от компютърно-томографско (КТ) скениране, извършено на dual source мултидетекторен апарат Somatom Definition 64, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Скенирането е нативно, без премедикация, проспективно синхронизирано с ЕКГ в диастола. Използва се нискодозов фабричен протокол за определяне на калциев скор: 2 x 64 x 0.625 мм колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24-80 mA. Суровите данни са реконструирани в аксиални серии с мекотъканен кернел (B35f), съответно с дебелина на среза 1 мм и 3 мм. Измерването на CACS (Agatston score) се извършва полуавтоматично със специализиран софтуер на работна станция Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия.

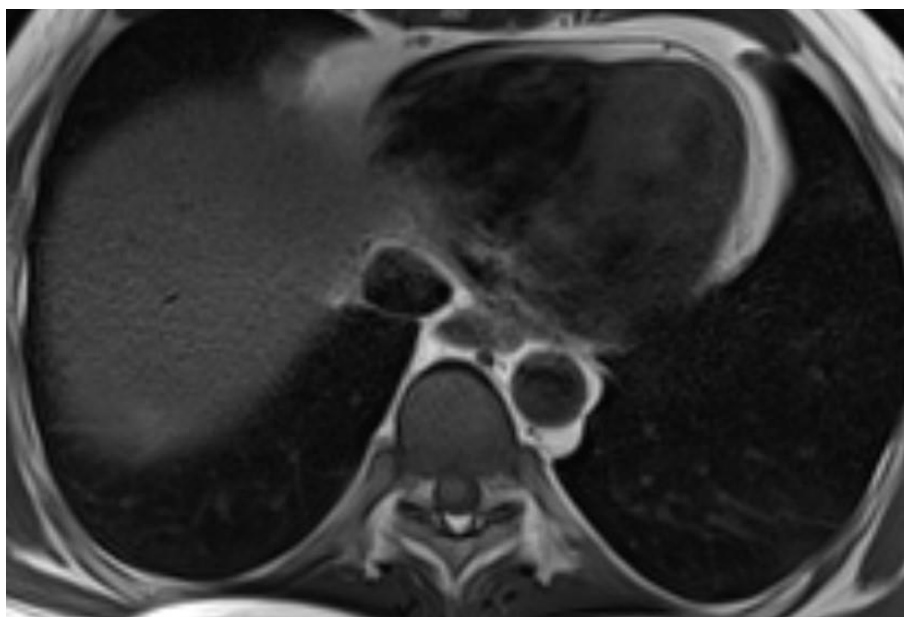


**Фиг. 1.** Нативна КТ на сърце - аксиален срез.

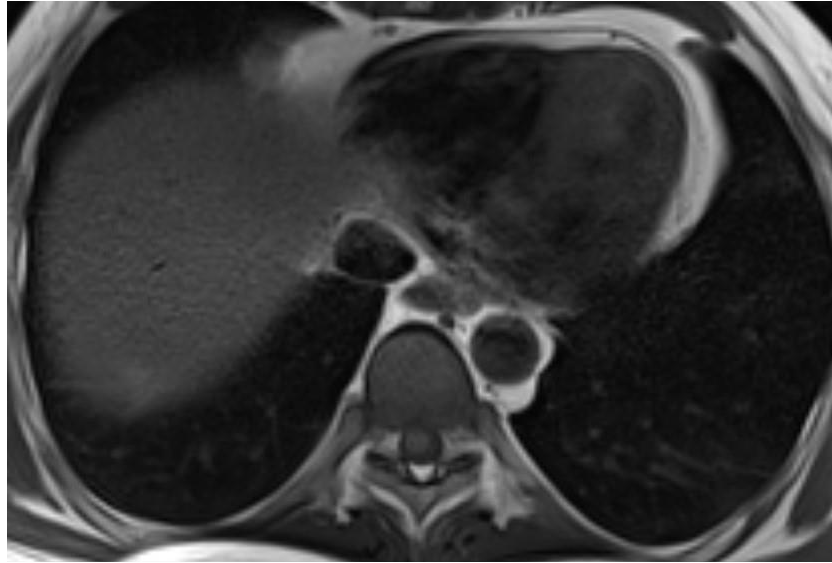


### 2.3.2. ЯМР

Епикардната мастна тъкан също така успоредно е оценена и с магнитно-резонансна томография (МРТ), извършена на апарат Magnetom Verio, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия, сила на полето 3 Т, без премедикация. Чрез специално модифицирана turbo spin echo секвенция се добива аксиална нативна серия изображения на сърцето, натоварени предимно в релаксационно време T1 (TR 1200 ms, TE 30 ms). Секвенцията се извършва с няколко задържания на дишането по команда и проспективна ЕКГ синхронизация. Добитите изображения са аксиални, с дебелина на среза 3 mm, без разстояние между срезите. Дебелината на епикардната мастна тъкан се измерва над свободния ръб на дясна камера, над дясна коронарна артерия и над лява обща коронарна артерия преди да се раздели на артерия циркъмфлекса и LAD. Измерването се извършва на КТ и МРТ изображения от аналогично аксиално ниво.



**Фиг. 2.** ЯМР на сърце - аксиален срез T1 турбо спин ехо секвенция.

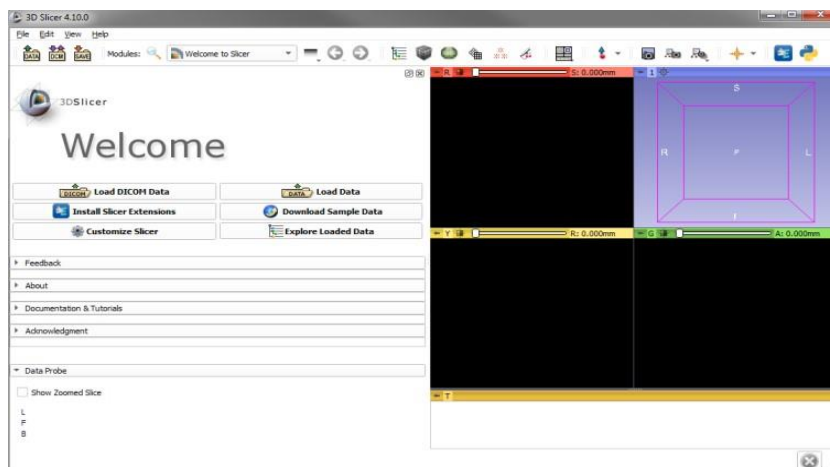


**Фиг. 3.** ЯМР на сърце-T1 HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin Echo imaging).

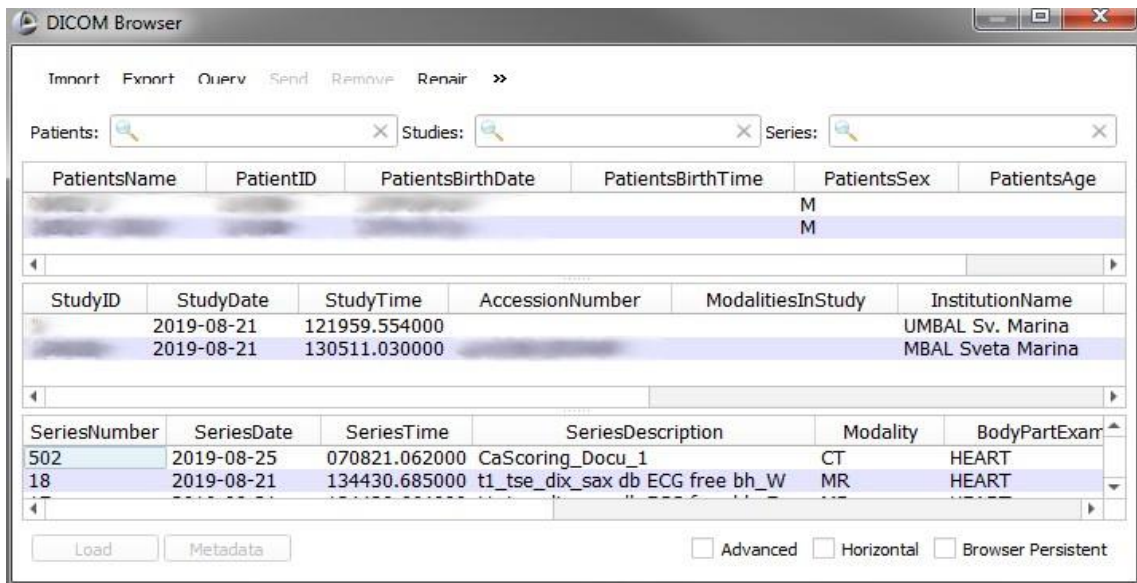
### 2.3.3. 3D SLICER- СЕГМЕНТИРАНЕ

Обемът на ЕМТ (EFV) се изчислява на офлайн работна станция с програмата 3D Slicer, версия 4.1.0 (slicer.org). Програмата е с отворен код и позволява полуавтоматично и ръчно сегментиране. За полуавтоматичното сегментиране на КТ изображенията е избран прагов диапазон на епикардната мастна тъкан в Хънсфилдови единици между -200 и -30 ХЕ.

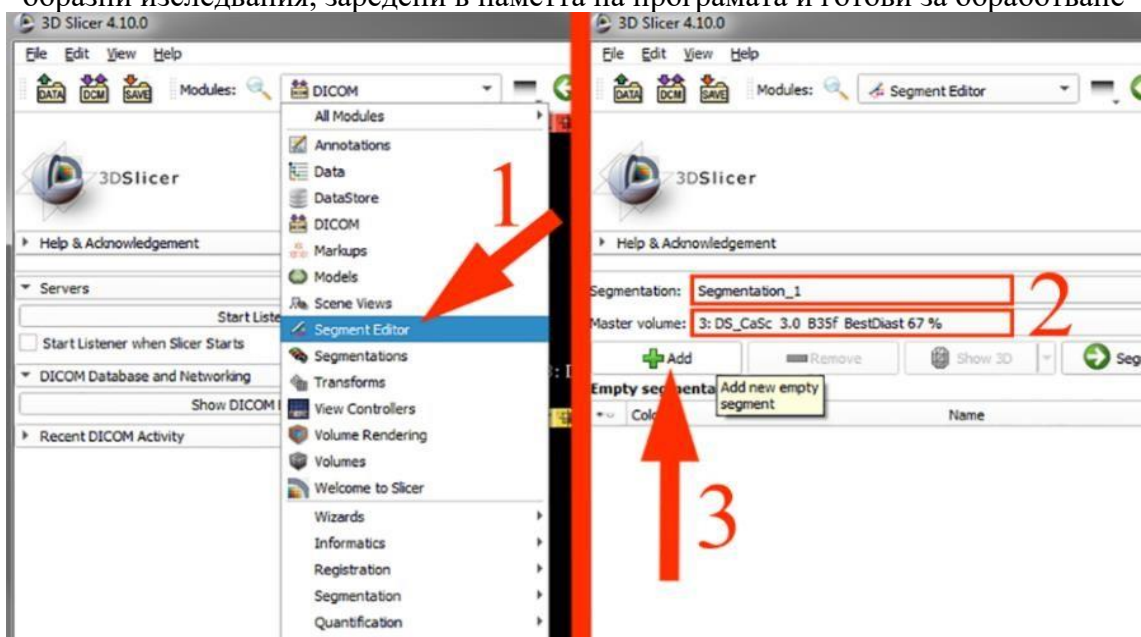
Волуметричните измервания се извършват на офлайн работна станция с програмата 3D Slicer, версия 4.10.0 (slicer.org). Програмата е с отворен код и позволява полуавтоматично и ръчно сегментиране.



**Фиг. 4.** Начален интерфейс на 3D Slicer. Вдясно се виждат бутоните за зареждане на данни в DICOM формат, както и за настройки. Вляво се демонстрират трите празни равнини, където се визуализират мултипланарните реконструкции и потенциален придружаващ триизмерен модел.



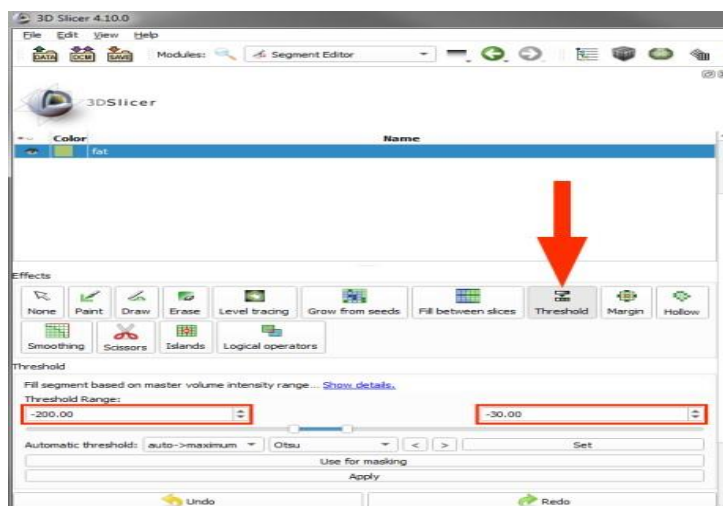
**Фиг. 5.** Зареждане на DICOM данните за обработка. Показан е списъкът с налични образни изследвания, заредени в паметта на програмата и готови за обработване



**Фиг. 6.** Подготовка на заредените DICOM изображения за сегментиране. Стъпка 1 – от падащото меню се избира модул „Segment Editor”. Стъпка 2 – задава се име на сегментирането и се избира серията от изображения за обработка. Стъпка 3 – чрез бутонът „+ Add” се създава нов примерен обем.

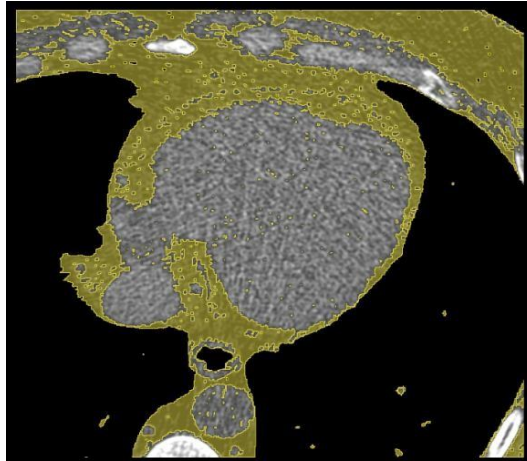
Настройките на селектирания диапазон са демонстрирани на фиг. 7. Всички воксели в този диапазон са избрани автоматично от 3D Slicer – фиг. 8. Излишните селектирани воксели, непринадлежащи към епикардната мастна тъкан, както и мастноеквивалентни воксели над нивото на аортния корен се заличават от избрания обем ръчно с инструмент „Erase” – фиг. 9. Този инструмент представлява „четка“ с

различни размери, която апликира своя ефект като кръгла щампа върху дадения срез, премахвайки селекцията в зоната на шамповане. Възможно е „четката“ да се конфигурира да нанася ефекта си в триизмерна сфера (на няколко съседни среза), вместо като двуизмерен кръг.

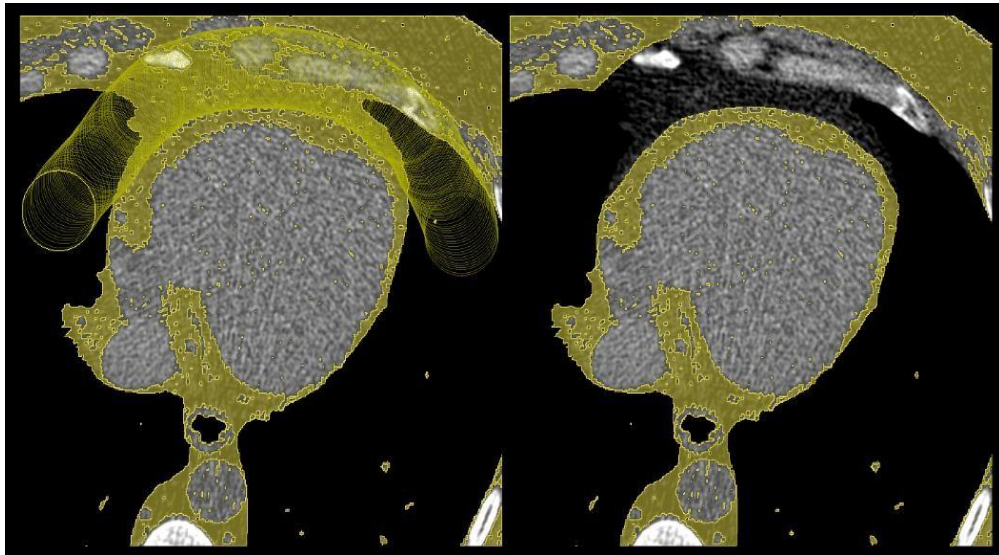


**Фиг. 7.** Настройване на диапазона за автоматична селекция – създаден е новият примерен обем (маркиран в синята лента). След създаването му, по-долу в същия прозорец се избира бутон „Threshold” (посочен с червена стрелка) и в маркираните в червено кутийки се задават границите на диапазона (в случая в Хънсфилдови единици).

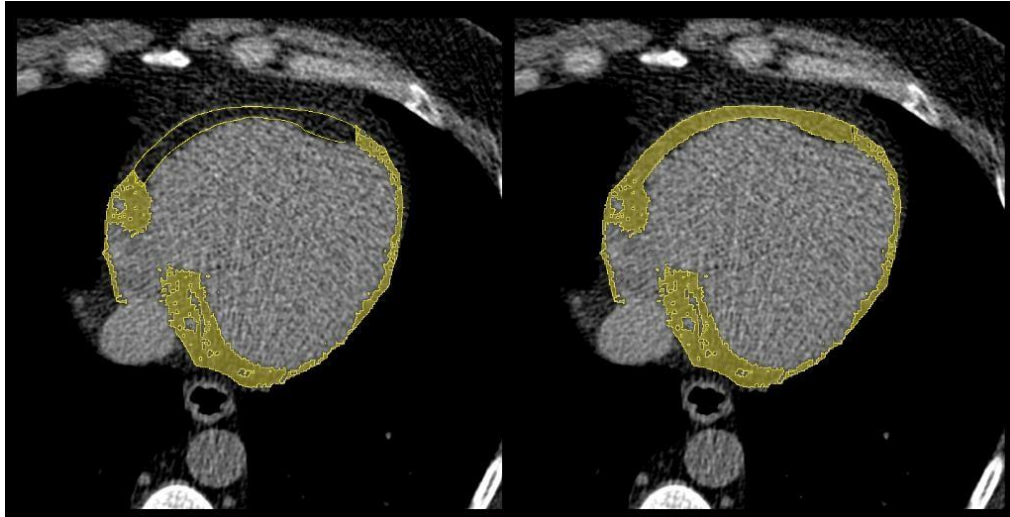
При нужда от корекция на ръчните редакции може да се използва работещ на аналогичен принцип инструмент „Paint” или полигонален инструмент за очертаване на площ „Draw” (фиг. 10). Възможно е връщането на няколко стъпки назад посредством стандартната комбинация от клавиши „Ctrl” и „Z” / „Ctrl” и „Y” (Undo / Redo). Финализираната селекция (фиг. 11, вдясно) се квантифицира автоматично от 3D Slicer в  $\text{cm}^3$  – програмата автоматично умножава площта по дебелината на среза и сумира обемите от всички обработени срези, за да се определи окончателния обем.



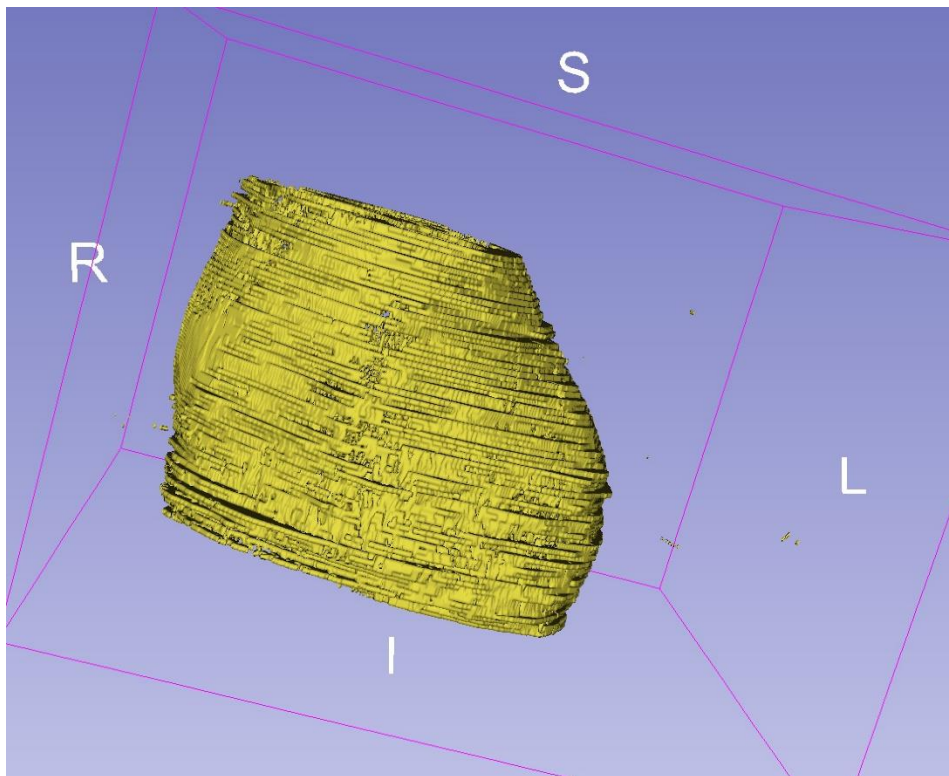
**Фиг.8.** Автоматично сегментиране – след задаване на границите на диапазона и избиране на бутон „Apply” е селектиран целият обем воксели, притежаващи плътност, попадаща в диапазона. Избраните воксели са маркирани в жълто (цветът и прозрачността подлежат на ръчна настройка според предпочитанията на обработващия).



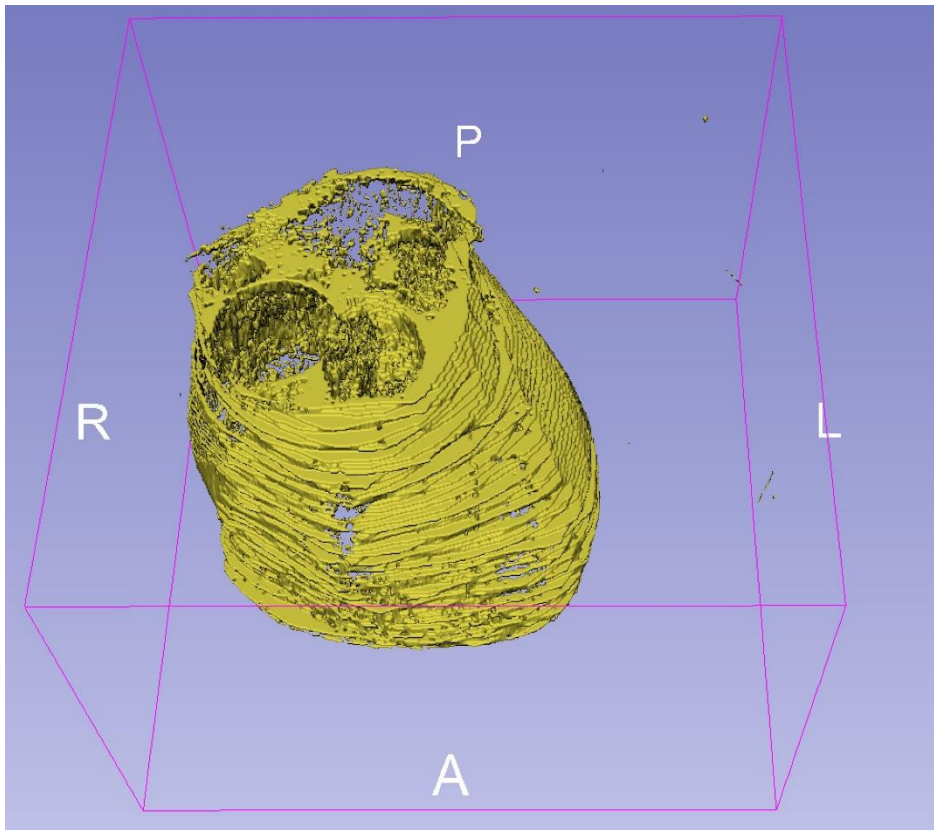
**Фиг. 9.** Заличаване на нежеланите части от избрания обем с инструмент “Erase. Вляво е демонстрирана пътеката, където се прилага деселектиращата „четка“. Вдясно е демонстриран резултатът от приложението ѝ.



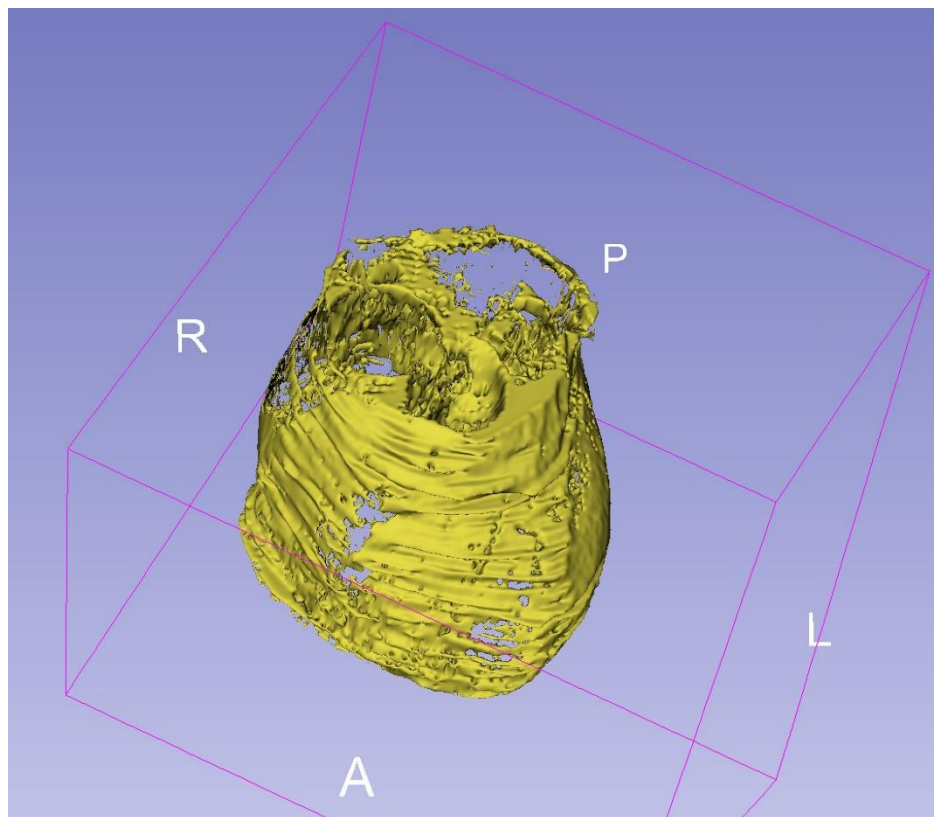
**Фиг. 10.** Възстановяване на погрешно заличена част от селекцията чрез инструмента „Draw“. Очертава се желаната зона – или свободно с постоянно задържан ляв бутон на мишката или с полигонална фигура, ограничена от опорни точки с единични кликове – очертаването е демонстрирано на лявото изображение. Маркирането на площта завършва с натискане на клавиш „Enter“. Вдясно е демонстриран крайният резултат – срез, при който ръчно са заличени всички мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



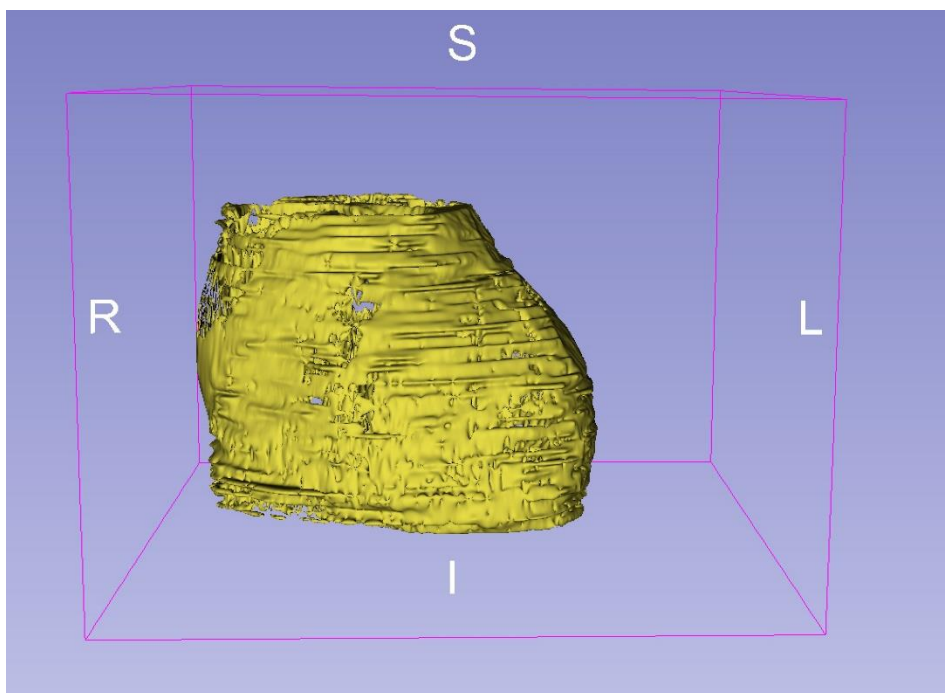
**Фиг. 10А.** 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



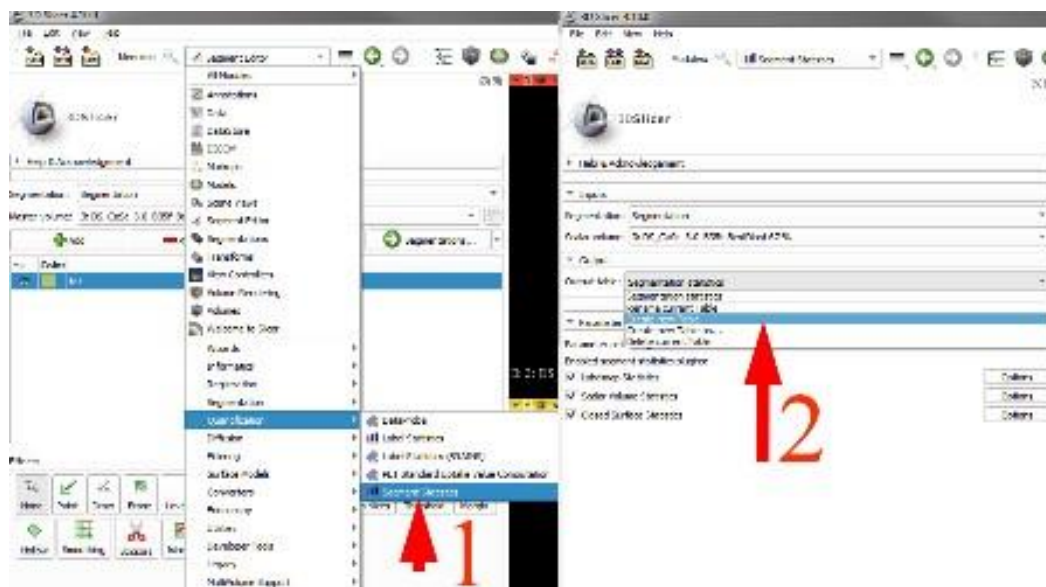
**Фиг.10Б.** 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



**Фиг. 10В.** 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



**Фиг. 10Г.** 3D образ на заличени мастноеквивалентни воксели извън зоната на интерес.



**Фиг. 11.** Последователност от команди за автоматично изчисление на избрания обем. Стъпка 1 – от падащото меню се избира „Quantification“, след което „Segment Statistics“. Стъпка 2 – в новия прозорец се задава създаването на нова таблица и се натиска бутон „Apply“ – това генерира таблица с необходимите изчисления.

За сегментирането на МР изображенията не може да се използва полуавтоматично селектиране на даден диапазон поради субективния характер на данните за времето на релаксация при T1-натоварените изображения – за тази цел биха били подходящи квантитативните T1 карти, които тепърва навлизат в широка употреба. Сегментирането



на стандартни T1-натоварени изображения се извършва ръчно, отново в 3D Slicer, като операторът очертава зоната на епикардната мастна тъкан на всеки срез, използвайки инструмента „Draw” по начин, аналогичен на описания във фиг. 7 при КТ. Финалният избран обем се квантифицира от програмата в см<sup>3</sup>.

Всички измервания са извършени от екип от 3 специалиста по образна диагностика, като всеки индивидуален пациент е измерен от поне двама. Установена е отлична степен на съгласие между интерпретиращите. В редките случаи на съществени разминавания (над 10% от по-големия резултат) допълнителен участник от екипа се включва за арбитраж.

Обработката на комплекта изображения (КТ и МРТ серии) в 3D Slicer 4.10.1 отнема приблизително 40 минути при рентгенолози, натрупали рутинна в сегментирането (обработени поне 30 пациента) и приблизително час при първи опит. Работата се ускорява при употребата на графичен таблет като периферия на работната станция.

#### **2.3.4. DEXA- ДВОЙНОЕНЕРГИЙНА РЕНТГЕНОВА АБСОРБЦИОМЕТРИЯ**

На всички 183 пациента им бе направено DEXA изследване на цяло тяло за определяне на костната плътност, общата и регионална мастна тъкан с апарат Lunar Prodigy (GE Healthcare, Madison, WI USA) от сертифициран рентгенов лаборант. Преди всяко изследване апаратът беше калибриран съгласно инструкциите на производителя. За всяко изследване софтуерът автоматично локализира най-често зоната между горния ръб на втория лумбален прешлен и долния ръб на четвъртия лумбален прешлен, през която отчита площта на напречното сечение. Софтуерът измерва директно общата и подкожна мастна тъкан и отчита съдържанието на висцералната мастна тъкан като разлика между тези измервания.

#### **2.4. ЛАБОРАТОРНИ АНАЛИЗИ**

Венепункция на 5 ml кръвна проба за изолиране на серум е взета от кубиталната вена сутрин на гладно от всички пациенти в деня на образното изследване. Всички проби са обработвани в клинична по Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Варна, като е проведен рутинен хематологичен и биохимичен анализ, включващ пълна кръвна картина (ПКК), липиден профил (общ холестерол, LDL и HDL) и др. биохимични показатели.

## 2.5. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За обработка на данните е използван специализираният статистически пакет IBM SPSS v.25. Като графичен и табличен метод за представяне на получените резултати бе използван Microsoft Office (Excel) за Windows 10. За целите на статистическата обработка в някои от случаите пациентите бяха групирани по определени критерии.

**Корелационен анализ - тест на Pearson (r)** - е основен статистически метод за оценка на хипотези, отнасящи се към самото статистическо разпределение. Тестът се използва за оценка на резултатите от изследванията в случаи, в които не е необходимо да се знае абсолютната величина на самия признак и размерът на връзката, а се изисква да се потвърди съществено ли е влиянието на изучавания фактор или е случайно.

**Корелационен анализ на Spierman (rho)** за оценка на зависимостта между анализирания показател. Оценка на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Спирман ( $p <$  или  $= 0,05$ ).

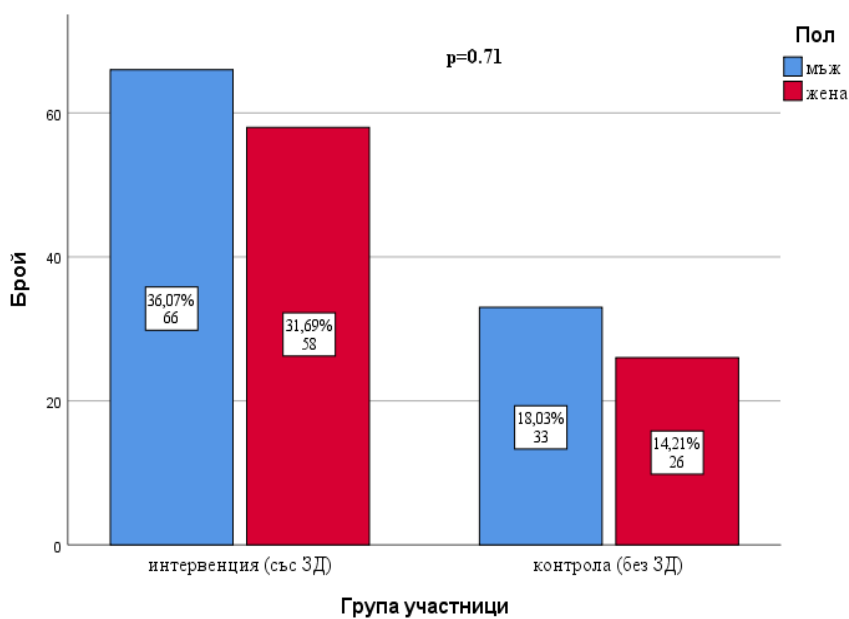
**Сравнителен анализ**- основан е за оценка на хипотезите на групите диабетици и контроли. Използвани са двата теста: Independent t-test, който е параметричен и се основава на сравнение на средните аритметични стойности между измерванията между групите, както и Mann whitney-непараметричен, сравнява средните стойности отчитайки непараметричното разпределение на данните.

**Непараметрични тестове**- fisher test-непараметричен тест, който се използва за определяне на степента на асоциация между сравняваните групи по категорийни признаци. **Chi-square test**- непараметричен тест, който показва разликите между групите на основа на категорийни признаци.

**Дескриптивна статистика** се основава на честотен анализ, включващ абсолютен и процентен брой на данните, средни измервания (средно аритметично, медиана, стандартно отклонение, стандартна грешка). Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати.

## VI. РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са общо 183 участници, разделени в две групи: 124 от тях са с Т13Д и 59 здрави контроли, като двете групи пациенти са съответстващи по възраст и пол. Средна възраст на всички участници  $43,47 \pm 10,06$  год., 95%CI 42-44,94 г., ранг 19-67 г., медиана 45 год. IQR 37-51 г. Т13Д  $42,68 \pm 10,4$  год., медиана 43 г.; контроли  $45,14 \pm 9,17$  г., средна разлика между двете групи - 2,45 г.;  $p=0.11$  (t-test). Разпределение по пол: 54,1% мъже и 45,9% жени. При болни с Т13Д 53,2% мъже с/у 46,8% жени, при контролите 55,9% мъже с/у 44,1% жени, (chi-square 0,73, Fisher's exact test 0,75). Средна давност на диабета –  $25,31 \pm 8,22$  г., 95%CI 23,85-26,78, ранг 11-58 год., медиана 24 г.(фиг.12).



Фиг. 12. Разпределение на пациентите по брой и пол в двете изследвани групи.

## 1. ПЪРВА ЗАДАЧА - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР, липидния профил на пациентите и индекса на телесна маса (ИТМ), измерен с DEXA.

Анализирахме 183 пациенти, като ги разделихме в две групи: група на диабетици с Т13Д и здрави контроли, като всяка от двете групи бе разделена допълнително по пол на мъже и жени. Индексът на телесна маса служи за определяне на нормалното тегло при хора с различен ръст, като дава оценка за затлъстяване и недोхранване. ИТМ се измерва в килограми на квадратен метър и се изчислява със следната формула:

$$\text{ИТМ} = \text{КГ} / \text{М}^2$$

Където:

- ИТМ – Индекс на телесна маса
- КГ – Теглото в килограми
- М<sup>2</sup> – Височината в квадратни метри

### 1.1. ГРУПА НА ДИАБЕТИЦИТЕ.

В групата на диабетиците са изследвани общо 123 пациента, от които 57 жени и 66 мъже. Всички от участниците бяха разделени в три групи спрямо ИТМ, ИТМ <25, ИТМ 25-30 и ИТМ >30. Резултатите от корелационния анализ по метода на *Pearson* показаха високи и значими нива на положителна асоциация между ИТМ и обем на епикардна мастна тъка ( $r > 0.8$ ), свидетелстващи за паралелно нарастване на *MR/CT Vol* с повишаване на ИТМ (табл.1).

**Табл.1.** Пациенти с Т13Д. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент.

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	31	0.960	<0.0001
	25-30	18	0.964	<0.0001
	>30	8	0.930	0.007
Мъже	<25	32	0.988	<0.0001
	25-30	25	0.991	<0.0001
	>30	9	0.878	0.004

## 1.2. ПРИ ЖЕНИТЕ С Т13Д

В тази група изследвахме 31 жени със Т13Д и  $BMI < 25$ . При тях не се намери статистически значима корелация между EFVCT / EFVMRI и ИТМ, но се установява значима положителна корелация между EFVCT Volcm<sup>3</sup> и нивата на LDL-холестерол, ( $r = 0.324$ ;  $p = 0.076$ ) и на HDL-холестерол ( $r = 0.343$ ;  $p = 0.059$ ). Резултатите показаха и силна асоциация между MRI Vol (cm<sup>3</sup>) и нивата на общия холестерол ( $r = 0.538$ ;  $p = 0.002$ ) и умерена корелация с нивата на LDL холестерол ( $r = 0.420$ ;  $p = 0.021$ ). Положителни корелации между нивата на общия холестерол и HDL холестерол ( $r = 0.383$ ;  $p = 0.031$ ) и общия холестерол и LDL холестерол ( $r = 0.930$ ;  $p = 0.000$ ) показаха паралелно изменение между показателите (табл.2).

**Табл. 2.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при жени диабетици с ИТМ < 25.

Показатели	EFVCT Volcm <sup>3</sup>	EFVMRI Volcm <sup>3</sup>	Общ холестерол
HDL холестерол	$r = 0.343$ ; $p = 0.059$	-	$r = 0.383$ ; $p = 0.031$
LDL холестерол	$r = 0.324$ ; $p = 0.076$	$r = 0.420$ ; $p = 0.021$	$r = 0.930$ ; $p = 0.000$
Общ холестерол	-	$r = 0.538$ ; $p = 0.002$	-

При жените със Т13Д и наднормено тегло ( $n=18$ ) анализът на резултатите показва значими асоциации между EFVCT и ИТМ ( $r = 0.543$ ;  $p = 0.024$ ), както и между измерения с EFVMRI и ИТМ ( $r = 0.610$ ;  $p = 0.007$ ). Освен това, при тях се установява и статистически значима положителна корелация между ЕМТ и липидните показатели: EFVCT и LDL-холестерола ( $r = 0.655$ ;  $p = 0.003$ ), EFVCT и HDL-холестерола ( $r = 0.559$ ;  $p = 0.016$ ), EFVMRI и LDL-холестерол, ( $r = 0.614$ ;  $p = 0.009$ ) и EFVMRI и HDL-холестерола ( $r = 0.526$ ;  $p = 0.030$ ) (табл.3).

**Табл. 3.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил, ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при жени с Т13Д и ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Volcm <sup>3</sup>	EFVMRI Volcm <sup>3</sup>
ИТМ 25-30	$r = 0.543$ ; $p = 0.024$	$r = 0.610$ ; $p = 0.007$
LDL-холестерол	$r = 0.655$ ; $p = 0.003$	$r = 0.614$ ; $p = 0.009$
HDL-холестерол	$r = 0.559$ ; $p = 0.016$	$r = 0.526$ ; $p = 0.030$

Анализът на резултатите при жените със Т13Д и затлъстяване не показва да съществува значима взаимовръзка между EFVCT/EFVMR и ИТМ. При тях не се установяват корелационни зависимости между ИТМ и нивата на LDL-холестерол, ( $r = 0.643$ ;  $p = 0.086$ ), както и между EFVMRI и общия холестерол ( $r = 0.946$ ;  $p = 0.117$ ) и между EFVMRI и LDL-холестерол ( $r = 0.652$ ;  $p = 0.160$ ) (табл.4).

**Табл. 4.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил, ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при жени с Т13Д и ИТМ>30.

Показатели	ИТМ >30	EFVMRI Vol см3
LDL-холестерол	$r = 0.643$ ; $p = 0.086$	$r = 0.652$ ; $p = 0.160$
Общ холестерол	-	$r = 0.946$ ; $p = 0.117$

### 1.3. ПРИ МЪЖЕТЕ С Т13Д:

В първата подгрупа изследвахме 32 мъже със Т13Д и ИТМ <25. При тях се намери силна положителна корелация между ИТМ и обема на епикардната мастна тъкан измерен с КТ (СТ Vol см3) ( $r = 0.586$ ;  $p = 0.0001$ ), както и статистически значима корелация между EFVMRI и ИТМ ( $r = 0.546$ ;  $p = 0.002$ ). Освен с общия обем на епикардната мастна тъкан на сърцето се установи и силна корелация между ИТМ и дебелината на мастната тъкан пред дясна камера измерена на КТ (СТ RVmm) ( $r = 0.399$ ;  $p = 0.024$ ) и на ЯМР (MRI RVmm) ( $r = 0.430$ ;  $p = 0.018$ ), свидетелстващи за паралелното им взаимодействие. В тази подгрупа пациенти не се установи статистически значима корелация с липидните показатели (табл.5).

**Табл. 5.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при мъже диабетици с ИТМ< 25.

Показатели	СТ Vol см3	MRI Vol см3	СТ RV мм	MRI RV мм
ИТМ<25	$r = 0.586$ ; $p = 0.000$	$r = 0.546$ ; $p = 0.002$	$r = 0.399$ ; $p = 0.024$	$r = 0.430$ ; $p = 0.018$

Във втората подгрупа попаднаха 25 пациента със Т13Д и ИТМ 25-30. Анализът на резултатите показва значима силна връзка между EFVCT и ИТМ ( $r = 0.482$ ;  $p = 0.015$ )

и между измерения с EFVMRI и ИТМ ( $r = 0.471$ ;  $p = 0.023$ ), но не откри значимо значимо взаимодействие между EFVCT RV и ИТМ ( $r = 0.261$ ;  $p = 0.208$ ). От липидния профил се установи значима положителна корелационна връзка между LDL холестерола и общия обем на епикардната мастна тъкан, измерен с двете модалности EFVCT ( $r = 0.469$ ;  $p = 0.018$ ) и с EFVMRI ( $r = 0.444$ ;  $p = 0.034$ ) (табл.6).

**Табл. 6.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при мъже диабетици с ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Vol. cm <sup>3</sup>	EFVMR Vol. cm <sup>3</sup>	EFVCT RVmm
ИТМ 25-30	$r = 0.482$ ; $p = 0.015$	$r = 0.471$ ; $p = 0.023$	$r = 0.261$ ; $p = 0.208$
LDL холестерол	$r = 0.469$ ; $p = 0.018$	$r = 0.444$ ; $p = 0.034$	-

В третата подгрупа са включени само 9 мъже диабетици с Т13Д и ИТМ над 30. При тях анализът на резултатите не показва силна корелация между EFVCT/EFVMRI и ИТМ, както и между обема на епикардната мастна тъкан и липидния профил на пациента. Единствената статистически значима корелация, която се установи е между LDL холестерола и общия холестерол ( $r = 0.593$ ;  $p = 0.009$ ).

#### 1.4. ГРУПА НА ЗДРАВИТЕ КОНТРОЛИ.

В сравнение с пациентите с Т13Д, контролната група от пациенти е наполовина по-малка на брой, но са подбрани пациенти със същите антропометрични данни, като пол, възраст и телесна маса. Подобно на интервенционната група и тук резултатите показаха сходна тенденция на значима положителна корелационна връзка между ИТМ и обема на епикардната мастна тъкан (табл.7).

**Табл.7.** Контролна група здрави пациенти. ИТМ – индекс на телесна маса. MR/CT Vol – обем на епикардна мастна тъкан измерена на КТ и МРТ. r – Pearson корелационен коефициент

Пол	ИТМ група	Брой пациенти	MR/CT Vol – r	MR/CT Vol – p
Жени	<25	20	0.940	<0.0001
	25-30	0	-	-
	>30	5	0.928	0.023
Мъже	<25	7	0.986	<0.0001
	25-30	11	0.970	<0.0001
	>30	15	0.710	0.007

### 1.5. ПРИ МЪЖЕТЕ ЗДРАВИ КОНТРОЛИ:

Анализът на резултатите при мъже без захарен диабет и с ИТМ < 25 не установява корелация между EFVCT/EFVMRI и ИТМ, но е открита статистически значима силна корелация между EFVMRI и нивата на общия холестерол ( $r = 0.764$ ;  $p = 0.046$ ), между нивата на общия холестерол и тези на LDL-холестерола ( $r = 0.946$ ;  $p = 0.001$ ). Анализът не показва асоциационни връзки между EFVCT и нивата на общия холестерол ( $r = 0.697$ ;  $p = 0.082$ ), както и между EFVMRI и нивата на LDL холестерол ( $r = 0.728$ ;  $p = 0.064$ ) (табл.8).

**Табл. 8.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ<25

Показатели	EFVCT Vol cm3	EFVMRI Vol cm3
LDL холестерол	-	$r = 0.728$ ; $p = 0.064$
Общ холестерол	$r = 0.697$ ; $p = 0.082$	$r = 0.764$ ; $p = 0.046$

При мъжете с ИТМ 25-30 единствено се установи значима силна корелация между EFVMRI и ИТМ ( $r = 0.625$ ;  $p = 0.040$ ). В тази подгрупа пациенти не се установи статистически значима корелация с липидните показатели и с EFVCT Volcm3 (табл.9).



**Табл. 9.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ 25-30.

Показатели	EFVCT Volcm3	EFVMRI Volcm3
ИТМ 25-30	$r = 0.581; p = 0.061$	$(r = 0.625; p = 0.040$

В подгрупата на мъжете с ИТМ > 30 се установиха положителни асоциационни зависимости между EFVCT и нивата на общия холестерол ( $r = 0.651; p = 0.019$ ) и между EFVCT и ИТМ ( $r = 0.648; p = 0.012$ ) свидетелстващи за паралелното им влияние и нарастване (табл.10).

**Табл. 10.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между ИТМ и липидния профил с обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави мъже с ИТМ> 30.

Показатели	ИТМ>30	Общ холестерол
EFVCT Volcm3	$r = 0.648; p = 0.012$	$r = 0.651; p = 0.019$

#### 1.6. ПРИ ЖЕНИТЕ ЗДРАВИ КОНТРОЛИ:

В първата подгрупа участват 20 жени контроли с ИТМ< 25 тук се установи възка между EFVCT и нивата на общия холестерол ( $r = 0.467; p = 0.038$ ). Резултатите показват умерено силни положителни асоциации между EFVCT и нивата на LDL-холестерола ( $r = 0.541; p = 0.014$ ). Подобно, силна асоциация се установи между EFVMRI и нивата на общия холестерол ( $r = 0.502; p = 0.024$ ) и между EFVMRI и нивата на LDL-холестерола ( $r = 0.570; p = 0.009$ ) (табл.11).

**Табл. 11.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между липидния профил и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здрави жени с ИТМ<25 30.

Показатели	EFVCT Vol cm3	EFVMRI Vol cm3
LDL-холестерола	$r = 0.541; p = 0.014$	$r = 0.570; p = 0.009$
Общ холестерол	$r = 0.467; p = 0.038$	$r = 0.502; p = 0.024$

В контролната подгрупа на жените няма представители в диапазона ИТМ 25-30.

В третата подгрупа представителките са само 5 на брой, като при тях не се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан с липидните показатели и индекса на телесна маса.

## 2. ВТОРА ЗАДАЧА - Корелация на ЕМТ с възпалителните цитокини (IL2, IL6 и TNF-α) за оценка на сърдечно-съдовия риск в двете групи пациенти

Високите нива на циркулиращите цитокини като IL-1, IL-6 и TNF-α са доказани във времето, като отговорни за развитието на КАБ и повишения риск от сърдечно-съдови заболявания. Ние си поставихме за задача да корелираме обема на епикардната мастна тъкан, измерен с КТ и ЯМР, с нивата на установените цитокини при пациентите с диабет тип 1 и здравите контроли (табл.12 и табл.13)

**Табл. 12.** Independent Sample T-Test статистически анализ на изследваните цитокини при пациенти с Т13Д.

		<b>Statistic</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
IL_6_R	Student's t	-0.420	62.0	0.676
IL_6	Student's t	-4.191	107.0	< .001
IL_1RL_1	Student's t	0.598	104.0	0.551
TNFA	Student's t	0.660	122.0	0.510

<sup>a</sup> Levene's test is significant ( $p < .05$ ), suggesting a violation of the assumption of equal variances

**Табл. 13.** Independent Sample T-Test статистически анализ на изследваните цитокини при здравите контроли.

		<b>Statistic</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
IL_6_R	Student's t	-0.0867	21.0	0.932
IL_6	Student's t	-2.5693	50.0	0.013
IL_1RL_1	Student's t	-0.4109	48.0	0.683
TNFA	Student's t	0.3614	57.0	0.719

<sup>a</sup> Levene's test is significant ( $p < .05$ ), suggesting a violation of the assumption of equal variances

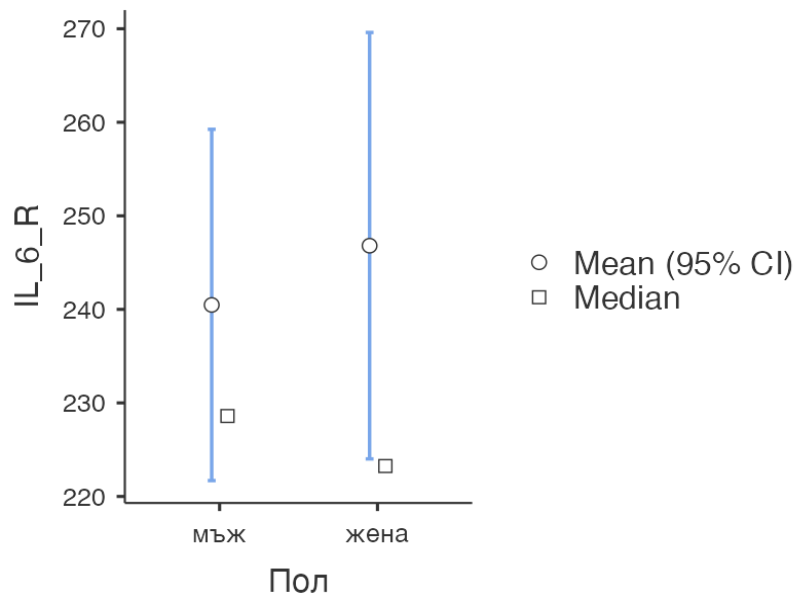
## 2.1. ГРУПА НА ДИАБЕТИЦИТЕ.

Групата на диабетиците от 123 пациента бе разделена по пол, като се установи, че увеличени стойности на медиаторите на възпалителния процес не се откриват във всички пациенти. IL-6-R ng/ml се установи в най-малко на брой пациенти при 32 жени и 32 мъже, IL-6 при 52 жени и 57 мъже, IL-1-RL-1 при 50 жени и 56 мъже, докато количеството на TNF- $\alpha$  се установи при най-голям брой пациенти 58 жени и 66 мъже (табл.14).

**Табл. 14.** Средни стойности на показателите при мъже и жени

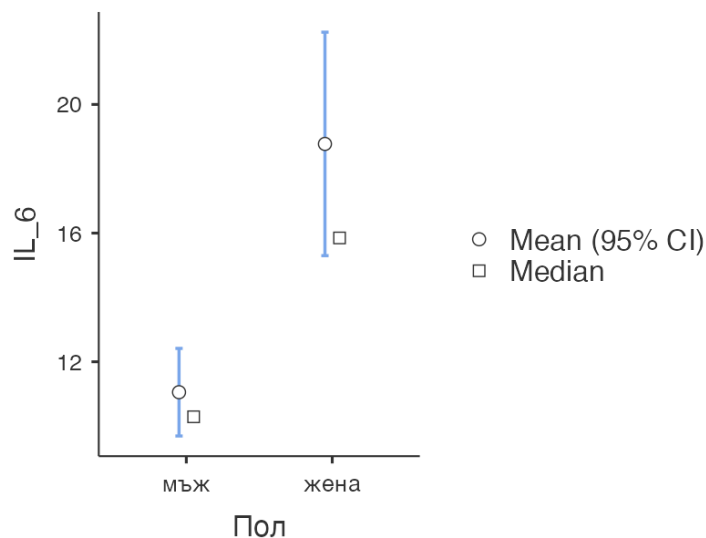
	<b>Group</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Median</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>
IL_6_R	мъж	32	240.5	228.60	54.19	9.580
	жена	32	246.8	223.3	65.8	11.63
IL_6	мъж	57	11.1	10.29	5.24	0.694
	жена	52	18.8	15.8	12.8	1.77
IL_1RL_1	мъж	56	693.1	59.70	1059.96	141.643
	жена	50	581.5	51.8	832.2	117.69
TNFA	мъж	66	25766.1	8.27	44059.35	5423.331
	жена	58	20703.6	15.6	40854.2	5364.42

При пациентите с диабет се установи статистически силна зависимост между IL-6-R ng/ml и дебелината на епикардната мастна тъкан около лявата обща каротидна артерия, измерена на КТ (СТ LM) ( $r = 0.380$ ;  $p = 0.002$ ) и силна зависимост между IL-6-R ng/ml и дебелината на ЕМТ около лявата обща каротидна артерия, измерена на ЯМР (MRI LM) ( $r = 0.384$ ;  $p = 0.003$ ). Установи се и статистическа силна корелация между количеството IL-6-R ng/ml (рецептор) и TNF- $\alpha$  ( $r = -0.290$ ;  $p = 0.020$ )(граф.1).



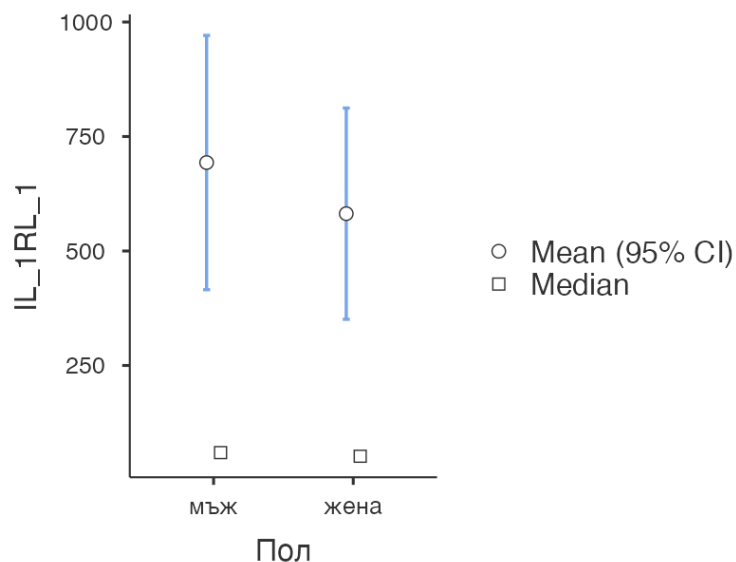
**Граф. 1.** Количествено разпределение на IL\_6\_R между двата пола.

Също така се установи слаба отрицателна асоциативна връзка между IL-6 pg/ml и общия обем на ЕМТ измерен на КТ (CT Volcm<sup>3</sup>) ( $r = -0.236$ ;  $p = 0.014$ ) и измерен на ЯМР (MRI Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = -0.251$ ;  $p = 0.012$ ), както и между IL-6 pg/ml и дебелината на ЕМТ пред дясна камера, измерена на КТ (CT RV) ( $r = -0.206$ ;  $p = 0.032$ ) измерено на ЯМР (MRI RV) ( $r = -0.245$ ;  $p = 0.014$ ), показващи как увеличението на стойностите на медиаторите на възпалителния процес са свързани с намаляване на обема на епикардната мастна тъкан, поради липолитичния си ефект (граф.2).



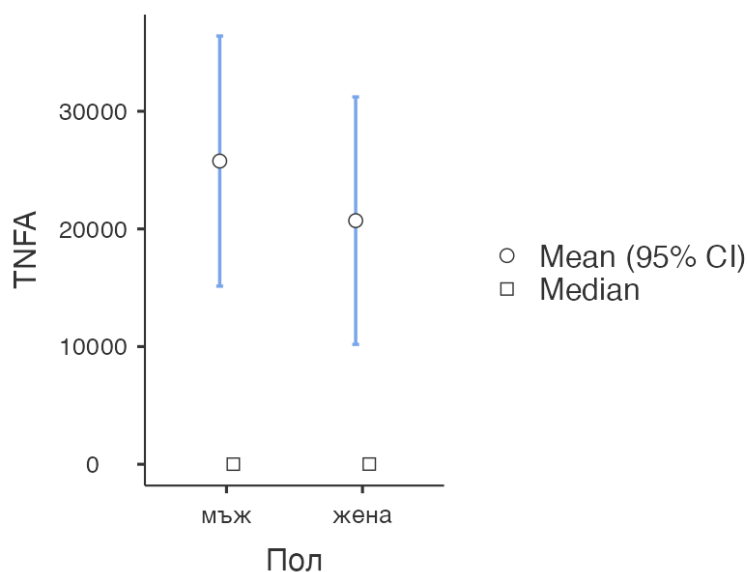
**Граф. 2.** Количествено разпределение на IL\_6 между двата пола.

В групата на диабетиците се оказва слаба, но значима корелацията между IL-1-RL-1 и дебелината на епикардната мастна тъкан пред дясна камера измерено на КТ (СТ RV) ( $r = 0.282$ ;  $p = 0.004$ ) и ЯМР (MRI RV) ( $r = 0.210$ ;  $p = 0.006$ )(граф.3).



**Граф. 3.** Количествено разпределение на IL\_1RL\_1 между двата пола.

Статистически значима корелация при изследване на TNF- $\alpha$  се установи само между него и дебелината на епикардната мастна тъкан около общата лява коронарна артерия, измерено на КТ (СТ LM) ( $r = 0.196$ ;  $p = 0.030$ ) и на ЯМР (MRI LM) ( $r = 0.210$ ;  $p = 0.025$ )(граф.4).



**Граф. 4.** Количествено разпределение на TNFA между двата пола.

## 2.2. ГРУПА НА ЗДРАВИ КОНТРОЛИ

От проведения ставнителен анализ при здравите пациенти не се отчете сигнификантна зависимост между количеството на цитокините и обема на епикардната мастна тъкан (табл.15).

**Табл. 15.** Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени.

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
IL_6_R	мъж	17	152.18	149.40	26.43	6.411
	жена	6	153.2	146.3	18.2	7.41
IL_6	мъж	29	6.77	6.49	2.44	0.453
	жена	23	15.3	11.3	17.7	3.69
IL_1RL_1	мъж	27	509.83	31.60	918.65	176.794
	жена	23	633.9	21.7	1214.1	253.16
TNFA	мъж	33	27280.98	7.72	45220.95	7871.957
	жена	26	23087.6	14.7	42960.4	8425.22

## 3. ТРЕТА ЗАДАЧА - В тази задача сме си поставили за цел да видим дали има статистическа значима корелация между ЕМТ измерена с КТ и ЯМР и обиколката на талията на пациентите в двете групи.

Смята се, че обиколката на талията зависи от височината, възрастта и пропорциите на мускулно-скелетната система. Увеличаването на обиколката на талията е свързано с повишаване риска от затлъстяване, повишено кръвно налягане, повишено количество на общия холестерол в кръвта и развитие на сърдечно съдови заболявания (ССЗ). За нормална обиколка на талията при мъжете е прието да е до 94см, над 94см има умерено висок риск от развитие на ССЗ, а над 103см висок риск от ССЗ. Нормалната обиколка на талията при жените е до 80см, над 80 см има умерен риск от ССЗ, а над 88см. висок риск от ССЗ.

В тази задача използваме корелационен анализ по метода на Spearman, при който се търсят асоциации между показателите. Корелация със стойност между 0 и 0.3 са слаби, между 0.4-0.6 са умерени и над 0.6 са силни. Положителната корелация показва паралелно движение на асоциираните индикатори, т.е. с увеличаване на единия показател се увеличава и другият.

### 3.1. В ГРУПАТА НА ДИАБЕТИЦИТЕ

Пациентите в тази група са 124, 66 мъже и 58 жени и са разделени на две подгрупи. Първата подгрупа са с нормална обиколка на талията, а втората с увеличена

обиколка, като резултатите и на двете подгрупи са корелирани с обема на епикардната мастна тъкан измерен на КТ и ЯМР. От тези 124 пациента, 66 са мъже и 58 жени.

Резултатите от сравнителния анализ направен с т-тест за независими извадки показват, че мъжете са с по-високи стойности на талията спрямо жените и тази разлика е статистически значима ( $t=3.31$ ,  $p=0.001$ )(табл.16).

**Табл. 16.** Средни стойности при мъже и жени

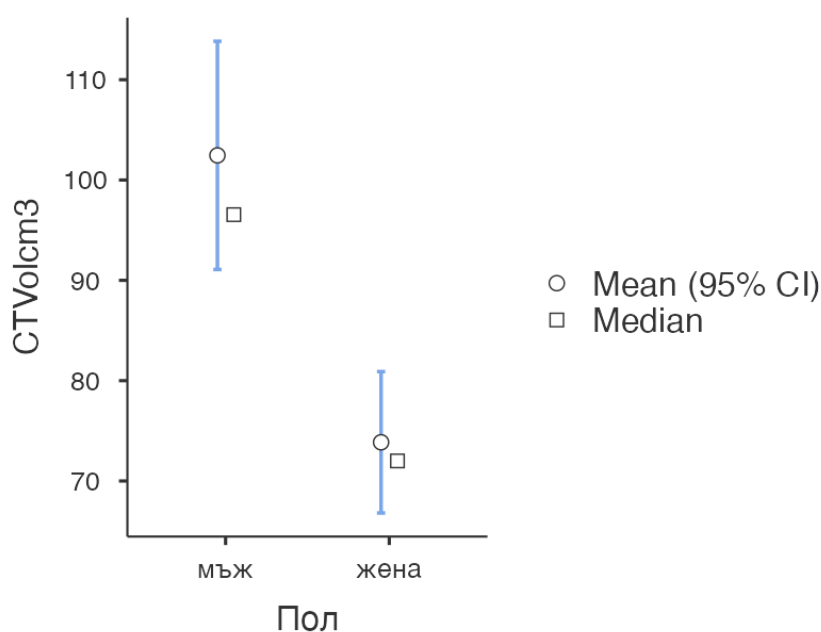
	N	Mean	Median	SD	SE
мъж	66	93.0	92.7	13.0	1.60
жена	58	85.6	84.5	12.1	1.58

### 3.2. ДИАБЕТИЦИ С НОРМАЛНА ОБИКОЛКА НА ТАЛИЯТА

При пациентите с диабет и нормална обиколка на талията (WC mean) се установи умерена положителна корелация между нея и обема на епикардната мастна тъкан измерен на КТ (CT Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.335$ ;  $p = 0.011$ ) и ЕМТ, измерена на ЯМР (MRI Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.359$ ;  $p = 0.008$ )(табл.17)(граф.6).

**Табл. 17.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между нормалната обиколка на талията и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	CT Vol (cm <sup>3</sup> )	MRI Vol (cm <sup>3</sup> )
WC mean	$r = 0.335$ ; $p = 0.011$	$r = 0.359$ ; $p = 0.008$



**Граф. 6.** Объем на ЕМТ между двата пола.

### 3.3. ДИАБЕТИЦИ С УВЕЛИЧЕНА ОБИКОЛКА НА ТАЛИЯТА.

При пациентите с диабет и увеличена обиколка на талията се установи статистически силна корелация между нея и обема на епикардната мастна тъкан, измерен на КТ (СТ Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.568$ ;  $p = 0.000$ ) и ЕМТ, измерена на ЯМР (MRI Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.594$ ;  $p = 0.000$ ). Установи се и умерено силна корелация между обиколката на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан, измерена пред свободния ръб на дясна камера на КТ (СТ RV) ( $r = 0.338$ ;  $p = 0.006$ ) и на ЯМР (MRI RV) ( $r = 0.396$ ;  $p = 0.002$ )(табл.18).

**Табл. 18.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между увеличената обиколка на талията дебелината и обема на ЕМТ, измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	СТ Vol cm <sup>3</sup>	MRI Vol cm <sup>3</sup>	СТ RVmm	MRI RVmm
WC mean	$r = 0.568$ ; $p = 0.000$	$r = 0.594$ ; $p = 0.000$	$r = 0.338$ ; $p = 0.006$	$r = 0.396$ ; $p = 0.002$

### 3.4. В ГРУПАТА НА ЗДРАВИТЕ КОНТРОЛИ.

#### 3.4.1. ЗДРАВИ КОНТРОЛИ С НОРМАЛНА ОБИКОЛКА НА ТАЛИЯТА.

В тази група влизат 29 пациента, като при тях се установи статистическа силна корелация между обиколката на талията и обема на ЕМТ, измерена на КТ (СТ Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.508$ ;  $p = 0.005$ ) и ЕМТ измерена на ЯМР (MRI Vol cm<sup>3</sup>) ( $r = 0.519$ ;  $p = 0.005$ ). Установи се и силна корелация между обиколката на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан, измерена пред свободния ръб на дясна камера на КТ (СТ RV) ( $r = 0.436$ ;  $p = 0.018$ ) и на ЯМР (MRI RV) ( $r = 0.487$ ;  $p = 0.009$ )(табл.19).

**Табл. 19.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между нормалната обиколката на талията при здравите пациенти и обема на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР.

Показатели	СТ Vol cm <sup>3</sup>	MRI Vol cm <sup>3</sup>	СТ RVmm	MRI RVmm
WC mean	$r = 0.508$ ; $p = 0.005$	$r = 0.519$ ; $p = 0.005$	$r = 0.436$ ; $p = 0.018$	$r = 0.487$ ; $p = 0.009$



### 3.4.2. ЗДРАВИ КОНТРОЛИ С УВЕЛИЧЕНА ОБИКОЛКА НА ТАЛИЯТА.

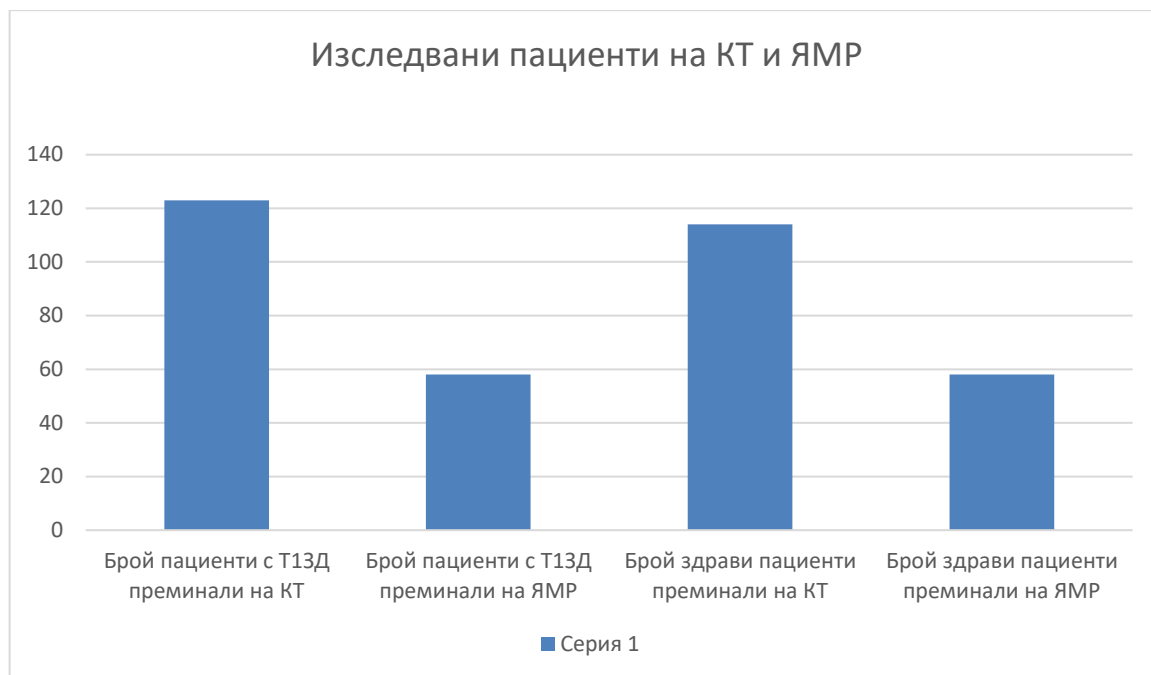
Участниците в тази група са 30 пациента, като при тях се установи статистическа силна корелация между обиколката на талията и обема на ЕМТ измерена на КТ (СТ Vol см<sup>3</sup>) ( $r = 0.588$ ;  $p = 0.001$ ) и ЕМТ измерена на ЯМР (MRI Vol см<sup>3</sup>) ( $r = 0,421$ ;  $p = 0.021$ ). Също така резултатите показаха силна корелация между обиколката на талията и обема на епикардната мастна тъкан измерен пред свободния ръб на дясна камера на КТ (СТ RV) ( $r = 0.525$ ;  $p = 0.003$ )(табл.20).

**Табл. 20.** Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между увеличената обиколката на талията и обем/дебелина на ЕМТ измерена на КТ и ЯМР при здравите контроли.

Показатели	СТ Vol см <sup>3</sup>	MRI Vol см <sup>3</sup>	СТ RVmm
WC mean	$r = 0.588$ ; $p = 0.001$	$r = 0.421$ ; $p = 0.021$	$r = 0.525$ ; $p = 0.003$

## 4. ЧЕТВЪРТА ЗАДАЧА - Да се сравни точността на томографска квантификация на ЕМТ с КТ и с МРТ.

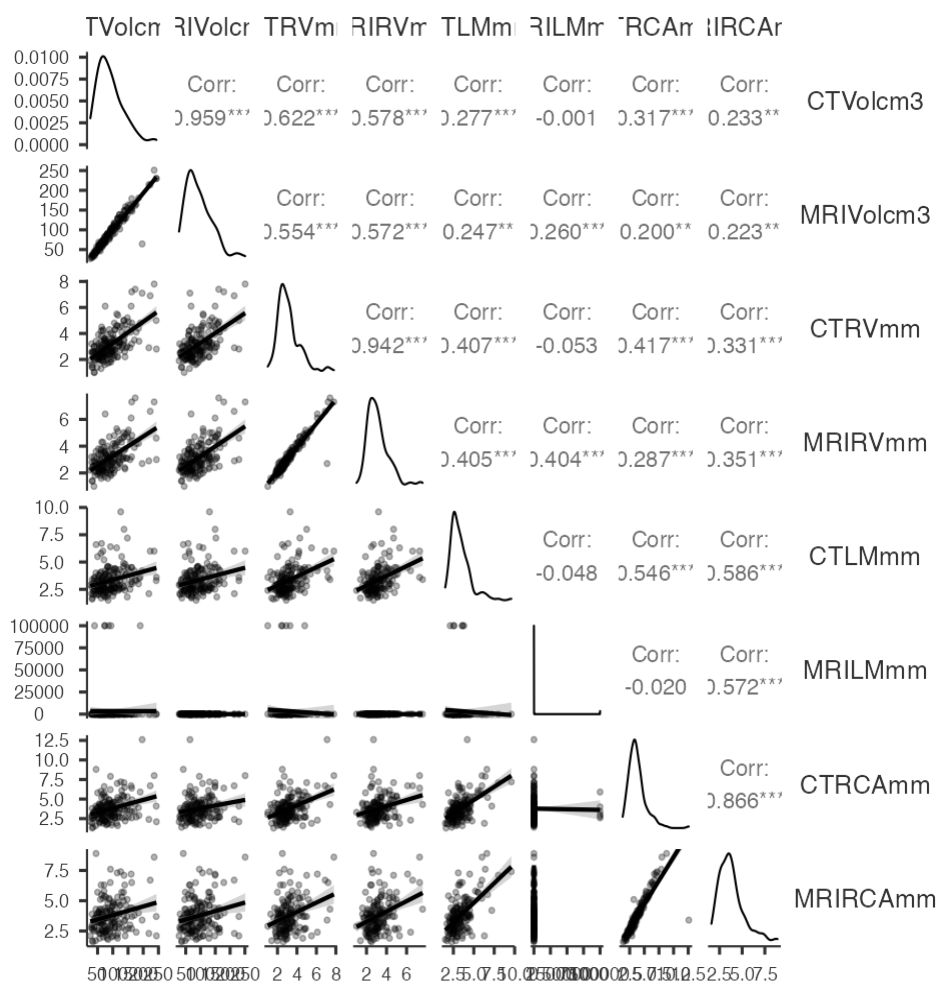
Обемът на ЕМТ на 181 лица е квантифицирана с КТ (EFVKT) и на 172 лица – с МРТ (EFVMPT). От изследваните с КТ 181 пациента 123 са пациенти с Т13Д и 58 здрави контроли, а с МРТ беше направено на 114 пациента с Т13Д и на 58 здрави контроли. Несъответствието в броя изследвани се дължи на прояви на клаустрофобия при престой в апарата за МРТ или отказ от участника от дадено изследване (фиг.13).



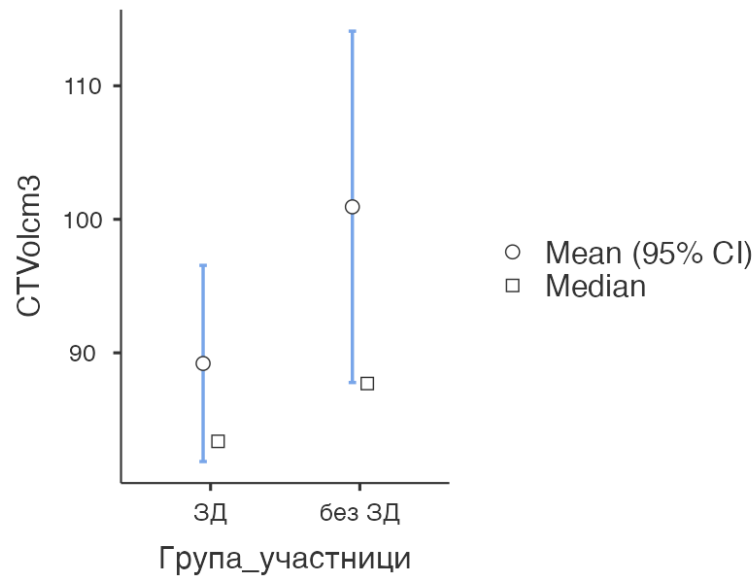
**Фиг. 13.** Брой направени КТ и ЯМР изследвания в двете групи на изследваните пациенти.

При сравнение на дебелината на епикардната мастна тъкан при всички пациенти измерен пред свободния ръб на дясна камера, се установи статистически силна корелация между  $CTRV/MRIRV$  ( $r = 0.942$ ;  $p = 0.0001$ ), при сравнение на дебелината на епикардната мастна тъкан около лявата обща коронарна артерия отново се установи отлична линейна корелация между двата метода  $CTLM/MRILM$  ( $r = 0.971$ ;  $p = 0.0001$ ) както и при сравнение на дебелината на ЕМТ около дясната коронарна артерия  $CTRCA/MRIRCA$  ( $r = 0.866$ ;  $p = 0.0001$ ) (табл.21).

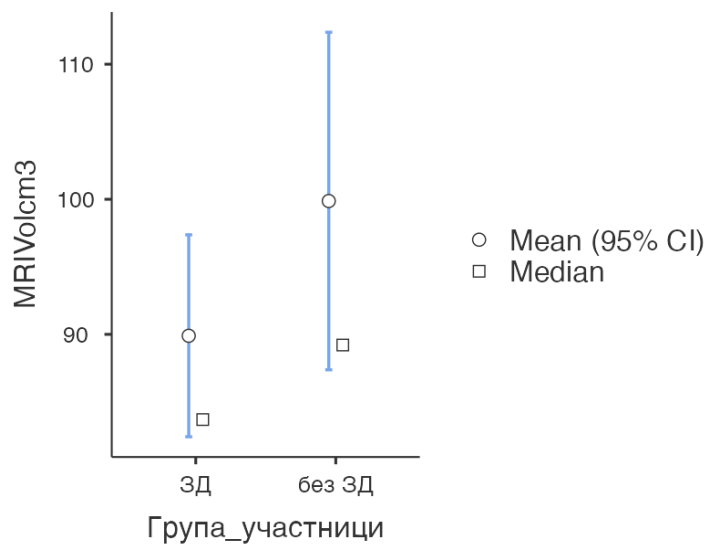
**Табл. 21.** Корелация на показателите за епикардната мастна тъкан на КТ и ЯМР



Средна аритметична стойност на EFVCT при пациентите с Т13Д е  $89.20 \pm 41.57 \text{cm}^3$ . Медианата за същата е  $83.37 \text{cm}^3$ . Изключително близка е стойността на EFV, количествено определена с МРТ – средната стойност е  $89.89 \pm 40.73 \text{cm}^3$ , медиана  $83.69 \text{cm}^3$ . При здравите пациенти средната аритметична стойност на EFVCT е  $100.93 \pm 51.13 \text{cm}^3$ . Медианата за същата е  $87.70 \text{cm}^3$ . Количествено определена ЕМТ с ЯМР – средната стойност е  $99.87 \pm 48.56 \text{cm}^3$ , медиана  $89.21 \text{cm}^3$ . При корелационен анализ по метода на Spearman между отделните измервания се установи отлична линейна корелация между EFVCT и EFVMRI ( $\rho=0.95$ ,  $p=0.0001$ ) (граф.7)(граф.8).



**Граф. 7.** Общият обем на епикардната мастна тъкан измерен с EFVCT в двете групи пациенти.

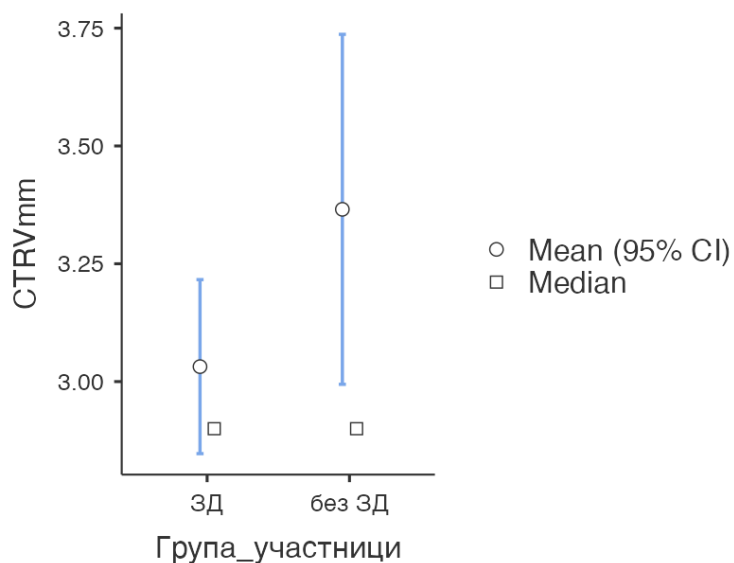


**Граф. 8.** Общият обем на епикардната мастна тъкан измерен с EFVMRI в двете групи пациенти.

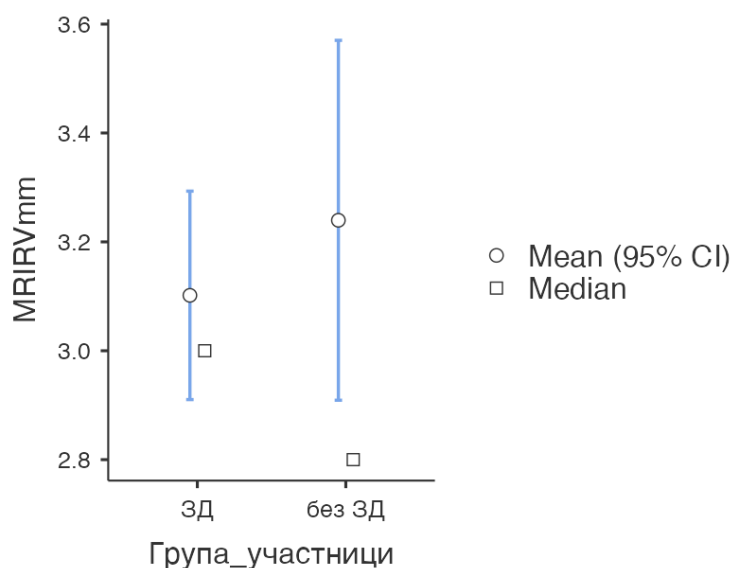
Освен общия обем на епикардната мастна тъкан в двете групи, проверихме дали се установява силна корелация между измерванията пред свободния ръб на дясна камера, около лявата обща коронарна и дясна коронарна артерия на КТ и ЯМР.

Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна тъкан при пациентите с Т1ЗД пред свободния ръб на дясна камера CTRV е  $3.03 \pm 1.04$  мм., медианата е 2.90 мм., при измерване с MRI RV средната аритметична стойност на

дебелината е  $3.10 \pm 1.00$  мм., медианата е 3.00 мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на CTRV е  $3.37 \pm 1.44$  мм. Медианата за същата е 2.90 мм. Планиметрично определена MRIRV – средната стойност е  $3.24 \pm 1.28$  мм., медиана 2.80 мм. При проведен корелационен анализ по Spearman се установи отлична линейна корелация между отделните измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с CTRV и MRIRV, Spearman's  $\rho=0.94$ ,  $p=0.0001$ . (граф.9), (граф.10)

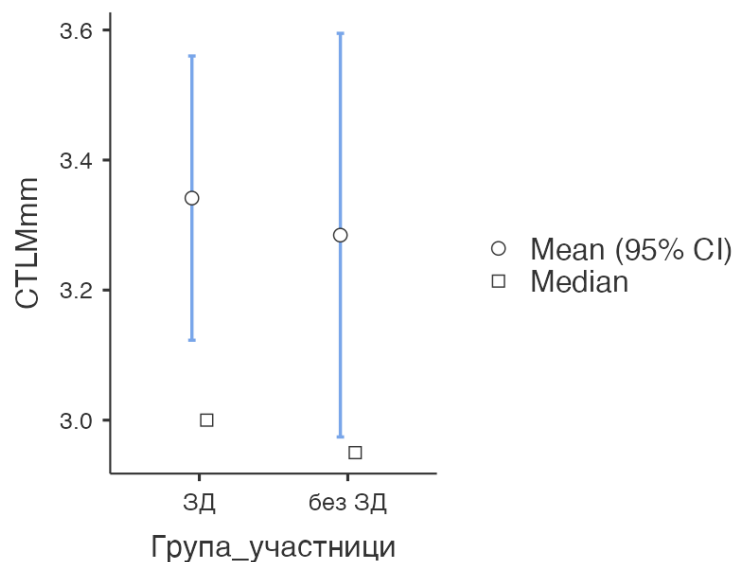


**Граф. 9.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с CTRV в двете групи пациенти.



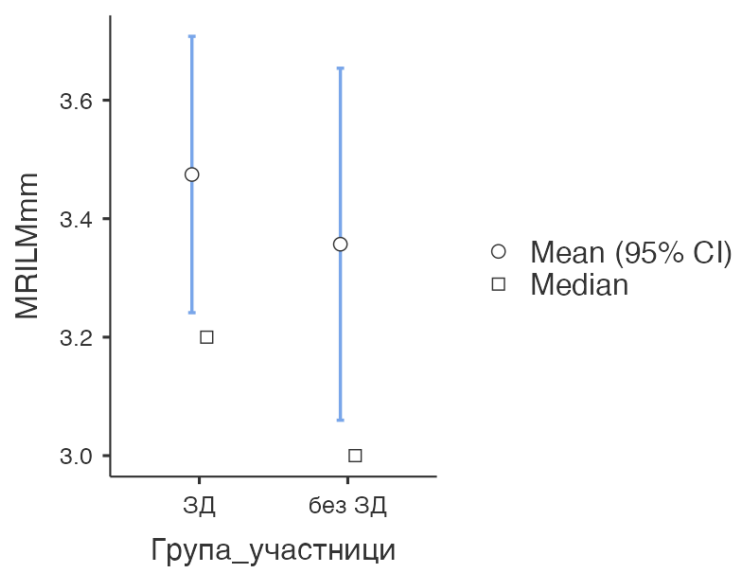
**Граф. 10.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан с MRIRV в двете групи пациенти.

Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна тъкан около лявата обща коронарна артерия при пациентите с Т13Д, измерена с КТ (СТLM) е  $3.03 \pm 1.04$  мм., медианата е 2.90 мм, при измерване с MRILM средната аритметична стойност на дебелината е  $3.10 \pm 1.00$  мм, медианата е 3.00 мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на СТLM е  $3.28 \pm 1.21$  мм. Медианата за същата е 2.90 мм. Планиметрично определена MRILM – средната стойност е  $3.36 \pm 1.15$  мм., медиана 3.00 мм. При направен корелационен анализ по метода на Spearman се установи отлична линейна корелация между дебелината на епикардната мастна тъкан на СТLM и с MRILM,  $\rho=0.97$ ,  $p=0.000$ .(граф.11)(граф.12)

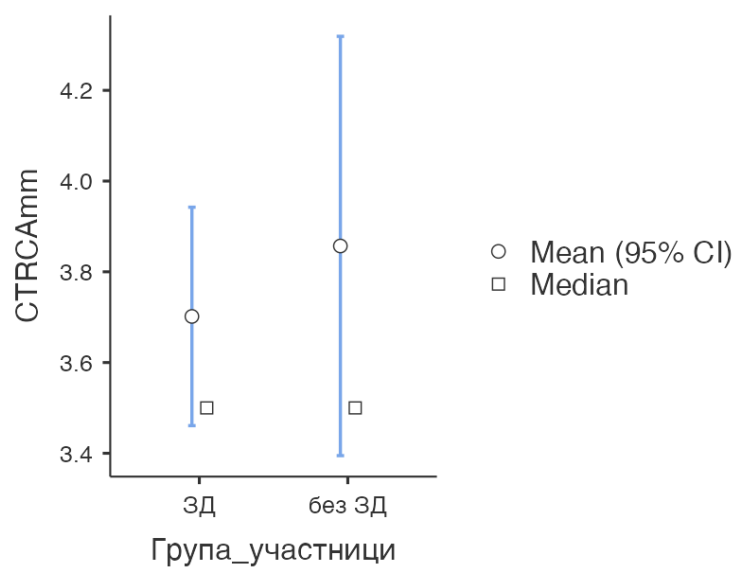


**Граф. 11.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около лява обща коронарна артерия с СТLM в двете групи пациенти.

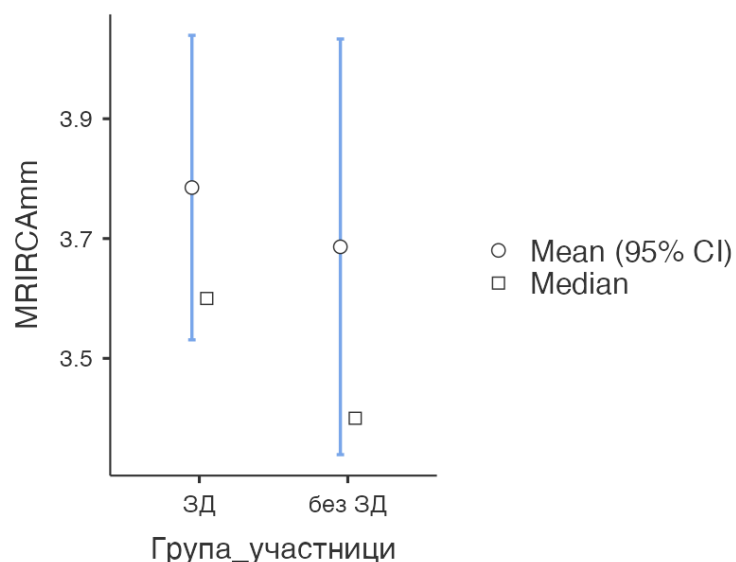
Средната аритметична стойност на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясната коронарна артерия при пациентите с Т13Д измерена с СТРСА е  $3.70 \pm 1.36$  мм., медианата е 3.50 мм., при измерване с MRIRCA средната аритметична стойност на дебелината е  $3.79 \pm 1.38$  мм., медианата е 3.60 мм. При здравите пациенти средната аритметична стойност на СТРСА е  $3.86 \pm 1.80$  мм. Медианата за същата е 3.50 мм. Планиметрично определена MRRCА – средната стойност е  $3.69 \pm 1.35$  мм., медиана 3.40 мм. При корелационен анализ по метода на Spearman се установи отлична линейна корелация между дебелината на епикардната мастна тъкан на СТРСА и с MRIRCA,  $\rho=0.87$ ,  $p=0.0001$ .(граф.13)(граф.14)



**Граф. 12.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около лява обща коронарна артерия с MRILM в двете групи пациенти.



**Граф. 13.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясна коронарна артерия с STRCSA в двете групи пациенти.



**Граф. 14.** Измервания на дебелината на епикардната мастна тъкан около дясна коронарна артерия с MRIRCA в двете групи пациенти.

След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли. Резултатите от измерванията са с висока степен на съответствие – съгласуваност между двата оценителя, видимо от (табл.22)

**Табл. 22.** Съответствие между измерванията на EMT от двамата рентгенолози.

	Mean rater 1	Mean rater 2	Chronbach alpha	Interclass correlation	p-level
CT EFV	91.51	89.78	.995	.990	0.0001
MRT EFV	91.39	90.97	.995	.990	0.0001
CT RV	3.13	3.12	1.00	.999	0.0001
MRI RV	3.14	3.14	1.00	.999	0.0001
CT LM	3.31	3.31	1.00	.999	0.0001
MRI LM	3.42	3.42	1.00	.999	0.0001
CTRCA	3.73	3.74	.999	.998	0.0001
MRIRCA	3.74	3.74	.999	.999	0.0001

В първите 2 колони са средните стойности от оценките на оценителите за всеки показател. Chronbach alpha- мери нивото на съгласуваност между отговорите. Рамката на Chronbach alpha е от 0 (липса на съгласие) до 1 (пълно съгласие). Ясно се вижда тук,



че има съответствие близо до 1, т.е. пълно такова. Всички съответствия са статистически значими. В таблицата се вижда и корелацията между отговорите, която също е близка до 1, т.е. показваща абсолютна една посока на оценка на отговорите на оценителите.

**5. ПЕТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има статистическа значима корелация между ЕМТ, измерена на КТ и ЯМР, с висцералната мастна тъкан на пациентите в двете изследвани групи.**

За сравнение и определяне на корелацията между епикардната мастна тъкан с висцералната мастна тъкан при двете кохорти използвахме корелационни анализ на Pearson и теста на Mann-Whitney, защото данните имат разпределение, не следващо нормалното разпределение на данните.(табл.23 и 24)

**Табл. 23. X: Mann-Whitney тест за разпределение на данните.**

CTVolcm <sup>3</sup>	Mann-Whitney U	3169	0.227
MRIVolcm <sup>3</sup>	Mann-Whitney U	2955	0.256
CTRVmm	Mann-Whitney U	3333	0.477
MRIRVmm	Mann-Whitney U	3297	0.977
CTLMmm	Mann-Whitney U	3450	0.722
MRILMmm	Mann-Whitney U	3093	0.490
CTRCamm	Mann-Whitney U	3558	0.978
MRIRCAmm	Mann-Whitney U	3091	0.486

**Табл. 24.** Описателна статистика на средните разлики в измервания между диабетици и контроли.

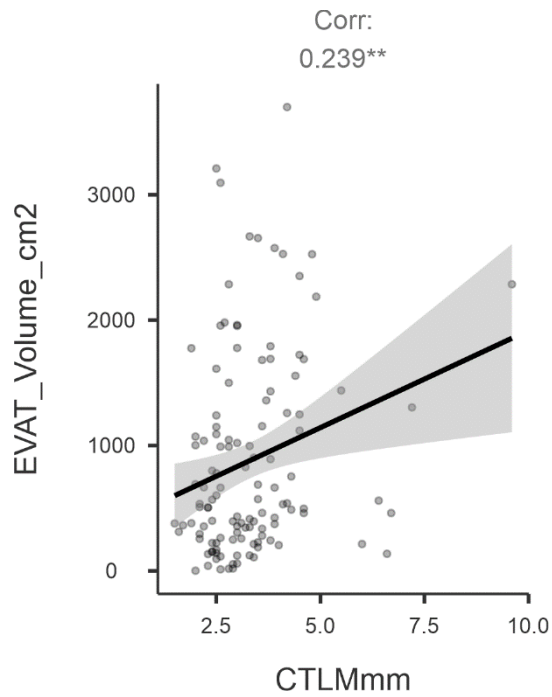
	Бр.		Mean/ ср.аритм	Median/ медиана	SD/ стнд.откл.	SE/ стнд.грешка
	диабетици					
CTVolcm <sup>3</sup>	диабетици	123	89.20	83.37	41.57	3.7482
	контроли	58	100.93	87.70	51.13	6.713
MRIVolcm <sup>3</sup>	диабетици	114	89.89	83.69	40.73	3.8148
	контроли	58	99.87	89.21	48.56	6.376
CTRVmm	диабетици	123	3.03	2.90	1.04	0.0942
	контроли	58	3.37	2.90	1.44	0.189
MRIRVmm	диабетици	114	3.10	3.00	1.04	0.0977
	контроли	58	3.24	2.80	1.28	0.169
CTLMmm	диабетици	123	3.34	3.00	1.24	0.1115
	контроли	58	3.28	2.95	1.21	0.158
MRILMmm	диабетици	114	3.47	3.20	1.27	0.1190
	контроли	58	3.36	3.00	1.15	0.152
CTRCAmm	диабетици	123	3.70	3.50	1.36	0.1228
	контроли	58	3.86	3.50	1.80	0.236
MRIRCAmm	диабетици	114	3.79	3.60	1.38	0.1297
	контроли	58	3.69	3.40	1.35	0.177

### 5.1. В ГРУПАТА НА ДИАБЕТИЦИТЕ:

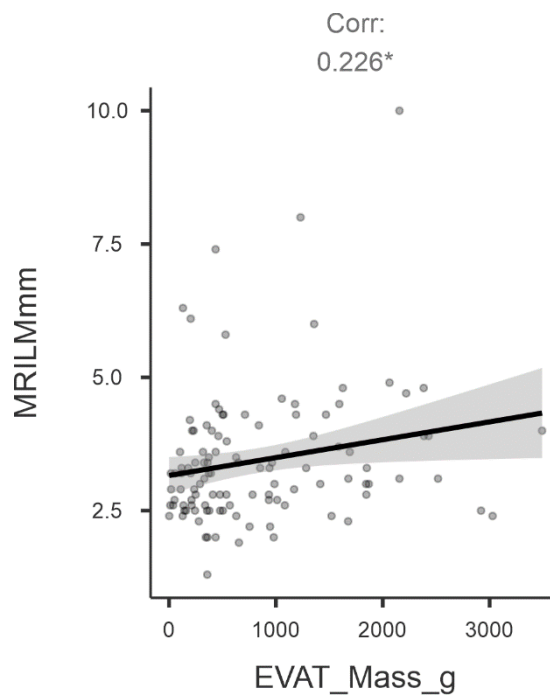
При пациентите с диабет тип 1 не се установи статистическа значима корелация с общия обем на епикардната мастна тъкан измерен на КТ и ЯМР, но се установи статистическа значима корелация между количеството на висцералната мастна тъкан с дебелината на ЕМТ около коронарните съдове. Висцералната мастна тъкан беше измерена в количество обем на квадратен см и като обща маса в грамове, посредством DEXA.

- Статистически анализ на висцералната мастна тъкан в см<sup>2</sup> и ЕМТ:

Умерена положителна корелация се установи между ЕМТ около лявата обща коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан EVAT Vol/ CTLM ( $r = 0.239$ ;  $p = 0.008$ ) (, EVAT Vol/ MRILM ( $r = 0.226$ ;  $p = 0.016$ ) (граф.15) (граф.16).



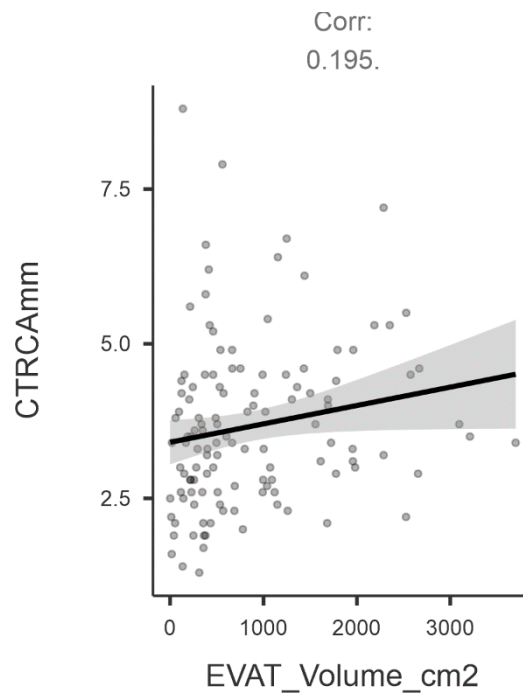
**Граф. 15.** Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ CTLM



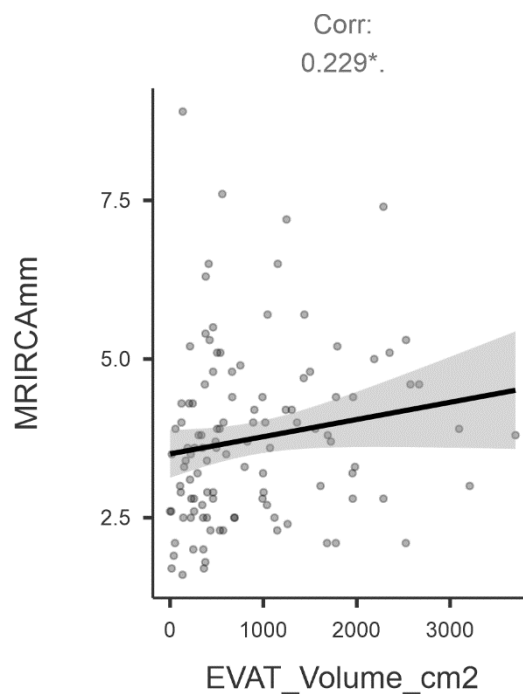
**Граф. 16.** Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Vol/ MRILM.

Статистически значима корелация се установи и между ЕМТ около дясна коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан, измерена на

DEXA, EVAT Vol/ CT RCA ( $r = 0.195$ ;  $p = 0.030$ ), EVAT Vol/ MRI RCA ( $r = 0.229$ ;  $p = 0.014$ ) (граф.17) (граф.18)



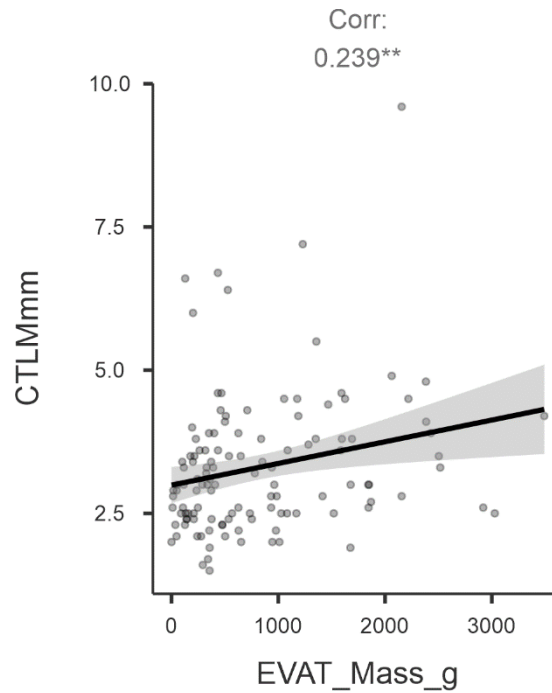
**Граф. 17.** Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ CT RCA.



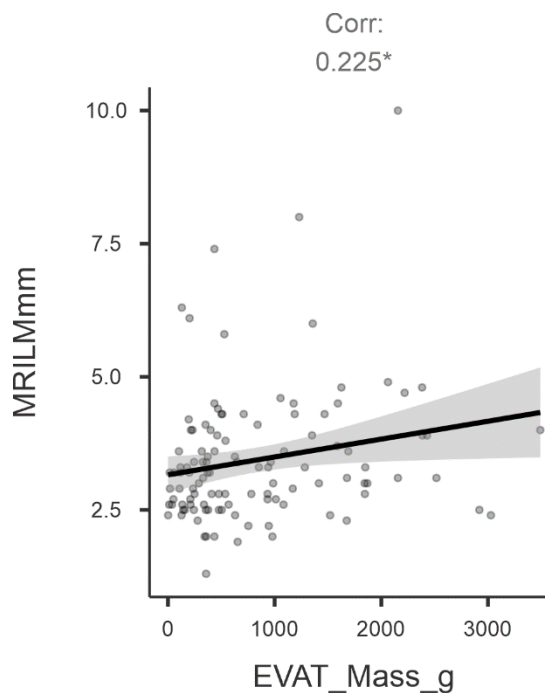
**Граф. 18.** Графично изображение на статистически значимата корелация между EVAT Vol/ MRI RCA

- Статистически анализ на висцералната мастна тъкан в грамове и ЕМТ:

Значима корелация се установи между ЕМТ около лявата обща коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан EVAT Mass/ CTLM ( $r = 0.239$ ;  $p = 0.008$ ), EVAT Mass/ MRILM ( $r = 0.225$ ;  $p = 0.016$ ) (граф.19) (граф.20).

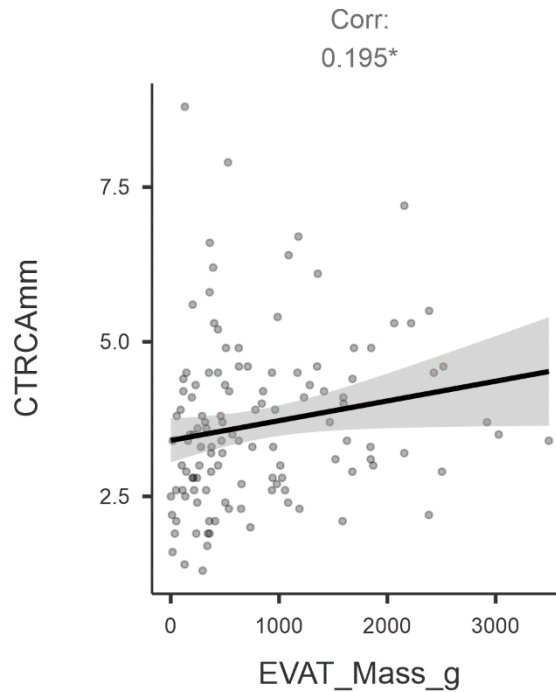


**Граф. 19.** Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ CTLM.

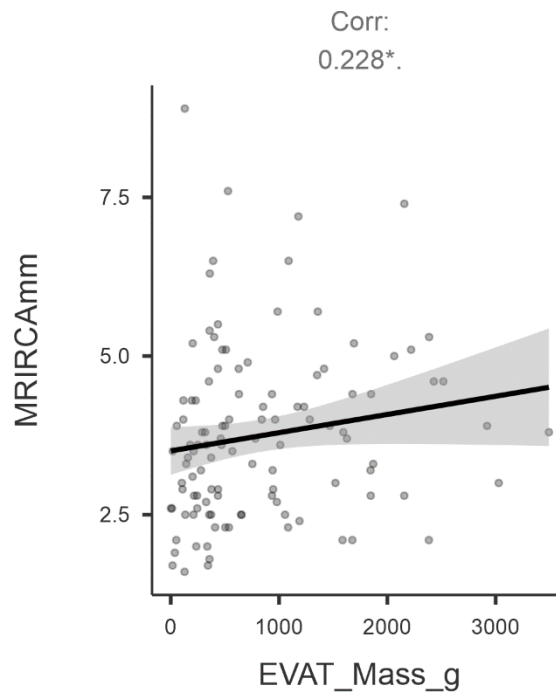


**Граф. 20.** Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ MRILM.

Статистически значима корелация се установи и между ЕМТ около дясна коронарна артерия, измерена на КТ и ЯМР и висцералната мастна тъкан, измерена на DEXA, EVAT Mass/ CT RCA ( $r = 0.195$ ;  $p = 0.031$ ), EVAT Mass/MRI RCA ( $r = 0.228$ ;  $p = 0.015$ ) (граф.21) (граф.22)



**Граф. 21.** Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ CT RCA.



**Граф. 22.** Графично изображение на статистическата корелация между EVAT Mass/ MRI RCA.

## 5.2. В ГРУПАТА НА ЗДРАВИТЕ ПАЦИЕНТИ.

В групата на здравите контроли не се установи статистически значима корелация между нито един от показателите на обема на епикардната мастна тъкан и висцералната мастна тъкан.

## 6. ШЕСТА ЗАДАЧА - Да се определи дали има значима корелация между обема на ЕМТ, измерен с КТ и ЯМР и давността на диабета.

Не се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан и давността на диабета при пациентите с Т13Д.

## 7. СЕДМА ЗАДАЧА - Да се определи наличието на връзка между обема и дебелината на ЕМТ с възрастта и пола на пациентите.

### 7.1. КОРЕЛАЦИЯ НА ЕМТ С ВЪЗРАСТТА НА ПАЦИЕНТИТЕ.

Статистически силна корелация се установи и между обема на ЕМТ измерен на КТ и ЯМР и възрастта на пациентите в групата на диабетичите ( $r = 0.406$ ;  $< 0.001$ ), докато в групата на контролите освен силна корелация между годините и обема на ЕМТ ( $r = 0.492$ ;  $< 0.001$ ) се установи и статистически силна корелация между възрастта на пациентите и дебелината на епикардната мастна тъкан, измерена пред дясна камера ( $r = 0.370$ ;  $p = 0.004$ ). (табл.25)

**Табл. 25.** Корелация между възрастта на пациентите в двете изследвани групи с ЕМТ.

Показатели	СТ Vol cm <sup>3</sup>	CTRV	MRI Vol cm <sup>3</sup>
Възраст диабетичи	$r = 0.406$ ; $< 0.001$	-	-
Възраст контроли	-	$r = 0.370$ ; $p = 0.004$	$r = 0.492$ ; $< 0.001$

### 7.2. КОРЕЛАЦИЯ НА ЕМТ С ПОЛА НА ПАЦИЕНТИТЕ

За сравнението по пол между диабетичите и здравите пациенти сме използвали Mann Whitney тест поради неправилното разпределение на данните. Използва ли сме

бисериална корелация, поради спецификата на асоциираните данни (асоциация между категорийни данни и числови данни).

### 7.2.1. В ГРУПАТА НА ДИАБЕТИЦИТЕ

**Табл. 26.** Mann- Whitney тест за разпределение на данните.

		<b>Statistic</b>	<b>p</b>		<b>Effect Size</b>
CTVolcm <sup>3</sup>	Mann-Whitney U	1179	< .001	Rank biserial correlation	0.3732
CTRVmm	Mann-Whitney U	1685	0.252	Rank biserial correlation	0.1196
CTLMmm	Mann-Whitney U	1686	0.253	Rank biserial correlation	0.1194
CTRCamm	Mann-Whitney U	1794	0.549	Rank biserial correlation	0.0627

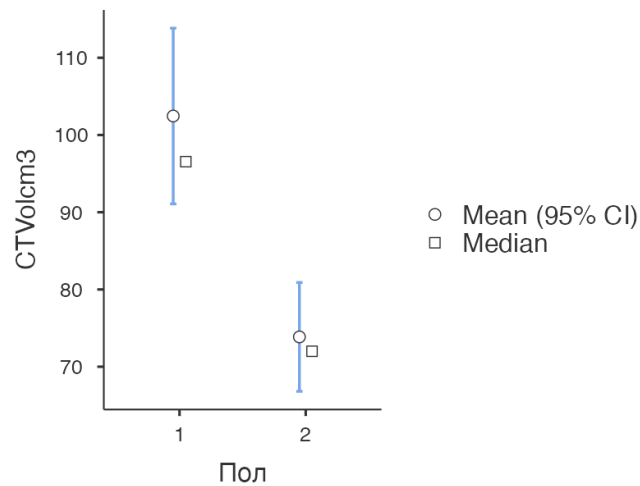
Интерпретацията ѝ е на основата от 0 до 1, като всичко над 0.3 е умерено и силно като корелация. При тази корелация няма изписване на нивото на значимост, защото тя обяснява размера на ефекта (effect size), който посочва всичко значимо и го превръща в проценти от 0 до 100 (табл.27).

**Табл. 27.** Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени

	<b>бр</b>	<b>Mean/ср.аритм.</b>	<b>Median/медиана</b>	<b>SD/стнд.откл.</b>	<b>SE/станд.грешка</b>
мъже	66	102.46	96.55	47.16	5.805
жени	57	73.9	72.00	27.1	3.60

В групата на диабетиците бяха изследвани 123 пациента, от които 66 мъже и 57 жени. Установи се, че обемът на ЕМТ е значително по-голям при мъжете  $102 \pm 47.16 \text{cm}^3$  с медиана  $47.16 \text{cm}^3$ . в сравнение от жените, при които обемът на ЕМТ е  $73.9 \pm 27.1 \text{cm}^3$ , с медиана  $72 \text{cm}^3$ .(граф.23)





**Граф. 23.** Графично изображение на обема на епикадрната мастна тъкан спрямо пол

### 7.2.2. ГРУПАТА НА ЗДРАВИТЕ ПАЦИЕНТИ.

Интерпретацията и тук е основана от 0 до 1, като всичко над 0.3 е умерено и силно като корелация (табл.28). От проведения сравнителен анализ при здравите пациенти се отчете сигнификантна зависимост между обема на епикадрната мастна тъкан и пола на пациентите.

**Табл. 28.** Mann-Whitney тест за разпределение на данните.

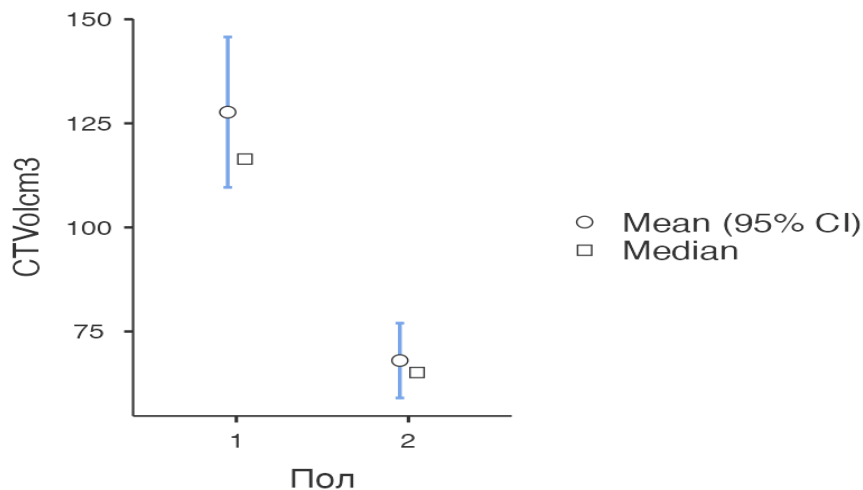
		Statistic	p		Effect Size
CTVolcm3	Mann-Whitney U	128	< .001	Rank biserial correlation	0.692
CTRVmm	Mann-Whitney U	281	0.034	Rank biserial correlation	0.326
CTLMmm	Mann-Whitney U	269	0.022	Rank biserial correlation	0.353
CTRCamm	Mann-Whitney U	311	0.102	Rank biserial correlation	0.252

В тази група бяха изследвани 58 пациента, от които 32 мъже и 26 жени. Обемът на ЕМТ беше измерен с КТ, както и дебелината на ЕМТ пред дясна камера, около лявата обща и дясната коронарна артерия. При всички измервания на ЕМТ се установи, че при мъжете тя е по-голяма.

**Табл. 29.** Описателна статистика на средните стойности измерени между мъже и жени

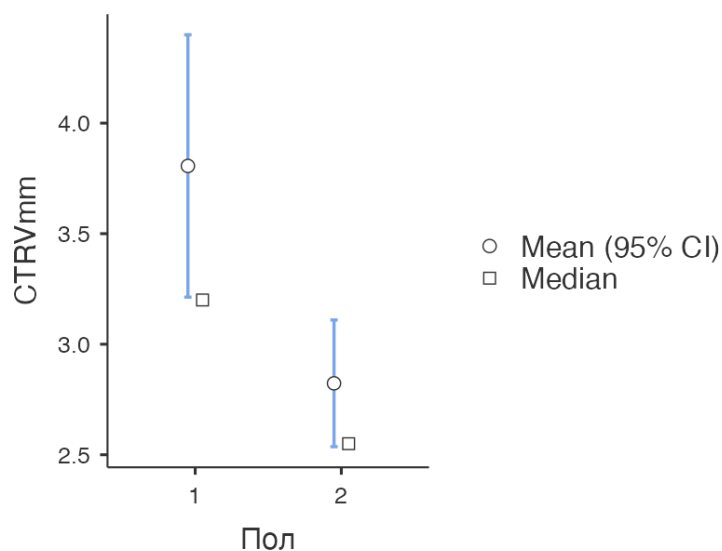
		бр	Mean/ ср.аритм.	Median/ медиана	SD/ стнд.откл.	SE/ станд.грешка
CTVolcm <sup>3</sup>	мъже	32	127.68	116.41	52.13	9.216
	жени	26	68.01	65.14	23.378	4.585
CTRVmm	мъже	32	3.81	3.20	1.71	0.303
	жени	26	2.82	2.55	0.746	0.146
CTLMmm	мъже	32	3.58	3.30	1.34	0.237
	жени	26	2.92	2.70	0.917	0.180
CTRCAmm	мъже	32	4.27	3.65	2.22	0.393
	жени	26	3.35	3.30	0.863	0.169

При мъжете обемът на епикардната мастна тъкан е приблизително да пъти по-голям от този на жените. EFVCTVol cm<sup>3</sup> при мъжете е  $127.68 \pm 52.13 \text{ cm}^3$ , като медианата е  $116.41 \text{ cm}^3$ , докато при жените EFVCTVol cm<sup>3</sup> е  $68.01 \pm 23.37 \text{ cm}^3$ , а медианата е  $65.14 \text{ cm}^3$  (граф.24)



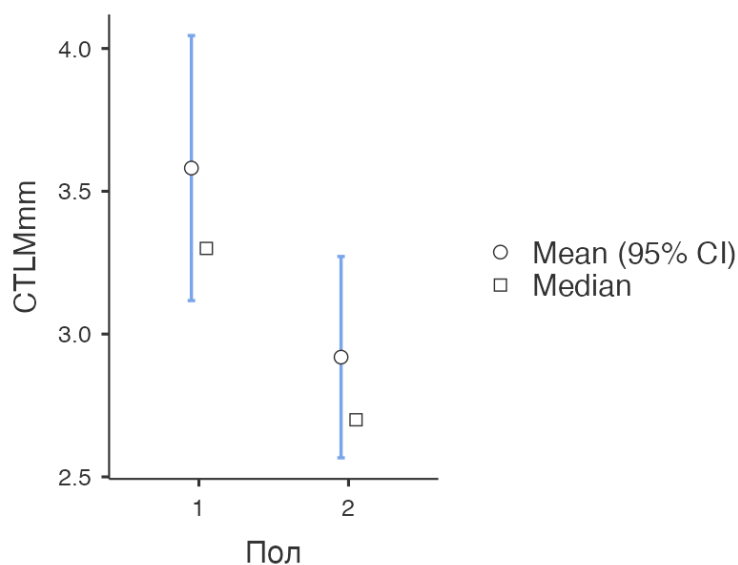
**Граф. 24.** Графично изображение на обема на епикардната мастна тъкан спрямо пол.

При мъжете дебелината на епикардната мастна тъкан измерена пред дясна камера с КТ е  $3.81 \pm 1.34 \text{ mm}$ , като медианата е  $3.20 \text{ mm}$ , докато при жените CTRV е  $2.82 \pm 0.74 \text{ mm}$  с медиана  $2.55 \text{ mm}$ . (граф. 25).



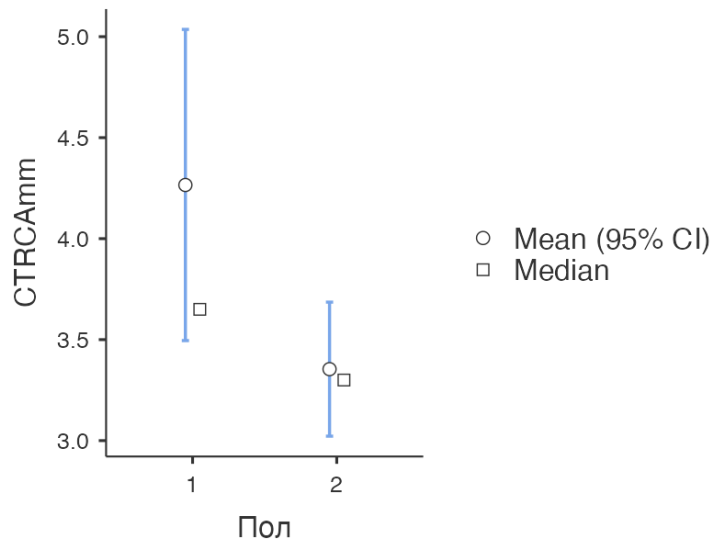
**Граф. 25.** Графично изображение на дебелината на ЕМТ пред дясна камера спрямо пола

Дебелината на епикардната мастна тъкан около общата лява коронарна артерия, измерена на КТ при мъжете е  $3.58 \pm 1.34$  мм. с медиана 3.30 мм., докато при жените резултата е  $2.92 \pm 0.91$  мм с медиана 2.70 мм.(граф.26)



**Граф. 26.** Графично изображение на дебелината на ЕМТ около лява обща коронарна артерия спрямо пола.

При мъжете дебелината на епикардната мастна тъкан около дясната коронарна артерия, измерена с КТ е  $4.27 \pm 2.22$  мм. с медиана 3.65 мм, а при жените измерена с КТ е  $3.35 \pm 0.86$  мм, с медиана 3.30 мм.(граф.27).



**Граф. 27.** Графично изображение на дебелината на ЕМТ около дясната коронарна аретрия, измерена на КТ спрямо двата пола.

От направените изследвания и получените резултати утановихме, че обемът на епикардната мастна тъкан е с 86.7% по-голям при мъжете в сравнение с жените в двете изследвани групи. Друга важен извод, до който стигнахме, е че дебелината на епикардната мастна тъкан е най-голяма около дясната коронарна артерия при двете групи пациенти в сравнение с тази около лявата обща коронарна артерия и дебелината на ЕМТ пред дясна камера.

## VII. ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване е първото, което оценява количеството на епикардната мастна тъкан едновременно с КТ и ЯМР и изследва корелацията с други маркери за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с Т13Д с над 15 годишна давност.

Епикардната мастна тъкан е биологично активна притежаваща редица ендокринни и паракринни функции (Talman и съавт., 2014) Анатомично е разположена между миокарда и висцералния перикадрен лист, като се кръвоснабдява от коронарните артерии (Sacks & Fain, 2007). Локализацията ѝ позволява лесно да бъде измерена количествено с различни образни методи като ехокардиография, КТ и ЯМР.

През годините са използвани няколко метода за изобразяване на епикадрната мастна тъкан. От 2003 г. измерването на дебелината на ЕМТ пред дясна камера е използвана като индикатор за тежестта на сърдечното затлъстяване (Iacobellis, Assael, и съавт., 2003; Iacobellis, Ribaud, и съавт., 2003; Jeong и съавт., 2007). В Няколко изследвания са прилагани компютърна томография за количествено определяне на епикадрната мастна тъкан (Abbara и съавт., 2006; Taguchi, 2001; Wheeler и съавт., 2005). Abbara S и съавт. използват 16-срезов МДКТ за изследване на 59 пациента, като измерват 32 различни епикадрни локации на сърцето във всеки пациент (Abbara и съавт., 2006)

Нашето проучване достоверно потвърждава отличната възможност за квантификация на епикардната мастна тъкан с КТ и ЯМР. След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли – това е в съответствие с докладваното от колектива на Svanteson et al. 2019 при тяхното проучване сред асимптоматични пациенти с дългогодишен Т13Д (Svanteson и съавт., 2019). Липсата на значима разлика може да се интерпретира като израз на различно състояние на ЕМТ, което подлежи на частична обратна регулация от паракринни сигнали, произлизащи от самия миокард (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). Според състоянието на ЕМТ са описани противоположни ефекти върху коронарните артерии и миокарда (Antonopoulos & Antoniadis, 2017). Според резултатите от статистическия анализ, измерванията на EFV с КТ и МРТ се корелират отлично, което ги определя като равностойни за точно и възпроизводимо количествено определяне на епикардния обем. Нашите резултати не откриват статистически значима разлика в обема на ЕМТ при пациенти с дългосрочен Т13Д и здрави контроли.

В съответствие с предишни проучвания като Gorter и съавт. ние потвърждаваме, че количественото определяне на ЕМТ чрез КТ е възпроизводимо (Gorter, van Lindert, и съавт., 2008). Трябва да се отбележи, че количествените измервания на ЕМТ не изискват допълнително излагане на йонизиращо лъчение, тъй като сегментирането и измерването на дебелината на ЕМТ става от получените скенирани образи придобити за клиничната практика по други кардиологични показания. Квантификацията е възможна и при рутинни томографски изследвания на торакс без ЕКГ- синхронизация, но за сметка на загуба на прецизност - намесва се известна степен на субективизъм при сегментирането поради двигателни артефакти. Сегментирането е трудоемък процес, застъпен предимно в сферата на научните разработки. Често обект на сегментационна квантификация са различните видове мастна тъкан, поради тяхната корелация с повишен сърдечно-съдов риск. Сегментирането има потенциала да доставя прецизни, подробни и възпроизводими данни, като употребата на гъвкав софтуер с отворен код позволява по-широко приложение на този способ. Представеният от нашия колектив алгоритъм за сегментиране лесно може да бъде адаптиран за приложение при различни видове тъкани в услуга на нови научни проучвания.

Mahabadi и съавт. в тяхно проучване установяват, че увеличената ЕМТ е свързана със ЗД при 4093 пациента. Освен това те съобщават, че ЕМТ е пряко свързана с наличието на сърдечно-съдови рискови фактори при лица без анамнеза за ИБС и остър миокарден инфаркт (Mahabadi и съавт., 2009). Konishi и съавт. доказват положителна корелация между обема на перикардната мастна тъкан и маркерите на ЗД при пациенти със съмнение за КАБ при 171 пациента (Konishi и съавт., 2010). Wang и съавт. съобщават, че ЕМТ е по-голяма при 49 пациенти с диабет в сравнение със 78 недиабетни контроли (С.-Р. Wang и съавт., 2009b). В нашето проучване установихме, че няма значителна разлика в количеството на ЕМТ в двете групи изследвани пациенти. Медианата на ЕМТ при пациенти с Т1ЗД е  $83.37\text{cm}^3$ , а при недиабетните пациенти е  $87\text{cm}^3$ . Разминаването между резултатите на Wang И съавт. и нашия колектив може да се дължи на по-различен подбор на пациентите и контролите, различна давност на заболяването, както и демографски фактори. В популация от 402 пациенти ЕМТ е по-висока при мъже с артериална хипертония, хиперхолестеролемия и пушачи, но не и при пациенти със ЗД (Rajani и съавт., 2013). Iacobellis и съавт. (Iacobellis & Leonetti, 2005) установяват връзка между ЕМТ и нарушената инсулинова резистентност, както и с глюкозата на гладно, а Gorter и съавт.

(Gorter, van Lindert, и съавт., 2008) съобщават за значителна корелация между ЕМТ и метаболитния синдром, подчертавайки тясна връзка между системното заболяване с висцералната мастна тъкан и нейната метаболитна активност. Йоргун и сътр. съобщават, че най-силните независими променливи свързани с дебелината на ЕМТ са метаболитен синдром, ИТМ и възрастта. Освен това те установяват, че нивата на серумните триглицериди не са свързани с увеличената дебелина на ЕМТ (Yorgun и съавт., 2013). Подобни на тези находки са нашите резултати за висцералната мастна тъкан и обиколката на талията на пациентите, като част от метаболитния синдром. От липидния профил на пациентите се установи, че има силна зависимост между дебелината на ЕМТ и LDL-холестерол. Предишни проучвания показват наличието на широка корелация между ЕМТ и триглицеридите (С.-Р. Wang и съавт., 2009b). Dong и съавт. установяват много слаба корелация между двете променливи (Dong и съавт., 2013). Освен това, Mookadam et al. (Goel и съавт., 2010) не откриват връзка между триглицеридите и дебелината на ЕАТ при ехокардиография, както и Hell и съавт. (Ginsberg, 1998; Hell, Ding, и съавт., 2016).

Понастоящем няма консенсус за нормалния диапазон на ЕМТ (Sarin и съавт., 2008; Shmilovich и съавт., 2011). Съобщава се, че ЕМТ е положително свързана с множество сърдечно-съдови рискови фактори и има значителна връзка с метаболитния синдром при пациенти с ЕМТ >100 mL (Iacobellis, Ribaudo, и съавт., 2003; Jang и съавт., 2015; Lehman и съавт., 2010; Sarin и съавт., 2008). Gianluca Milanese и съавт. при пациенти изследвани със сърдечна КТ ангиография отчитат медиана на ЕМТ от 82,62 см<sup>3</sup> при недиабетици и от 112,87 см<sup>3</sup> при диабетици. Пациентите с диабет са значително над прага от 100 см<sup>3</sup> на ЕМТ, докато пациентите без диабет са предимно под (Milanese и съавт., 2019). В нашето проучване здравите контроли са с медиана на ЕМТ 87.70 см<sup>3</sup>, а пациентите с Т13Д са с медиана на ЕМТ 83.37 см<sup>3</sup>. Възможно е това да се дължи на по-слаб индивидуален контрол върху хранителните навици при контролите.

Ехокардиографията до този момент е приета като златен стандарт за изследване и оценка на сърцето, епикардната мастна тъкан, клапния апарат. Методът е лесен, евтин, нейонизиращ и позволява изследването да бъде извършено до леглото на пациента. Недостатъкът на този вид изследване е, че с него не може да се измери общото количество на епикардната мастна тъкан, а единствено дебелината ѝ в определена точка (Jeong и съавт., 2007). Освен това изследването е динамично и изисква високо ниво на опитност на лекаря диагностик.

Системни проучвания за ЕМТ като нов маркер за сърдечно-съдов риск се появиха едва през последното десетилетие. През 2001 г. Taguchi и съавт. доказаха, че при мъже японци ЕМТ, измерена с безконтрастна КТ, показва по-силна връзка с наличието на КАБ в сравнение с други мастни депа или може да се приеме като сърдечно-съдов фактор при прогнозиране на КАБ и неговата тежест (Taguchi, 2001). Нашите резултати са еднопосочни с оглед на връзката между ЕМТ и обиколката на талията, която е доказан рисков фактор за КАБ.

Няколко проучвания са публикувани с помощта на полуавтоматизирана техника за измерване количеството на епикардната мастна тъкан с КТ (Alexopoulos и съавт., 2010; Gorter, de Vos, и съавт., 2008). Средният обем на ЕМТ установен в група изследвания варира от  $68 \pm 34$ мл. до  $124 \pm 50$ мл. (J. Ding, Kritchevsky, Hsu, и съавт., 2008; Mahabadi и съавт., 2009) В проучване включващо пациенти от групата на Framingham, средния обем на ЕМТ е  $110 \pm 41$ мл при жени и  $137 \pm 53$ мл. при мъже (Rosito и съавт., 2008). През 2011г Shmoilovich и съавт. публикуват проучване, което има за цел да определи горната граница на нормалния обем на ЕМТ чрез КТ изследване в популация пациенти с нисък сърдечно-съдов риск. В тази група от 255 пациенти, 95-ият перцентил на ЕМТ обема, индексирани спрямо телесната повърхност е  $68.1$ мл/м<sup>2</sup>. (Shmoilovich и съавт., 2011). В друго проучване Louise Hindsø и съавт. изследват сърцата на 132 пациента след аутопсия с постмортална 64 срезова КТ. Средния обем на ЕМТ бил  $73$ мл при мъжете и  $64.8$ мл при жените, което представлява около  $20.4 \pm 10.2\%$  и  $21.9 \pm 9.5\%$  от общия обем на сърцето (Hindsø и съавт., 2017). В нашето проучване обемът на ЕМТ при 123 пациенти с Т13Д, измерен на КТ е  $89.20 \pm 41.57$ мл, а на ЯМР е  $89.89 \pm 40.73$ мл, докато при здравите пациенти обемът на ЕМТ, измерен с КТ е  $100.93 \pm 51.13$ мл, а измерен с ЯМР е  $99.87 \pm 48$ мл. Разминаването в средните обеми ЕМТ на здравите участници във външните проучвания и нашите пациенти с Т13Д е логично очаквана. Фактът, че здравите контроли в нашата кохорта имат по-високи средни стойности на ЕМТ едновременно от пациентите с Т13Д и чуждите здрави участници, е парадоксален, но потенциално обясним с демографски и социални фактори, както и потенциално с целенасочения подбор на контроли, които съответстват по телосложение на диабетиците. Необходими са допълнителни и по-широки проучвания.

В нашето проучване се установи статистически значима корелация между обема на епикардната мастна тъкан измерен с КТ с възрастта и пола на пациентите от двете изследвани групи. Обема на ЕМТ при мъжете е почти два пъти по-голям от този на



жените. Също така при двата пола се установи, че дебелината на епикардната мастна тъкан е най-голяма около дясната коронарна артерия при двата пола, последвана от дебелината на ЕМТ около лявата обща коронарна артерия и най-малка е около свободната стена на дясна камера. Abbaga и съавт. откриват значителна разлика в дебелината и разпределението на епикардната мастна тъкан спрямо пола и възрастта. Те установяват, че общото съдържание на епикардната мастна тъкан при пациентите над 65 годишна възраст е средно с 22% по-високо в сравнение с пациентите под 65г. Тези данни показват значителна статистическа значимост, като количеството на ЕМТ пред дясна камера на тези пациенти е увеличена с 36%, а пред латералната стена на лява камера с 38%. (Abbaga и съавт., 2006).

Централното затлъстяване или увеличеното количество на висцералната мастна тъкан корелира силно с развитието на метаболитен синдром и коронарна артериална болест (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2002). Има различни начини за оценка на обема и количеството на висцералната мастна тъкан, включително и ЕМТ, която е вид ВМТ (Ahn и съавт., 2008). През последните години има няколко проучвания, които извършват измерването на ЕМТ чрез ехографско изследване, като лесен и надежден индикатор (Iacobellis, Ribaudo, и съавт., 2003). В нашето проучване измерихме количеството на ЕМТ чрез КТ и ЯМР, като по този начин освен дебелината, измерихме и общия обем на епикардната мастна тъкан, което ни даде по-точна оценка за определяне на съдречно-съдовия риск. Широко известно е, че дебелината на ЕМТ, измерена с ехокардиография, има добра корелация с висцералната мастна тъкан на корема, измерена с КТ и ЯМР (Pierdomenico и съавт., 2013). В нашето проучване обемът и количеството на висцералната мастна тъкан беше измерено с DEXA на цяло тяло, като зоната на измерване на висцералната мастна тъкан се локализира между горния ръб на втория лумбален прешлен и долния ръб на четвъртия лумбален прешлен. Park и съавт. правят проучване за връзката между ЕМТ и ВМІ, включващо 643 пациента (302 мъже, 341 жени; възраст  $59 \pm 11$  г.), като пациентите са разделени в две групи ВМІ  $<27$  и ВМІ  $>27$ . При тях се установява, че дебелина на ЕМТ измерена пред дясна камера с ЕхоКГ е по-голяма при пациенти с ВМІ  $<27$  (Park и съавт., 2010). Нашето проучване демонстрира, че при мъжете с Т13Д се наблюдава значителна корелация между EFV и ВМІ в групата с ВМІ 25-30 – резултатът е очакван

и съвпада със докладваните находки на колективите на Mohammadzadeh et al. 2018 и Kim et al. 2012. При затлъстелите пациенти диабетици с BMI >30 също се демонстрира зависимост между ЕМТ с BMI и с общия холестерол въпреки относително малкия брой пациенти в тази подгрупа. При жените с Т13Д само в групата на BMI 25-30 се установи статистическа зависимост между EFV и BMI, но за сметка на това във всички групи на BMI при жените диабетици се установи значителна статистическа зависимост между EFV и нивата на HDL и LDL-холестерола. При контролите се открива корелация между EFV и BMI само в групата на мъжете в диапазона с BMI 25-30 и BMI >30, но при всички контроли се установяват значими корелации между EFV и LDL-/ общ холестерол. Намерената асоциация между EFV и нивата на холестерол е аналогична на резултатите на Manno et al., публикувани през 2019 г., което потвърждава връзката между повишение на EFV и по-високите нива на LDL-холестерола.

ЕМТ се счита за депо на висцералните мазнини и по този начин се предполага, че дебелината му корелира с BMI, като мярка за затлъстяване. Въпреки това, връзката между ЕМТ и BMI е непоследователна в предишни проучвания, както някои изследвания съобщават за умерени до силни асоциации, докато други показват или слаба, или незначителна връзка. В допълнение, за разлика от други висцерални мастни депа, размерът на ЕМТ адипоцитите не е свързан с BMI. В мета-анализ, обсъждащ връзката между ЕМТ и мерките на затлъстяване, се установява умерена връзка между ЕМТ и BMI, което потвърдихме и ние в групите с BMI 25-30 и BMI > 30 при мъжете.

Увеличения индекс на телесна маса и разпределението на мастната тъкан, особено това на висцералната мастна тъкан е рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания и КАБ (Kazlauskaitė и съавт., 2010). Увеличената обиколка на талията е признак на затлъстяване и е признат като важен рисков фактор за развитието на метаболитен синдром (Rexrode и съавт., 2001; Visscher и съавт., 2001). Обиколката на талията е бърз и евтин метод за оценка на висцералната мастна тъкан (Shetty и съавт., 2012), освен това връзката между обиколката на талията, ЕМТ и субклиничното възпаление е доказано. Akbas и съавт. в тяхно проучване доказват корелацията между увеличената обиколка на талията и ЕМТ. В нашето проучване разделихме двете кохорти пациенти на две подгрупи, такива с нормална и с увеличена обиколка на талията. Резултатите, които получихме доказват умерена корелация между ЕМТ и нормалната обиколка при пациентите с Т13Д и статистически силна корелация между обема на ЕМТ

и увеличената обиколка на талията в двете групи пациенти, както и статистически силна корелация между увеличената обиколка на талията и дебелината на епикардната мастна тъкан пред дясна камера. В тази връзка рисковите фактори като затлъстяване, липсата на физическа активност и тютюнопушене са свързани с хронично нискостепенно възпаление и увеличен сърдечно-съдов риск (Akbas и съавт., 2014).

Връзката между сърдечната недостатъчност и затлъстяването отдавна е призната (Abel и съавт., 2008). Затлъстяването е независим рисков фактор за възникване на СН, особено при HFpEF. Но някои проучвания показват, че пациентите със сърдечна недостатъчност с по-висок индекс на телесна маса и обиколка на талията имат по-добра прогноза от пациентите, които са слаби. Това явление е определено като „парадокс на затлъстяването“ (Carbone и съавт., 2017; Lavié и съавт., 2016). Въпреки че подробният механизъм зад това несъответствие не е ясен, може да е замесено възпаление (Karason & Jamaly, 2020). В нашето проучване пациентите от двете изследвани групи са без анамнеза за прекаран сърдечно-съдов инцидент и без сърдечна недостатъчност. Широко прието е, че затлъстяването може да стимулира системно възпаление (Berg & Scherer, 2005; Ghigliotti и съавт., 2014). При затлъстяване висцералната мастна тъкан, както и епикардната и перикардната мазнина, засилват експресията на различни провъзпалителни цитокини, включително TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1, докато намалява експресията на противовъзпалителни цитокини, като IL-10 и адипонектин (Jahng и съавт., 2016). В нашето проучване установихме корелация между IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  с епикардната мастна тъкан около коронарните съдове и пред дясна камера, което съответства на описаните в литературата.

Провъзпалителните адипоцитокени и липидите, секретирани от епикардната мастна тъкан, могат да повлияят на кардиомиоцитите и извънклетъчния матрикс по паракринен начин (Patel и съавт., 2017). Така епикардната мастна тъкан може да медира влиянието на системното възпаление върху съседния миокард (Packer, 2018). Това може частично да обясни сърдечното възпаление при хора със затлъстяване. От друга страна, при пациенти със СН, увредените кардиомиоцити могат да отделят провъзпалителни цитокини, като IL-6 и TNF- $\alpha$ , които могат да предизвикат липолиза на епикардната мастна тъкан, което води до сърдечна кахексия и влошаване на резултата (Oikonomou & Antoniadis, 2019).

## VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според резултатите от статистическия анализ, се установява отлична корелация между измерванията на ЕМТ с КТ и МРТ – следователно и двата образни метода имат капацитета за точно и възпроизводимо количествено определяне на епикардния обем. Сегментирането е трудоемък процес, застъпен предимно в сферата на научните разработки. Обект на сегментационна квантификация най-често са различните видове мастна тъкан, поради тяхната корелация с повишен сърдечно-съдов риск. Сегментирането има потенциала да доставя прецизни, подробни и възпроизводими данни, като употребата на гъвкав софтуер с отворен код позволява по-широко приложение на този способ. Представеният от нашия колектив алгоритъм за сегментиране лесно може да бъде адаптиран за приложение при различни видове тъкани в услуга на нови научни проучвания.

От резултатите в нашето проучване достигнахме до заключението, че измерването на ЕМТ може да послужи като потенциален диагностичен инструмент за стратификация на сърдечносъдовия риск, както при пациенти със ЗДТ1, така и при здрави пациенти.

В бъдеще са необходими повече проспективни проучвания за количественото и качествено измерване на епикардната мастна тъкан и оценката ѝ като нов биомаркер за развитие на КАБ и сърдечносъдови заболявания, която да е приложима в диагностичната практика и да има предиктивна стойност.

## IX. ИЗВОДИ

1. Установи се сигнификантна корелация между двата образни метода (КТ и ЯМР) за измерване на количеството ЕМТ. След обработката на данните не откриваме съществена разлика в медианата на стойностите на EFV при диабетици и контроли. Изготви се алгоритъм за полуавтоматично и ръчно сегментиране.
2. Установи се статистически силна корелация между обиколката на талията и количеството на ЕМТ в двете групи изследвани пациенти.
3. Установи се статистически силна корелация между количеството на ЕМТ и изследваните цитокини (IL-6, IL-1, TNF) в групата на диабетиците. При здравите пациенти не се установи статистически значима корелация.
4. Установи се статистически силна корелация между увеличената висцерална мастна тъкан и перикоронарната мастна тъкан при пациентите с Т13Д. Не се установи корелация при здравите контроли.
5. Не се установи корелация между обема на ЕМТ и давността на диабета.
6. Установи се статистическа значима корелация между количеството на ЕМТ, ВМІ и липидния профил в двете изследвани групи.
8. Увеличеното количество ЕМТ може да се приеме като рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания, както при диабетици, така и при здрави пациенти.

## **X. ПРИНОСИ**

1. За първи път в България се проведе изследване за оценка на ЕМТ, като рисков фактор за развитие на сърдечно-съдов и метаболитен риск.
2. За първи път в България се проведе изследване за оценка на ЕМТ при пациенти с Т13Д с над 15-годишна давност и с лош контрол на заболяването.
3. За първи път в България се изработи алгоритъм за полуавтоматично и ръчно сегментиране на ЕМТ изследвана с КТ и ЯМР.
4. За първи път е проведено изследване едновременно с КТ и ЯМР за измерване на ЕМТ при пациенти със средно над 25-годишна давност Т13Д.
5. Утвърждава се, че КТ изследването на сърце може да се приеме като златен стандарт за измерване на ЕМТ и калциев скор (CaScore) едновременно, като по този начин с едно образно изследване могат да се определят два рискови фактора за възникване на КАБ при пациенти с диабет.

## **XI. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **1. Реферирани пълнотекстови публикации**

1. G. Valchev, R. Popova, **S.E. Shemeri**, Y. Bocheva, N. Usheva, S. Galcheva, V. Iotova, Y.Yotov. Applications of Routine Cardiac MRI Pulse Sequences – A Contemporary Review, J of IMAV. 2019 Oct-Dec;25(4):2718-2722; DOI: 10.5272/jimab.2019254.2718  
Published online: 03 October 2019 CiteScore 2018 - 0,19, SJR 2018 - 0,104, SNIP 2018 - 0,295, SJIFactor: 2018 - 7,848, Index Copernicus Value: 2016 - 90,65
  
2. Вълчев Г., Калоянова Д., **Ел Шемери С.**, Бочева Я., Бояджиева М., Ушева Н., Галчева С., Йотова В., Йотов Й. Полуавтоматично и ръчно сегментиране на епикардна мастна тъкан от КТ и МРТ изображения с SD Slicer. Рентгенология и § Радиология, 2021 (3), LX: 177-182
  
3. K. Tsochev, N.Usheva, V.Iotova, Y.Yotov, T.Chalakova, E. Hadzhieva, M.Boyadzhieva, Y.Bocheva, **S.El Shemeri R.** Pancheva. Evaluation of alcohol consumption in relation to metabolic control in patients with long standing type 1 diabetes mellitus. Abstracts for the 47th Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). October 13–15, 2021(Virtual). Pediatric Diabetes 2021, 22 (Suppl. 30): eP227

### **1. Нереферирани пълнотекстови публикации**

1. Георги Вълчев, **Съмър Ел Шемери**, Даниела Калоянова, Татяна Чалъкова, Калоян Цочев, Наталия Ушева, Яна Бочева, Мила Бояджиева, Йото Йотов, Виолета Йотова, Зависимост между коронарен калциев скор и епикардна мастна тъкан при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет и здрави контроли – предварителни резултати, Journal of the Union of Scientists - Varna. Medicine and Ecology Series. 2'2020;25:5-11.

2. **С. Ел Шемери**, Д. Калоянова, Г. Вълчев, К. Цочев, Т. Чалъкова, Я. Бочева, Н. Ушева. Епикардната мастна тъкан като образен биомаркер за оценка на сърдечно-метаболическия риск при пациенти с диабет тип 1 с давност над 15 години. Подадена за Journal of the Union of Scientists – Varna.
3. Цочев К., В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, Н. Ушева, Я. Бочева, **С. Ел Шемери**, Т. Стефанова, Р. Панчева. Определяне на рисковия профил при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност по отношение употребата на алкохол и метаболическия контрол, Конгрес по педиатрия, Боровец, септември, 2021г.
4. Цочев К., В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, Я. Бочева, Г. Чаушева, М. Бояджиева, **С. Ел Шемери**, Н. Ушева. Ролята на образованието и връзката му с метаболическия контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност. Подадена за Journal of Union of Scientists – Varna.

## **2. Реферирана непълнотекстова публикация**

1. **S. El Shemeri**, D. Kaloyanova; “3D Slicer- An Accessible Option for Semi-Automatic Fat Segmentation and Quantification” ECR 2021; DOI: 10.26044/ecr2021/C-14682.



## ХІІ. БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарна съм за помощта на научния ми ръководител Проф. Балев, д.м. и на научния ми консултант доц. Вълчев, д.м., за непрекъснатата подкрепа и напътствия при оформлението на дисертационния труд.

Благодаря на доц. Силвия Николова д.м. за бързото и експертно изготвяне на статистическия анализ.

Благодаря на всички колеги от мултидисциплинарния екип, с които работихме по научните проекти: Сърдечно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна маса, при пациенти с тип 1 захарен диабет, и “Промяна в количеството на висцералната мастна маса и отношението ѝ към повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет” за добрата колаборация в работния процес.

И не на последно място искам да благодаря на моето семейство, което винаги е до мен и ме подкрепя.

Проучването е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката на България (договор ДН 13/3 от 14.12.2017г.) и Фонд „Наука” към МУ – Варна с договор 17022/2017 г.

### ХІІІ. БИБЛІОГРАФІЯ

1. Вълчев Г., Калоянова Д., Ел Шемери С., Бочева Я., Бояджиева М., Ушева Н., Галчева С., Йотова В., Йотов Й. Полуавтоматично и ръчно сегментиране на епикардна мастна тъкан от КТ и МРТ изображения с SD Slicer. *Рентгенология и § Радиология*, 2021 (3), LX: 177-182
2. Георги Вълчев, Съмър Ел Шемери, Даниела Калоянова, Татяна Чалъкова, Калоян Цочев, Наталия Ушева, Яна Бочева, Мила Бояджиева, Йото Йотов, Виолета Йотова, Зависимост между коронарен калциев скор и епикардна мастна тъкан при пациенти с дългогодишен тип 1 захарен диабет и здрави контроли – предварителни резултати, *Journal of the Union of Scientists - Varna. Medicine and Ecology Series*. 2‘2020;25:5-11.
3. С. Ел Шемери, Д. Калоянова, Г. Вълчев, К. Цочев, Т. Чалъкова, Я. Бочева, Н. Ушева. Епикардната мастна тъкан като образен биомаркер за оценка на сърдечно-метаболитния риск при пациенти с диабет тип 1 с давност над 15 години. *Подадена за Journal of the Union of Scientists – Varna*.
4. Цочев К., В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, Н. Ушева, Я. Бочева, С. Ел Шемери, Т. Стефанова, Р. Панчева. Определяне на рисковия профил при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност по отношение употребата на алкохол и метаболитния контрол, *Конгрес по педиатрия, Боровец, септември, 2021г.*
5. Цочев К., В. Йотова, Т. Чалъкова, Й. Йотов, Я. Бочева, Г. Чаушева, М. Бояджиева, С. Ел Шемери, Н. Ушева. Ролята на образованието и връзката му с метаболитния контрол при пациенти с тип 1 захарен диабет с голяма давност. *Подадена за Journal of Union of Scientists – Varna*
6. Abbara, S., Desai, J. C., Cury, R. C., Butler, J., Nieman, K., & Reddy, V. (2006). Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *European Journal of Radiology*, 57(3), 417–422. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.12.030>
7. Abel, E. D., Litwin, S. E., & Sweeney, G. (2008). Cardiac remodeling in obesity. *Physiological Reviews*, 88(2), 389–419. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2007>
8. Ades, P. A., Savage, P. D., Toth, M. J., Schneider, D. J., Audelin, M. C., Bunn, J. Y., & Ludlow, M. (2008). The influence of obesity and consequent insulin resistance on coronary risk factors in medically treated patients with coronary disease. *International Journal of Obesity (2005)*, 32(6), 967–974. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.6>
9. Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.

- Journal of the American College of Cardiology*, 15(4), 827–832. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T)
10. Ahn, S.-G., Lim, H.-S., Joe, D.-Y., Kang, S.-J., Choi, B.-J., Choi, S.-Y., Yoon, M.-H., Hwang, G.-S., Tahk, S.-J., & Shin, J.-H. (2008). Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*, 94(3), e7–e7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.118471>
  11. Akbas, E. M., Hamur, H., Demirtas, L., Bakirci, E. M., Ozcicek, A., Ozcicek, F., Kuyruklu yildiz, U., & Turkmen, K. (2014). Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-55>
  12. Aksoy, F., & Güler, S. (2021). Relationship Between Waist Circumference, Epicardial Fat Thickness, and Genders. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 36(4), 587. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0306>
  13. Alexopoulos, N., McLean, D. S., Janik, M., Arepalli, C. D., Stillman, A. E., & Raggi, P. (2010). Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*, 210(1), 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.020>
  14. Ambrose, J. A., Tannenbaum, M. A., Alexopoulos, D., Hjendahl-Monsen, C. E., Leavy, J., Weiss, M., Borricco, S., Gorlin, R., & Fuster, V. (1988). Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(1), 56–62. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90356-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90356-7)
  15. Ansaldo, A. M., Montecucco, F., Sahebkar, A., Dallegri, F., & Carbone, F. (2019). Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*, 278, 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.089>
  16. Antoniades, C., Kotanidis, C. P., & Berman, D. S. (2019). State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 13(5), 288–296. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.03.006>
  17. Antonopoulos, A. S., & Antoniades, C. (2017). The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: Classic concepts and emerging roles. *The Journal of Physiology*, 595(12), 3907–3917. <https://doi.org/10.1113/JP273049>
  18. Ashton, W. D., Nanchahal, K., & Wood, D. A. (2001). Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *European Heart Journal*, 22(1), 46–55. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2469>
  19. Aydin, H., Toprak, A., Deyneli, O., Yazici, D., Tarçin, O., Sancak, S., Yavuz, D., & Akalin, S. (2010). Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other

- cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 8(3), 229–234. <https://doi.org/10.1089/met.2009.0080>
20. Ayton, S. L., Gulsin, G. S., McCann, G. P., & Moss, A. J. (2021). Epicardial adipose tissue in obesity-related cardiac dysfunction. *Heart*, heartjnl-2020-318242. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318242>
  21. Baker, A. R., da Silva, N. F., Quinn, D. W., Harte, A. L., Pagano, D., Bonser, R. S., Kumar, S., & McTernan, P. G. (2006). Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-1>
  22. Bastard, J.-P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., & Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, 17(1), 4–12.
  23. Berg, A. H., & Scherer, P. E. (2005). Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 96(9), 939–949. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163635.62927.34>
  24. Bertaso, A. G., Bertol, D., Duncan, B. B., & Foppa, M. (2013). Epicardial fat: Definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 101(1), e18-28. <https://doi.org/10.5935/abc.20130138>
  25. Berwick, Z. C., Dick, G. M., & Tune, J. D. (2012). Heart of the matter: Coronary dysfunction in metabolic syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 52(4), 848–856. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.025>
  26. Bi, X., Seabolt, L., Shibao, C., Buchowski, M., Kang, H., Keil, C. D., Tyree, R., & Silver, H. J. (2015). DXA-measured visceral adipose tissue predicts impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in obese Caucasian and African-American women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(3), 329–336. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.227>
  27. Blankstein, R., & Ferencik, M. (2010). The vulnerable plaque: Can it be detected with Cardiac CT? *Atherosclerosis*, 211(2), 386–389. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.014>
  28. Blomstrand, P., Engvall, M., Festin, K., Lindstrom, T., Lanne, T., Maret, E., Nystrom, F. H., Maret-Ouda, J., Ostgren, C. J., & Engvall, J. (2015). Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jev027. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev027>
  29. Bos, D., Shahzad, R., van Walsum, T., van Vliet, L. J., Franco, O. H., Hofman, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., & van der Lugt, A. (2015). Epicardial fat volume is related to

- atherosclerotic calcification in multiple vessel beds. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(11), 1264–1269. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev086>
30. Budoff, M., Backlund, J.-Y. C., Bluemke, D. A., Polak, J., Bebu, I., Schade, D., Strowig, S., Raskin, P., Lachin, J. M., & DCCT/EDIC Research Group. (2019). The Association of Coronary Artery Calcification With Subsequent Incidence of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Trials. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 12(7 Pt 2), 1341–1349. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.014>
  31. Calabro, P., & Yeh, E. T. (2007). Obesity, inflammation, and vascular disease: The role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Sub-Cellular Biochemistry*, 42, 63–91.
  32. Carbone, S., Lavie, C. J., & Arena, R. (2017). Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(2), 266–279. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.11.001>
  33. Cardenas, C. E., Yang, J., Anderson, B. M., Court, L. E., & Brock, K. B. (2019). Advances in Auto-Segmentation. *Seminars in Radiation Oncology*, 29(3), 185–197. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.001>
  34. Chalakovska, T., Yotov, Y., Tsochev, K., Bocheva, Y., Iotova, V., Usheva, N., Galcheva, S., & Valchev, G. (2021). RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS. *Journal of Hypertension*, 39(Supplement 1), e177–e178. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746392.58396.1b>
  35. Chambers, M. A., Shaibi, G. Q., Kapadia, C. R., Vander Wyst, K. B., Campos, A., Pimentel, J., Gonsalves, R. F., Sandweiss, B. M., & Olson, M. L. (2019). Epicardial adipose thickness in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 20(7), 941–945. <https://doi.org/10.1111/pedi.12893>
  36. Chaowalit, N., & Lopez-Jimenez, F. (2008). Epicardial adipose tissue: Friendly companion or hazardous neighbour for adjacent coronary arteries? *European Heart Journal*, 29(6), 695–697. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm643>
  37. Chen, W., Wilson, J. L., Khaksari, M., Cowley, M. A., & Enriori, P. J. (2012). Abdominal fat analyzed by DEXA scan reflects visceral body fat and improves the phenotype description and the assessment of metabolic risk in mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 303(5), E635-643. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00078.2012>
  38. Christensen, R. H., Hansen, C. S., Scholten, B. J., Jensen, M. T., Pedersen, B. K., Schnohr, P., Vilsbøll, T., Rossing, P., & Jørgensen, P. G. (2019). Epicardial and pericardial adipose tissues are associated with reduced diastolic and systolic function in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(8), 2006–2011. <https://doi.org/10.1111/dom.13758>
  39. Christensen, R. H., von Scholten, B. J., Hansen, C. S., Heywood, S. E., Rosenmeier, J. B., Andersen, U. B., Hovind, P., Reinhard, H., Parving, H.-H., Pedersen, B. K., Jørgensen, M.

- E., Jacobsen, P. K., & Rossing, P. (2017). Epicardial, pericardial and total cardiac fat and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *European Journal of Preventive Cardiology*, 24(14), 1517–1524. <https://doi.org/10.1177/2047487317717820>
40. Clinic of Diagnostic Imaging, UMHAT Sveta Marina, Varna, Bulgaria., Valchev, G., Popova, R., Department of Diagnostic Imaging, UMHAT Heart and Brain Center of Excellence, Pleven, Bulgaria., El Shemeri, S., Clinic of Diagnostic Imaging, UMHAT Sveta Marina, Varna, Bulgaria., Bocheva, Y., Department of General Medicine and Clinical Laboratory, Medical University, Varna, Bulgaria., Usheva, N., Department of Social Medicine and Organization of Healthcare, Medical University, Varna, Bulgaria., Galcheva, S., Department of Paediatrics, Medical University, Varna, Bulgaria, Iotova, V., Department of Paediatrics, Medical University, Varna, Bulgaria, Yotov, Y., & Second Clinic of Cardiology, UMHAT Sveta Marina, Varna, Bulgaria. (2019). APPLICATIONS OF ROUTINE CARDIAC MRI PULSE SEQUENCES – A CONTEMPORARY REVIEW. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 25(4), 2718–2722. <https://doi.org/10.5272/jimab.2019254.2718>
41. Cohen, J. B., Schrauben, S. J., Zhao, L., Basso, M. D., Cvijic, M. E., Li, Z., Yarde, M., Wang, Z., Bhattacharya, P. T., Chirinos, D. A., Prener, S., Zamani, P., Seiffert, D. A., Car, B. D., Gordon, D. A., Margulies, K., Cappola, T., & Chirinos, J. A. (2020). Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, 8(3), 172–184. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.009>
42. Commandeur, F., Goeller, M., Betancur, J., Cadet, S., Doris, M., Chen, X., Berman, D. S., Slomka, P. J., Tamarappoo, B. K., & Dey, D. (2018). Deep Learning for Quantification of Epicardial and Thoracic Adipose Tissue From Non-Contrast CT. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 37(8), 1835–1846. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2804799>
43. Corradi, D., Maestri, R., Callegari, S., Pastori, P., Goldoni, M., Luong, T. V., & Bordi, C. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*, 13(6), 313–316. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005>
44. Cui, R., Iso, H., Toyoshima, H., Date, C., Yamamoto, A., Kikuchi, S., Kondo, T., Watanabe, Y., Koizumi, A., Wada, Y., Inaba, Y., Tamakoshi, A., & JACC Study Group. (2005). Body Mass Index and Mortality From Cardiovascular Disease Among Japanese Men and Women: The JACC Study. *Stroke*, 36(7), 1377–1382. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169925.57251.4e>
45. Darabian, S., Backlund, J.-Y. C., Cleary, P. A., Sheidaee, N., Bebu, I., Lachin, J. M., Budoff, M. J., & DCCT/EDIC Research Group. (2016). Significance of Epicardial and Intrathoracic

- Adipose Tissue Volume among Type 1 Diabetes Patients in the DCCT/EDIC: A Pilot Study. *PLOS ONE*, 11(7), e0159958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159958>
46. Daudé, P., Ancel, P., Confort Gouny, S., Jacquier, A., Kober, F., Dutour, A., Bernard, M., Gaborit, B., & Rapacchi, S. (2022). Deep-Learning Segmentation of Epicardial Adipose Tissue Using Four-Chamber Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(1), 126. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010126>
  47. Davidovich, D., Gastaldelli, A., & Sicari, R. (2013). Imaging cardiac fat. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 14(7), 625–630. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet045>
  48. de Vos, A. M., Prokop, M., Roos, C. J., Meijs, M. F. L., van der Schouw, Y. T., Rutten, A., Gorter, P. M., Cramer, M.-J., Doevendans, P. A., Rensing, B. J., Bartelink, M.-L., Velthuis, B. K., Mosterd, A., & Bots, M. L. (2008). Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal*, 29(6), 777–783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm564>
  49. Dey, D., Rothenberg, E., Sundh, V., Bosaeus, I., & Steen, B. (1999). Height and body weight in the elderly. I. A 25-year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(12), 905–914. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600852>
  50. Dey, D., Suzuki, Y., Suzuki, S., Ohba, M., Slomka, P. J., Polk, D., Shaw, L. J., & Berman, D. S. (2008). Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Investigative Radiology*, 43(2), 145–153. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31815a054a>
  51. Dey, D., Wong, N. D., Tamarappoo, B., Nakazato, R., Gransar, H., Cheng, V. Y., Ramesh, A., Kakadiaris, I., Germano, G., Slomka, P. J., & Berman, D. S. (2010). Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis*, 209(1), 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.032>
  52. Ding, J., Hsu, F.-C., Harris, T. B., Liu, Y., Kritchevsky, S. B., Szklo, M., Ouyang, P., Espeland, M. A., Lohman, K. K., Criqui, M. H., Allison, M., Bluemke, D. A., & Carr, J. J. (2009). The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(3), 499–504. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358>
  53. Ding, J., Kritchevsky, S. B., Harris, T. B., Burke, G. L., Detrano, R. C., Szklo, M., Carr, J. J., & Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. (2008). The Association of Pericardial Fat With Calcified Coronary Plaque. *Obesity*, 16(8), 1914–1919. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.278>
  54. Ding, J., Kritchevsky, S. B., Hsu, F.-C., Harris, T. B., Burke, G. L., Detrano, R. C., Szklo, M., Criqui, M. H., Allison, M., Ouyang, P., Brown, E. R., & Carr, J. J. (2008). Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: A substudy of the

- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(3), 645–650. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.3.645>
55. Ding, X., Terzopoulos, D., Diaz-Zamudio, M., Berman, D. S., Slomka, P. J., & Dey, D. (2015). Automated pericardium delineation and epicardial fat volume quantification from noncontrast CT. *Medical Physics*, 42(9), 5015–5026. <https://doi.org/10.1118/1.4927375>
  56. Dong, D.-D., Wang, K., Wang, D., Zhang, T., Tu, Y.-F., & Shen, B.-Z. (2013). Relationship between epicardial adipose tissue volume measured using coronary computed tomography angiography and atherosclerotic plaque characteristics in patients with severe coronary artery stenosis. *Journal of International Medical Research*, 41(5), 1520–1531. <https://doi.org/10.1177/0300060513496169>
  57. Dönmez, Y., & Bulut, A. (2019). Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Ultrasound*, 22(3), 309–314. <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00368-3>
  58. Douglass, E., Greif, S., & Frishman, W. H. (2017). Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance. *Cardiology in Review*, 25(5), 230–235. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000153>
  59. Duncan, B. B., Chambless, L. E., Schmidt, M. I., Szklo, M., Folsom, A. R., Carpenter, M. A., Crouse III, J. R., & The Atherosclerosis Risk in Commu. (1995). Correlates of body fat distribution☆☆☆Variation across categories of race, sex, and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. *Annals of Epidemiology*, 5(3), 192–200. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(94\)00106-4](https://doi.org/10.1016/1047-2797(94)00106-4)
  60. Echouffo-Tcheugui, J. B., Xu, H., DeVore, A. D., Schulte, P. J., Butler, J., Yancy, C. W., Bhatt, D. L., Hernandez, A. F., Heidenreich, P. A., & Fonarow, G. C. (2016). Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *American Heart Journal*, 182, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.025>
  61. Enzi, G., Busetto, L., Inelmen, E. M., Coin, A., & Sergi, G. (2003). Historical perspective: Visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata'. *International Journal of Obesity*, 27(4), 534–535. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802268>
  62. Eroğlu, S. (2015). How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatolian Journal of Cardiology*, 15(5), 416–419. <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5991>
  63. Ervin, R. B. (2009). Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *National Health Statistics Reports*, 13, 1–7.



64. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
65. Falk, E. (1983). Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Heart*, 50(2), 127–134. <https://doi.org/10.1136/hrt.50.2.127>
66. Fernández Muñoz, M. J., Basurto Acevedo, L., Córdova Pérez, N., Vázquez Martínez, A. L., Tepach Gutiérrez, N., Vega García, S., Rocha Cruz, A., Díaz Martínez, A., Saucedo García, R., Zárate Treviño, A., González Escudero, E. A., & Degollado Córdova, J. A. (2014). Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, 67(6), 436–441. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.10.011>
67. Ferris, W. F., & Crowther, N. J. (2011). Once fat was fat and that was that: Our changing perspectives on adipose tissue. *CardioVascular Journal of Africa*, 22(3), 147–154. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2010-083>
68. Fisher, F. M., McTernan, P. G., Valsamakis, G., Chetty, R., Harte, A. L., Anwar, A. J., Starcynski, J., Crocker, J., Barnett, A. H., McTernan, C. L., & Kumar, S. (2002). Differences in Adiponectin Protein Expression: Effect of Fat Depots and Type 2 Diabetic Status. *Hormone and Metabolic Research*, 34(11/12), 650–654. <https://doi.org/10.1055/s-2002-38246>
69. Flüchter, S., Haghi, D., Dinter, D., Heberlein, W., Kühl, H. P., Neff, W., Sueselbeck, T., Borggrefe, M., & Papavassiliu, T. (2007). Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(4), 870–878. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.591>
70. Foppa, M., Pond, K. K., Jones, D. B., Schneider, B., Kissinger, K. V., & Manning, W. J. (2013). Subcutaneous fat thickness, but not epicardial fat thickness, parallels weight reduction three months after bariatric surgery: A cardiac magnetic resonance study. *International Journal of Cardiology*, 168(4), 4532–4533. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.099>
71. Fox, C. S., Gona, P., Hoffmann, U., Porter, S. A., Salton, C. J., Massaro, J. M., Levy, D., Larson, M. G., D'Agostino, R. B., O'Donnell, C. J., & Manning, W. J. (2009). Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Measures of Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 119(12), 1586–1591. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970>

72. From, A. M., Scott, C. G., & Chen, H. H. (2010). The Development of Heart Failure in Patients With Diabetes Mellitus and Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.003>
73. G. Spiroglou, S., G. Kostopoulos, C., N. Varakis, J., & H. Papadaki, H. (2010). Adipokines in Periaortic and Epicardial Adipose Tissue: Differential Expression and Relation to Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17(2), 115–130. <https://doi.org/10.5551/jat.1735>
74. Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, 119(10), 812–819. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.031>
75. Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., & Montori, V. M. (2007). Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(4), 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>
76. Gastaldelli, A., Morales, M. A., Marraccini, P., & Sicari, R. (2012). The role of cardiac fat in insulin resistance. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 15(6), 523–528. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328358be7b>
77. Ghigliotti, G., Barisione, C., Garibaldi, S., Fabbi, P., Brunelli, C., Spallarossa, P., Altieri, P., Rosa, G., Spinella, G., Palombo, D., Arsenescu, R., & Arsenescu, V. (2014). Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. *Inflammation*, 37(4), 1337–1353. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9914-1>
78. Ginsberg, H. N. (1998). Effects of Statins on Triglyceride Metabolism. *The American Journal of Cardiology*, 81(4), 32B–35B. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00035-6)
79. Goel, R., Alharthi, M., Jiamsripong, P., Cha, S., & Mookadam, F. (2010). Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: A cross-sectional observational study. *Heart Views*, 11(3), 103. <https://doi.org/10.4103/1995-705X.76801>
80. Goeller, M., Achenbach, S., Duncker, H., Dey, D., & Marwan, M. (2021). Imaging of the Pericoronary Adipose Tissue (PCAT) Using Cardiac Computed Tomography: Modern Clinical Implications. *Journal of Thoracic Imaging*, 36(3), 149–161. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000583>
81. Goeller, M., Achenbach, S., Marwan, M., Doris, M. K., Cadet, S., Commandeur, F., Chen, X., Slomka, P. J., Gransar, H., Cao, J. J., Wong, N. D., Albrecht, M. H., Rozanski, A., Tamarappoo, B. K., Berman, D. S., & Dey, D. (2018). Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 12(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.11.007>

82. González, N., Moreno-Villegas, Z., González-Bris, A., Egido, J., & Lorenzo, Ó. (2017). Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, *16*(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0528-4>
83. Gorter, P. M., de Vos, A. M., van der Graaf, Y., Stella, P. R., Doevendans, P. A., Meijs, M. F. L., Prokop, M., & Visseren, F. L. J. (2008). Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *The American Journal of Cardiology*, *102*(4), 380–385. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.002>
84. Gorter, P. M., van Lindert, A. S. R., de Vos, A. M., Meijs, M. F. L., van der Graaf, Y., Doevendans, P. A., Prokop, M., & Visseren, F. L. J. (2008). Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *197*(2), 896–903. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.016>
85. Granér, M., Siren, R., Nyman, K., Lundbom, J., Hakkarainen, A., Pentikäinen, M. O., Lauerma, K., Lundbom, N., Adiels, M., Nieminen, M. S., & Taskinen, M.-R. (2013). Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(3), 1189–1197. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3190>
86. Greif, M., Becker, A., von Ziegler, F., Lebherz, C., Lehrke, M., Broedl, U. C., Tittus, J., Parhofer, K., Becker, C., Reiser, M., Knez, A., & Leber, A. W. (2009). Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *29*(5), 781–786. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.180653>
87. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *24*(2). <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6>
88. Guglielmo, M., Lin, A., Dey, D., Baggiano, A., Fusini, L., Muscogiuri, G., & Pontone, G. (2021). Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis*, *321*, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008>
89. Guzik, T. J., Mangalat, D., & Korbust, R. (2006). Adipocytokines—Novel link between inflammation and vascular function? *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *57*(4), 505–528.

90. Han, S. H., Sakuma, I., Shin, E. K., & Koh, K. K. (2009). Antiatherosclerotic and Anti-Insulin Resistance Effects of Adiponectin: Basic and Clinical Studies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(2), 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.06.004>
91. Harada, K., Amano, T., Uetani, T., Tokuda, Y., Kitagawa, K., Shimbo, Y., Kunimura, A., Kumagai, S., Yoshida, T., Kato, B., Kato, M., Marui, N., Ishii, H., Matsubara, T., & Murohara, T. (2011). Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 108(8), 1119–1123. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.012>
92. Hell, M. M., Achenbach, S., Schuhbaeck, A., Klinghammer, L., May, M. S., & Marwan, M. (2016). CT-based analysis of pericoronary adipose tissue density: Relation to cardiovascular risk factors and epicardial adipose tissue volume. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 10(1), 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.07.011>
93. Hell, M. M., Ding, X., Rubeaux, M., Slomka, P., Gransar, H., Terzopoulos, D., Hayes, S., Marwan, M., Achenbach, S., Berman, D. S., & Dey, D. (2016). Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 10(2), 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.01.009>
94. Hindsø, L., Jakobsen, L. S., Jacobsen, C., Lynnerup, N., & Banner, J. (2017). Epicardial adipose tissue volume estimation by postmortem computed tomography of eviscerated hearts. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*, 13(4), 468–472. <https://doi.org/10.1007/s12024-017-9930-1>
95. Hirata, Y., Kurobe, H., Akaike, M., Chikugo, F., Hori, T., Bando, Y., Nishio, C., Higashida, M., Nakaya, Y., Kitagawa, T., & Sata, M. (2011). Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *International Heart Journal*, 52(3), 139–142. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.139>
96. Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2409–2415. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>
97. Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D., & Spiegelman, B. M. (1994). Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *The Journal of Clinical Investigation*, 94(4), 1543–1549. <https://doi.org/10.1172/JCI117495>
98. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, 259(5091), 87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>

99. Hwang, J.-W., Choi, U.-J., Ahn, S.-G., Lim, H.-S., Kang, S.-J., Choi, B.-J., Choi, S.-Y., Yoon, M.-H., Hwang, G.-S., Tahk, S.-J., Shin, J.-H., & Kang, D.-K. (2008). Echocardiographic Plains Reflecting Total Amount of Epicardial Adipose Tissue as Risk Factor of Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, *16*(1), 17. <https://doi.org/10.4250/jcu.2008.16.1.17>
100. Iacobellis, G. (2009a). Epicardial and Pericardial Fat: Close, but Very Different. *Obesity*, *17*(4), 625–625. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.575>
101. Iacobellis, G. (2009b). Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *The American Journal of Cardiology*, *104*(11), 1601–1602. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.032>
102. Iacobellis, G. (2014). Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. *Endocrine*, *46*(1), 8–15. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0099-4>
103. Iacobellis, G., Assael, F., Ribaldo, M. C., Zappaterreno, A., Alessi, G., Di Mario, U., & Leonetti, F. (2003). Epicardial fat from echocardiography: A new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity Research*, *11*(2), 304–310. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.45>
104. Iacobellis, G., & Barbaro, G. (2008). The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, *40*(7), 442–445. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062724>
105. Iacobellis, G., & Barbaro, G. (2019). Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *59*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.002>
106. Iacobellis, G., Barbaro, G., & Gerstein, H. C. (2008a). Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *International Journal of Cardiology*, *128*(3), 424–426. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.072>
107. Iacobellis, G., Barbaro, G., & Gerstein, H. C. (2008b). Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *International Journal of Cardiology*, *128*(3), 424–426. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.072>
108. Iacobellis, G., & Bianco, A. C. (2011). Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *22*(11), 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.07.003>
109. Iacobellis, G., Corradi, D., & Sharma, A. M. (2005). Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*, *2*(10), 536–543. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0319>

110. Iacobellis, G., & Leonetti, F. (2005). Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(11), 6300–6302. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1087>
111. Iacobellis, G., Malavazos, A. E., & Corsi, M. M. (2011). Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *43*(12), 1651–1654. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.09.006>
112. Iacobellis, G., Pistilli, D., Gucciardo, M., Leonetti, F., Miraldi, F., Brancaccio, G., Gallo, P., & di Gioia, C. R. T. (2005). Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*, *29*(6), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.11.002>
113. Iacobellis, G., Ribaud, M. C., Assael, F., Vecci, E., Tiberti, C., Zappaterreno, A., Di Mario, U., & Leonetti, F. (2003). 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*, *88*(11), 5163–5168. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030698>
114. Iacobellis, G., Singh, N., Wharton, S., & Sharma, A. M. (2008). Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *16*(7), 1693–1697. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.251>
115. Iacobellis, G., & Willens, H. J. (2009). Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *22*(12), 1311–1319. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013>
116. Iacobellis, G., Willens, H. J., Barbaro, G., & Sharma, A. M. (2008). Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *16*(4), 887–892. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6>
117. Iwasaki, K., Matsumoto, T., Aono, H., Furukawa, H., & Samukawa, M. (2011). Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clinical Cardiology*, *34*(3), 166–171. <https://doi.org/10.1002/clc.20840>
118. Jahng, J. W. S., Song, E., & Sweeney, G. (2016). Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure. *Experimental & Molecular Medicine*, *48*(3), e217–e217. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.20>
119. Jang, H., Lee, H., Lee, H., Cha, J., Kim, Y., & Cho, J. (2015). Analyzing Correlation between Epicardial Fat Area and Metabolic Syndrome Risk Factor by Using Low-dose Lung CT. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *31*(5). <https://doi.org/10.12669/pjms.315.7991>
120. Jebb, S. A. (1997). Measurement of soft tissue composition by dual energy X-ray absorptiometry. *British Journal of Nutrition*, *77*(2), 151–163. <https://doi.org/10.1079/BJN19970021>

121. Jeong, J.-W., Jeong, M. H., Yun, K. H., Oh, S. K., Park, E. M., Kim, Y. K., Rhee, S. J., Lee, E. M., Lee, J., Yoo, N. J., Kim, N.-H., & Park, J. C. (2007). Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, *71*(4), 536–539. <https://doi.org/10.1253/circj.71.536>
122. Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., & Stern, M. (2005). The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care*, *28*(9), 2289–2304. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289>
123. Kamel, E. G., McNeill, G., & van Wijk, M. C. W. (2000). Usefulness of Anthropometry and DXA in Predicting Intra-abdominal Fat in Obese Men and Women. *Obesity Research*, *8*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.6>
124. Karason, K., & Jamaly, S. (2020). Heart failure development in obesity: Mechanistic pathways. *European Heart Journal*, *41*(36), 3485–3485. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa422>
125. Karastergiou, K., & Mohamed-Ali, V. (2010). The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *318*(1–2), 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.11.011>
126. Kazlauskaitė, R., Doukky, R., Evans, A., Margeta, B., Ruchi, A., Fogelfeld, L., & Kelly, R. F. (2010). Predictors of diastolic dysfunction among minority patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *88*(2), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.12.007>
127. Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., & Simsolo, R. B. (1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation*, *95*(5), 2111–2119. <https://doi.org/10.1172/JCI117899>
128. Kessels, K., Cramer, M.-J. M., & Velthuis, B. (2006). Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: An important risk marker of cardiovascular disease. *Heart (British Cardiac Society)*, *92*(7), 962. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.074872>
129. Keum, N., Lee, D. H., Kim, R., Greenwood, D. C., & Giovannucci, E. L. (2015). Visceral adiposity and colorectal adenomas: Dose-response meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *26*(6), 1101–1109. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu563>
130. Khurana, R., Yadav, A., Buxi, T. B. S., Sawhney, J. P. S., Rawat, K. S., & Ghuman, S. S. (2018). Correlation of epicardial fat quantification with severity of coronary artery disease: A study in Indian population. *Indian Heart Journal*, *70*, S140–S145. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.08.009>

131. Kim, H. W., Shi, H., Winkler, M. A., Lee, R., & Weintraub, N. L. (2020). Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *40*(11), 2569–2576. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312470>
132. Kim, M.-K., Tanaka, K., Kim, M.-J., Matuso, T., Endo, T., Tomita, T., Maeda, S., & Ajisaka, R. (2009). Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *19*(11), 760–766. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.01.010>
133. Kim, T. H., Yu, S. H., Choi, S. H., Yoon, J. W., Kang, S. M., Chun, E. J., Choi, S. I., Shin, H., Lee, H. K., Park, K. S., Jang, H. C., & Lim, S. (2011). Pericardial Fat Amount Is an Independent Risk Factor of Coronary Artery Stenosis Assessed by Multidetector-Row Computed Tomography: The Korean Atherosclerosis Study 2. *Obesity*, *19*(5), 1028–1034. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.246>
134. Knudson, J. D., Dincer, U. D., Bratz, I. N., Sturek, M., Dick, G. M., & Tune, J. D. (2007). Mechanisms of Coronary Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. *Microcirculation*, *14*(4–5), 317–338. <https://doi.org/10.1080/10739680701282887>
135. Konishi, M., Sugiyama, S., Sugamura, K., Nozaki, T., Ohba, K., Matsubara, J., Matsuzawa, Y., Sumida, H., Nagayoshi, Y., Nakaura, T., Awai, K., Yamashita, Y., Jinnouchi, H., Matsui, K., Kimura, K., Umemura, S., & Ogawa, H. (2010). Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *209*(2), 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008>
136. Kvist, H., Chowdhury, B., Grangård, U., Tylén, U., & Sjöström, L. (1988). Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: Predictive equations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *48*(6), 1351–1361. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.6.1351>
137. La Grutta, L., Toia, P., Farruggia, A., Albano, D., Grassedonio, E., Palmeri, A., Maffei, E., Galia, M., Vitabile, S., Cademartiri, F., & Midiri, M. (2016). Quantification of epicardial adipose tissue in coronary calcium score and CT coronary angiography image data sets: Comparison of attenuation values, thickness and volumes. *The British Journal of Radiology*, *89*(1062), 20150773. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150773>
138. Lakka, H.-M. (2002). The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA*, *288*(21), 2709. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>
139. Lam, C. S. (2015). Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *12*(4), 234–238. <https://doi.org/10.1177/1479164115579006>



140. Lavie, C. J., Sharma, A., Alpert, M. A., De Schutter, A., Lopez-Jimenez, F., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2016). Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.12.003>
141. Lavine, K. J., & Sierra, O. L. (2017). Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 22(2), 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9593-0>
142. Lebovitz, H. E., & Banerji, M. A. (2005). Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance. *Diabetes Care*, 28(9), 2322–2325. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2322>
143. Lee, H.-Y., Després, J.-P., & Koh, K. K. (2013). Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 230(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.037>
144. Lee, K., Lee, S., Kim, Y.-J., & Kim, Y.-J. (2008). Waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometrically measured abdominal adiposity, and computed tomographically derived intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 24(7–8), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.03.004>
145. Lee, S. J., Liu, J., Yao, J., Kanarek, A., Summers, R. M., & Pickhardt, P. J. (2018). Fully automated segmentation and quantification of visceral and subcutaneous fat at abdominal CT: Application to a longitudinal adult screening cohort. *The British Journal of Radiology*, 20170968. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170968>
146. Lehman, S. J., Massaro, J. M., Schlett, C. L., O'Donnell, C. J., Hoffmann, U., & Fox, C. S. (2010). Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 210(2), 656–661. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007>
147. Li, H., Chen, C., & Wang, D. W. (2021). Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, 12, 695047. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.695047>
148. Li, Y., Liu, B., Li, Y., Jing, X., Deng, S., Yan, Y., & She, Q. (2019). Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0807-3>
149. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
150. Lim, C., Ahn, M.-I., Jung, J. I., & Beck, K. S. (2018). Simple quantification of paracardial and epicardial fat dimensions at low-dose chest CT: Correlation with metabolic risk factors and usefulness in predicting metabolic syndrome. *Japanese Journal of Radiology*, 36(9), 528–536. <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0752-1>

151. Lindman, B. R., Dávila-Román, V. G., Mann, D. L., McNulty, S., Semigran, M. J., Lewis, G. D., de las Fuentes, L., Joseph, S. M., Vader, J., Hernandez, A. F., & Redfield, M. M. (2014). Cardiovascular Phenotype in HFpEF Patients With or Without Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(6), 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.030>
152. Liuzzi, A., Savia, G., Tagliaferri, M., Lucantoni, R., Berselli, M., Petroni, M., De Medici, C., & Viberti, G. (1999). Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: Relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. *International Journal of Obesity*, *23*(10), 1066–1073. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801036>
153. Lo, J., Abbara, S., Rocha-Filho, J. A., Shturman, L., Wei, J., & Grinspoon, S. K. (2010). Increased epicardial adipose tissue volume in HIV-infected men and relationships to body composition and metabolic parameters. *AIDS (London, England)*, *24*(13), 2127–2130. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833c055a>
154. Mager, D. R., Yap, J., Rodriguez-Dimitrescu, C., Mazurak, V., Ball, G., & Gilmour, S. (2013). Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, *28*(1), 101–111. <https://doi.org/10.1177/0884533612454884>
155. Mahabadi, A. A., Massaro, J. M., Rosito, G. A., Levy, D., Murabito, J. M., Wolf, P. A., O'Donnell, C. J., Fox, C. S., & Hoffmann, U. (2009). Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The Framingham Heart Study. *European Heart Journal*, *30*(7), 850–856. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn573>
156. Malavazos, A. E., Di Leo, G., Secchi, F., Lupo, E. N., Dogliotti, G., Coman, C., Morricone, L., Corsi, M. M., Sardanelli, F., & Iacobellis, G. (2010). Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *The American Journal of Cardiology*, *105*(12), 1831–1835. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.368>
157. Mandviwala, T., Khalid, U., & Deswal, A. (2016). Obesity and Cardiovascular Disease: A Risk Factor or a Risk Marker? *Current Atherosclerosis Reports*, *18*(5), 21. <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0575-4>
158. Marwan, M., & Achenbach, S. (2013). Quantification of epicardial fat by computed tomography: Why, when and how? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *7*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2013.01.002>
159. Matloch, Z., Cinkajzlova, A., Mraz, M., & Haluzik, M. (2018). The Role of Inflammation in Epicardial Adipose Tissue in Heart Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, *24*(3), 297–309. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180110102125>

160. Matloch, Z., Kotulák, T., & Haluzík, M. (2016). The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiological Research*, 65(1), 23–32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
161. Mattson, M. P. (2010). Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Research Reviews*, 9(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.11.004>
162. Mazurek, T., Kobylecka, M., Zielenkiewicz, M., Kurek, A., Kochman, J., Filipiak, K. J., Mazurek, K., Huczek, Z., Królicki, L., & Opolski, G. (2017). PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions' formation? *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 24(3), 1075–1084. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0370-6>
163. Mazurek, T., Zhang, L., Zalewski, A., Mannion, J. D., Diehl, J. T., Arafat, H., Sarov-Blat, L., O'Brien, S., Keiper, E. A., Johnson, A. G., Martin, J., Goldstein, B. J., & Shi, Y. (2003). Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 108(20), 2460–2466. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>
164. Mazzotta, C., Basu, S., Gower, A. C., Karki, S., Farb, M. G., Sroczynski, E., Zizza, E., Sarhan, A., Pande, A. N., Walsh, K., Dobrilovic, N., & Gokce, N. (2021). Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Ischemic Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(3), 1239–1250. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315865>
165. McHugh, K., DeVore, A. D., Wu, J., Matsouaka, R. A., Fonarow, G. C., Heidenreich, P. A., Yancy, C. W., Green, J. B., Altman, N., & Hernandez, A. F. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(5), 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.033>
166. McLean, D. S., & Stillman, A. E. (2009). Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker. *Clinical Lipidology*, 4(1), 55–62. <https://doi.org/10.2217/17584299.4.1.55>
167. Meenakshi, K., Rajendran, M., Srikumar, S., & Chidambaram, S. (2016). Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease - Assessment by echocardiography. *Indian Heart Journal*, 68(3), 336–341. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.08.005>
168. Miao, C., Chen, S., Ding, J., Liu, K., Li, D., Macedo, R., Lai, S., Vogel-Claussen, J., Brown, E. R., Lima, J. A. C., & Bluemke, D. A. (2011). The association of pericardial fat with coronary artery plaque index at MR imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*, 261(1), 109–115. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110346>
169. Micklesfield, L. K., Goedecke, J. H., Punyanitya, M., Wilson, K. E., & Kelly, T. L. (2012). Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(5), 1109–1114. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.367>

170. Milanese, G., Silva, M., Bruno, L., Goldoni, M., Benedetti, G., Rossi, E., Ferrari, C., La Grutta, L., Maffei, E., Toia, P., Forte, E., Bonadonna, R. C., Sverzellati, N., & Cademartiri, F. (2019). Quantification of epicardial fat with cardiac CT angiography and association with cardiovascular risk factors in symptomatic patients: From the ALTER-BIO (Alternative Cardiovascular Bio-Imaging markers) registry. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 25(1), 35–41. <https://doi.org/10.5152/dir.2018.18037>
171. Moebus, S., Hanisch, J. U., Neuhäuser, M., Aidelburger, P., Wasem, J., & Jöckel, K.-H. (2006). Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: Feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *German Medical Science: GMS e-Journal*, 4, Doc07.
172. Mohar, D. S., Salcedo, J., Hoang, K. C., Kumar, S., Saremi, F., Erande, A. S., Naderi, N., Nadeswaran, P., Le, C., & Malik, S. (2014). Epicardial adipose tissue volume as a marker of coronary artery disease severity in patients with diabetes independent of coronary artery calcium: Findings from the CTRAD study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106(2), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.021>
173. Moharram, M. A., Aitken-Buck, H. M., Reijers, R., Hout, I. van, Williams, M. J., Jones, P. P., Whalley, G. A., Lamberts, R. R., & Coffey, S. (2020). Correlation between epicardial adipose tissue and body mass index in New Zealand ethnic populations. *The New Zealand Medical Journal*, 133(1516), 22–32.
174. Molnar, D., Enqvist, O., Ulén, J., Larsson, M., Brandberg, J., Johnsson, Å. A., Björnson, E., Bergström, G., & Hjelmgren, O. (2021). Artificial intelligence based automatic quantification of epicardial adipose tissue suitable for large scale population studies. *Scientific Reports*, 11(1), 23905. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03150-w>
175. Morisset, A.-S., Huot, C., Légaré, D., & Tchernof, A. (2008). Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(7), 1487–1492. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.242>
176. Morita, H., Fujimoto, S., Kondo, T., Arai, T., Sekine, T., Matsutani, H., Sano, T., Kondo, M., Kodama, T., Takase, S., & Narula, J. (2012). Prevalence of computed tomographic angiography-verified high-risk plaques and significant luminal stenosis in patients with zero coronary calcium score. *International Journal of Cardiology*, 158(2), 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.02.052>
177. Motoyama, S., Kondo, T., Sarai, M., Sugiura, A., Harigaya, H., Sato, T., Inoue, K., Okumura, M., Ishii, J., Anno, H., Virmani, R., Ozaki, Y., Hishida, H., & Narula, J. (2007). Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(4), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.044>

178. Motta, M., Bennati, E., Ferlito, L., Passamonte, M., & Malaguarnera, M. (2007). Value and significance of new diagnostic criteria of diabetes mellitus in older people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *45*(1), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2006.09.004>
179. Muzurović, E. M., Vujošević, S., & Mikhailidis, D. P. (2021). Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes? *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, *26*(5), 415–436. <https://doi.org/10.1177/10742484211006997>
180. Nakazato, R., Shmilovich, H., Tamarappoo, B. K., Cheng, V. Y., Slomka, P. J., Berman, D. S., & Dey, D. (2011). Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat measurement from noncontrast cardiac CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *5*(3), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.03.009>
181. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, *106*(25), 3143–3421.
182. Nelson, M. R., Mookadam, F., Thota, V., Emani, U., Al Harthi, M., Lester, S. J., Cha, S., Stepanek, J., & Hurst, R. T. (2011). Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography*, *24*(3), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.11.008>
183. Nemirovsky, D. (2003). Imaging of High-Risk Plaque. *Cardiology*, *100*(4), 160–175. <https://doi.org/10.1159/000074810>
184. Nichols, J. H., Samy, B., Nasir, K., Fox, C. S., Schulze, P. C., Bamberg, F., & Hoffmann, U. (2008). Volumetric measurement of pericardial adipose tissue from contrast-enhanced coronary computed tomography angiography: A reproducibility study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *2*(5), 288–295. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2008.08.008>
185. Niemann, M., Alkadhi, H., Gotschy, A., Kozerke, S., & Manka, R. (2015). [Epicardial fat: Imaging and implications for diseases of the cardiovascular system]. *Herz*, *40 Suppl 3*, 282–290. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4146-6>
186. Noyes, A. M. (2014). Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease. *World Journal of Diabetes*, *5*(6), 868. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.868>
187. Oikonomou, E. K., & Antoniadou, C. (2019). The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, *16*(2), 83–99. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0097-6>

188. O'Neill, S., & O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*, *16*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/obr.12229>
189. Orchard, T. J., Costacou, T., Kretowski, A., & Nesto, R. W. (2006). Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*, *29*(11), 2528–2538. <https://doi.org/10.2337/dc06-1161>
190. Packer, M. (2018a). Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(20), 2360–2372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
191. Packer, M. (2018b). Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(20), 2360–2372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
192. Park, J.-S., Ahn, S.-G., Hwang, J.-W., Lim, H.-S., Choi, B.-J., Choi, S.-Y., Yoon, M.-H., Hwang, G.-S., Tahk, S.-J., & Shin, J.-H. (2010). Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovascular Diabetology*, *9*, 29. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-29>
193. Patel, V. B., Shah, S., Verma, S., & Oudit, G. Y. (2017). Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: Role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Failure Reviews*, *22*(6), 889–902. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9644-1>
194. Patton, J. S., Shepard, H. M., Wilking, H., Lewis, G., Aggarwal, B. B., Eessalu, T. E., Gavin, L. A., & Grunfeld, C. (1986). Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *83*(21), 8313–8317. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.21.8313>
195. Paulus, W. J., & Dal Canto, E. (2018). Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*, *6*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.07.012>
196. Perez-Miguelsanz, J., Jiménez-Ortega, V., Cano-Barquilla, P., Garaulet, M., Esquifino, A. I., Varela-Moreiras, G., & Fernández-Mateos, P. (2021). Early Appearance of Epicardial Adipose Tissue through Human Development. *Nutrients*, *13*(9), 2906. <https://doi.org/10.3390/nu13092906>
197. Perissinotto, E., Pisent, C., Sergi, G., Grigoletto, F., Enzi, G., & ILSA Working Group. (2002). Anthropometric measurements in the elderly: Age and gender differences. *British Journal of Nutrition*, *87*(2), 177–186. <https://doi.org/10.1079/BJN2001487>
198. Pierdomenico, S. D., Pierdomenico, A. M., Cuccurullo, F., & Iacobellis, G. (2013). Meta-Analysis of the Relation of Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness and the

- Metabolic Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 111(1), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.044>
199. Qi, C., & Pekala, P. H. (2000). Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 223(2), 128–135. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22318.x>
  200. Rabkin, S. W. (2007). Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 8(3), 253–261. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x>
  201. Rabkin, S. W. (2014). The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(1), 31–42. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0107>
  202. Rafeh, R., Viveiros, A., Oudit, G. Y., & El-Yazbi, A. F. (2020). Targeting perivascular and epicardial adipose tissue inflammation: Therapeutic opportunities for cardiovascular disease. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 134(7), 827–851. <https://doi.org/10.1042/CS20190227>
  203. Rajani, R., Shmilovich, H., Nakazato, R., Nakanishi, R., Otaki, Y., Cheng, V. Y., Hayes, S. W., Thomson, L. E. J., Friedman, J. D., Slomka, P. J., Min, J. K., Berman, D. S., & Dey, D. (2013). Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 7(2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2013.02.003>
  204. Reaven, G. M. (1988). Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
  205. Reiner, L., Mazzoleni, A., & Rodriguez, F. L. (1955). Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *A.M.A. Archives of Pathology*, 60(4), 369–373.
  206. Rexrode, K. M., Buring, J. E., & Manson, J. E. (2001). Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(7), 1047–1056. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801615>
  207. Rexrode, K. M., Carey, V. J., Hennekens, C. H., Walters, E. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Manson, J. E. (1998). Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*, 280(21), 1843–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1843>
  208. Ridker, P. M., Rifai, N., Stampfer, M. J., & Hennekens, C. H. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 101(15), 1767–1772. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.15.1767>

209. Rosito, G. A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Ruberg, F. L., Mahabadi, A. A., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., & Fox, C. S. (2008). Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: The Framingham Heart Study. *Circulation*, *117*(5), 605–613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>
210. Russo, R., Di Iorio, B., Di Lullo, L., & Russo, D. (2018). Epicardial adipose tissue: New parameter for cardiovascular risk assessment in high risk populations. *Journal of Nephrology*, *31*(6), 847–853. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0491-5>
211. Sacks, H. S. (2009). Weight loss in obesity reduces epicardial fat thickness; so what? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *106*(1), 1–2. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91396.2008>
212. Sacks, H. S., & Fain, J. N. (2007). Human epicardial adipose tissue: A review. *American Heart Journal*, *153*(6), 907–917. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.019>
213. Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2012). Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*, *58*(1), 15–23. <https://doi.org/10.1159/000321319>
214. Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Vetrano, E., Rinaldi, L., Coviello, F., Di Martino, A., Albanese, G., Colantuoni, S., Medicamento, G., Marfella, R., Sardu, C., & Sasso, F. C. (2022a). Dysregulated Epicardial Adipose Tissue as a Risk Factor and Potential Therapeutic Target of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *Biomolecules*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/biom12020176>
215. Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Vetrano, E., Rinaldi, L., Coviello, F., Di Martino, A., Albanese, G., Colantuoni, S., Medicamento, G., Marfella, R., Sardu, C., & Sasso, F. C. (2022b). Dysregulated Epicardial Adipose Tissue as a Risk Factor and Potential Therapeutic Target of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *Biomolecules*, *12*(2), 176. <https://doi.org/10.3390/biom12020176>
216. Salvatore, T., Pafundi, P. C., Galiero, R., Albanese, G., Di Martino, A., Caturano, A., Vetrano, E., Rinaldi, L., & Sasso, F. C. (2021). The Diabetic Cardiomyopathy: The Contributing Pathophysiological Mechanisms. *Frontiers in Medicine*, *8*, 695792. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.695792>
217. Sarafidis, P. A., & Nilsson, P. M. (2006). The metabolic syndrome: A glance at its history. *Journal of Hypertension*, *24*(4), 621–626. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6>
218. Saremi, F., Mekhail, S., Sefidbakht, S., Thonar, B., Malik, S., & Sarlaty, T. (2011). Quantification of epicardial adipose tissue: Correlation of surface area and volume measurements. *Academic Radiology*, *18*(8), 977–983. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2011.03.011>



219. Sarin, S., Wenger, C., Marwaha, A., Qureshi, A., Go, B. D. M., Woomert, C. A., Clark, K., Nassef, L. A., & Shirani, J. (2008). Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *The American Journal of Cardiology*, *102*(6), 767–771. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.04.058>
220. Schlett, C. L., Ferencik, M., Kriegel, M. F., Bamberg, F., Ghoshhajra, B. B., Joshi, S. B., Nagurney, J. T., Fox, C. S., Truong, Q. A., & Hoffmann, U. (2012). Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis*, *222*(1), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.029>
221. Schusterova, I., Leenen, F. H. H., Jurko, A., Sabol, F., & Takacova, J. (2014). Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatric Obesity*, *9*(1), 63–70. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00134.x>
222. Seferović, P. M., & Paulus, W. J. (2015). Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European Heart Journal*, *36*(27), 1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
223. Seferović, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., Paulus, W. J., Komajda, M., Cosentino, F., de Boer, R. A., Farmakis, D., Doehner, W., Lambrinou, E., Lopatin, Y., Piepoli, M. F., Theodorakis, M. J., Wiggers, H., Lekakis, J., Mebazaa, A., ... McMurray, J. J. V. (2018). Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, *20*(5), 853–872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
224. Shan, D., Dou, G., Yang, J., Wang, X., Wang, J., Zhang, W., He, B., Liu, Y., Chen, Y., & Li, Y. (2021). Epicardial Adipose Tissue Volume Is Associated with High Risk Plaque Profiles in Suspect CAD Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*, 6663948. <https://doi.org/10.1155/2021/6663948>
225. Shehata, S. M., Zaiton, F. M., & Warda, M. H. A. (2018). Role of MDCT in evaluation of epicardial fat volume as an independent risk factor for coronary atherosclerosis. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, *49*(2), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2018.01.008>
226. Shetty, R., Vivek, G., Naha, K., Nayak, K., Goyal, A., & Dias, L. S. (2012). Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: A community based study. *Avicenna Journal of Medicine*, *2*(4), 89–93. <https://doi.org/10.4103/2231-0770.110739>
227. Shmilovich, H., Dey, D., Cheng, V. Y., Rajani, R., Nakazato, R., Otaki, Y., Nakanishi, R., Slomka, P. J., Thomson, L. E. J., Hayes, S. W., Friedman, J. D., Gransar, H., Wong, N. D., Shaw, L. J., Budoff, M., Rozanski, A., & Berman, D. S. (2011). Threshold for the upper

- normal limit of indexed epicardial fat volume: Derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *The American Journal of Cardiology*, 108(11), 1680–1685. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.031>
228. Sicari, R., Sironi, A. M., Petz, R., Frassi, F., Chubuchny, V., De Marchi, D., Positano, V., Lombardi, M., Picano, E., & Gastaldelli, A. (2011). Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: An MRI vs echo study. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 24(10), 1156–1162. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.06.013>
229. Silaghi, A., Piercecchi-Marti, M.-D., Grino, M., Leonetti, G., Alessi, M. C., Clement, K., Dadoun, F., & Dutour, A. (2008). Epicardial adipose tissue extent: Relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(11), 2424–2430. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.379>
230. Sittig, D. F., Ash, J. S., & Ledley, R. S. (2006). The story behind the development of the first whole-body computerized tomography scanner as told by Robert S. Ledley. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*, 13(5), 465–469. <https://doi.org/10.1197/jamia.M2127>
231. Sperling, L. S., Mechanick, J. I., Neeland, I. J., Herrick, C. J., Després, J.-P., Ndumele, C. E., Vijayaraghavan, K., Handelsman, Y., Puckrein, G. A., Araneta, M. R. G., Blum, Q. K., Collins, K. K., Cook, S., Dhurandhar, N. V., Dixon, D. L., Egan, B. M., Ferdinand, D. P., Herman, L. M., Hessen, S. E., ... Grundy, S. M. (2015). The CardioMetabolic Health Alliance. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(9), 1050–1067. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1328>
232. Stolk, R. P., Meijer, R., Mali, W. P., Grobbee, D. E., van der Graaf, Y., & on behalf of the Secondary Manifestations of Arterial Disease (SMART) Study Group. (2003). Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 857–860. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.4.857>
233. Svanteson, M., Holte, K. B., Haig, Y., Kløw, N. E., & Berg, T. J. (2019). Coronary plaque characteristics and epicardial fat tissue in long term survivors of type 1 diabetes identified by coronary computed tomography angiography. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0861-x>
234. Taguchi, R. (2001). Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 157(1), 203–209. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00709-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00709-7)
235. Tai, E., Lau, T., Ho, S., Fok, A., & Tan, C. (2000). Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *International Journal of Obesity*, 24(6), 751–757. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801220>

236. Talman, A. H., Psaltis, P. J., Cameron, J. D., Meredith, I. T., Seneviratne, S. K., & Wong, D. T. L. (2014). Epicardial adipose tissue: Far more than a fat depot. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 4(6), 416–429. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05>
237. Tamarappoo, B., Dey, D., Shmilovich, H., Nakazato, R., Gransar, H., Cheng, V. Y., Friedman, J. D., Hayes, S. W., Thomson, L. E. J., Slomka, P. J., Rozanski, A., & Berman, D. S. (2010). Increased Pericardial Fat Volume Measured From Noncontrast CT Predicts Myocardial Ischemia by SPECT. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 3(11), 1104–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.07.014>
238. Tansey, D. K., Aly, Z., & Sheppard, M. N. (2005). Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology*, 46(1), 98–104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02054.x>
239. Thanassoulis, G., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Mahabadi, A. A., Vasan, R. S., O'Donnell, C. J., & Fox, C. S. (2010). Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Pericardial and Intrathoracic Fat Depots in the Framingham Heart Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 3(5), 559–566. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.956706>
240. Thorn, S. L., & Sinusas, A. J. (2017). Editorial in response to: PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesion formation?: Is there prognostic value in evaluation of 18F-FDG uptake in the pericoronary adipose tissue? *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(3), 1085–1088. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0458-7>
241. Villasante Fricke, A. C., & Iacobellis, G. (2019a). Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), E5989. <https://doi.org/10.3390/ijms20235989>
242. Villasante Fricke, A. C., & Iacobellis, G. (2019b). Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), E5989. <https://doi.org/10.3390/ijms20235989>
243. Visscher, T. L., Seidell, J. C., Molarius, A., van der Kuip, D., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2001). A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: The Rotterdam study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(11), 1730–1735. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801787>
244. Vukicevic, M., Mosadegh, B., Min, J. K., & Little, S. H. (2017). Cardiac 3D Printing and its Future Directions. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(2), 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.001>

245. Wang, C.-P., Hsu, H.-L., Hung, W.-C., Yu, T.-H., Chen, Y.-H., Chiu, C.-A., Lu, L.-F., Chung, F.-M., Shin, S.-J., & Lee, Y.-J. (2009a). Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, *70*(6), 876–882. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x>
246. Wang, C.-P., Hsu, H.-L., Hung, W.-C., Yu, T.-H., Chen, Y.-H., Chiu, C.-A., Lu, L.-F., Chung, F.-M., Shin, S.-J., & Lee, Y.-J. (2009b). Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, *70*(6), 876–882. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x>
247. Wang, T.-D., Lee, W.-J., Shih, F.-Y., Huang, C.-H., Chang, Y.-C., Chen, W.-J., Lee, Y.-T., & Chen, M.-F. (2009). Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *94*(2), 662–669. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0834>
248. Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, *112*(12), 1785–1788. <https://doi.org/10.1172/JCI20514>
249. Wheeler, G. L., Shi, R., Beck, S. R., Langefeld, C. D., Lenchik, L., Wagenknecht, L. E., Freedman, B. I., Rich, S. S., Bowden, D. W., Chen, M. Y., & Carr, J. J. (2005). Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Investigative Radiology*, *40*(2), 97–101. <https://doi.org/10.1097/00004424-200502000-00007>
250. Willens, H. J., Byers, P., Chirinos, J. A., Labrador, E., Hare, J. M., & de Marchena, E. (2007). Effects of Weight Loss After Bariatric Surgery on Epicardial Fat Measured Using Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*, *99*(9), 1242–1245. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.042>
251. Wu, F.-Z., Wu, C. C., Kuo, P.-L., & Wu, M.-T. (2016). Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovascular Disorders*, *16*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0195-5>
252. Wu, Y., Zhang, A., Hamilton, D. J., & Deng, T. (2017). Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, *13*(1), 20–24. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-1-20>
253. Xu, Y., Cheng, X., Hong, K., Huang, C., & Wan, L. (2012). How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: A meta-analysis. *Coronary Artery Disease*, *23*(4), 227–233. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328351ab2c>

254. Yamada, H., & Sata, M. (2015). Does Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness become a Useful Biomarker? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22(6), 555–556. <https://doi.org/10.5551/jat.ED015>
255. Yazıcı, D., Özben, B., Yavuz, D., Deyneli, O., Aydın, H., Tarcin, Ö., & Akalın, S. (2011). Epicardial adipose tissue thickness in type 1 diabetic patients. *Endocrine*, 40(2), 250–255. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9478-x>
256. Yorgun, H., Canpolat, U., Hazırolan, T., Ateş, A. H., Sunman, H., Dural, M., Şahiner, L., Kaya, E. B., Aytemir, K., Tokgözoğlu, L., Kabakçı, G., & Oto, A. (2013). Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International Journal of Cardiology*, 165(2), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.067>
257. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., Rumboldt, Z., Onen, C. L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Razak, F., Sharma, A. M., Anand, S. S., & INTERHEART Study Investigators. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet (London, England)*, 366(9497), 1640–1649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
258. Yuvaraj, J., Cheng, K., Lin, A., Psaltis, P. J., Nicholls, S. J., & Wong, D. T. L. (2021). The Emerging Role of CT-Based Imaging in Adipose Tissue and Coronary Inflammation. *Cells*, 10(5), 1196. <https://doi.org/10.3390/cells10051196>
259. Zhang, H. H., Halbleib, M., Ahmad, F., Manganiello, V. C., & Greenberg, A. S. (2002). Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Stimulates Lipolysis in Differentiated Human Adipocytes Through Activation of Extracellular Signal-Related Kinase and Elevation of Intracellular cAMP. *Diabetes*, 51(10), 2929–2935. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.2929>
260. Zhou, J., Chen, Y., Zhang, Y., Wang, H., Tan, Y., Liu, Y., Huang, L., Zhang, H., Ma, Y., & Cong, H. (2019). Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease Above Traditional Risk Factors and Coronary Calcium Score. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 12(1), e008002. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008002>

# XIV. ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1:

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА  
ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ "СВЕТА МАРИНА" ЕАД - ВАРНА

бул. "Христо Смирненски" - 1  
Тел: +359 52/ 302 851 до 56; Факс: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com



UNIVERSITY MULTIPROFILE HOSPITAL  
FOR ACTIVE TREATMENT "ST. MARINA" - VARNA

1, Hristo Smirnenski Blvd., 9010, Varna  
Tel: +359 52/ 302 851 to 56; Fax: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com

### КЛИНИКА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА КАБИНЕТ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИЯ

#### Информирано съгласие за провеждане на остеоденситометрия

**Какво представлява изследването:** Рентгенов метод, който с помощта на рентгенови лъчи /двойно лъчева рентгенова абсорбция/ измерва костната плътност в областта на прешлените и на тазобедрената става. Изследването се извършва с помощта на модерен DEXA-скенер, при който се съкращава изключително много времето на скениране, времетраенето е около 15-50 сек. на област, в зависимост от дебелината ѝ.

**Важно:** Със системата работят обучени специалисти, които отговарят за качеството на извършената услуга, а резултатите се интерпретират от лекари със специалност ревматология или ендокринология.

**Има ли риск при това изследване:** Работата с високотехнологични апарати намалява до минимум риска от възникване на заболяване или други увреждания.

**Умоляваме Ви да прочетете внимателно и да попълните следния въпросник:**

Име:..... Години.....

Имате ли поставени метални импланти?..... /Отговорете с Да или Не/

Предходните дни провеждали ли сте контрастно изследване с бариева каша на стомах и черва?..... /Отговорете с Да или Не/

Имате ли стари фрактури (счупвания) на костите?..... /Отговорете с Да или Не/

Ако Да, какви?.....

Кой ви насочи за изследването?..... /ревматолог, ендокринолог, друг лекар/

Показания за провеждане: профилактичен скрининг, за доказване или отхвърляне на остеопения, остеопороза!

Изследването е платено, цената му не се покрива от НЗОК!

Екипът на Клиниката по образна диагностика ще се погрижи за вашия комфорт по време на изследването!

Прочетох и разбрах горепосочената информация!

**Съгласно Чл.87, ал.1 от Закона за Здравето, Медицинските дейности се осъществяват след информирано съгласие от пациента. Съгласно Чл.87, ал.2 от Закона за Здравето, при непълнолетен пациент е необходимо и съгласието на родител или попечител!!!**

Дата .....

Подпис:.....

Настойник:.....

/за лице под 18 год./

## Приложение 2:

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА  
ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ "СВЕТА МАРИНА" ЕАД - ВАРНА

бул. "Христо Смирненски" - 1  
Тел: +359 52/ 302 851 до 56; Факс: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com



UNIVERSITY MULTIPROFILE HOSPITAL  
FOR ACTIVE TREATMENT "ST. MARINA" - VARNA

1, Hristo Smirnenski Blvd., 9010, Varna  
Tel: +359 52/ 302 851 to 56; Fax: +359 52/ 302 874  
e-mail: officeub@mail.bg  
web: www.svetamarina.com

### КЛИНИКА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

#### Информирано съгласие за провеждане на компютърна томография

**Какво представлява изследването:** КТ /компютърна томография/ е рентгенов метод за послойно изследване на човешкото тяло, а с помощта на компютър се получават детайлен образ на множество напречни срезове от човешкото тяло и възможност да се представят в триизмерни равнини.

**Има ли риск при това изследване:** Работата с високи технологии позволява изследването да бъде извършено с възможно най-малко лъченатоварване и намалява до минимум риска от възникване на заболяване. Рискът нараства с увеличаването на броя на рентгеновите изследвания и на получената при всяко изследване доза. При изследвания, при които е необходимо прилагането на контрастна материя, се изискват готови лабораторни резултати - урея и креатенин. Контраста се заплаща от пациента при платени изследвания!

**По време на бременост е противопоказано всякакъв вид рентгенови изследвания!!!**

Умоляваме Ви да прочетете внимателно и да попълните следното:

Име:..... Години.....

Провеждано ли ви е това изследване?..... /Отговорете с Да или Не/

Кой ви насочи за него?..... /Отговорете Сам, Лекуващ лекар, Личен лекар/

Бременост?..... /Отговорете с Да или Не/

Имате ли алергии?..... /Отговорете с Да или Не/

Ако Да, какви?.....

Повече информация Ви се предоставя от екипа на Клиниката по образна диагностика.

Прочетох и разбрах горепосочената информация!

**Съгласно Чл.87, ал.1 от Закона за Здравето, Медицинските дейности се осъществяват след информирано съгласие от пациента. Съгласно Чл.87, ал.2 от Закона за Здравето, при непълнолетен пациент е необходимо и съгласието на родител или попечител!!!**

Дата .....

Подпис:.....

Настойник:.....

/за лице под 18 год./

## Приложение 3:



### Университетска Многопрофилна болница за активно лечение "СВ. МАРИНА" ЕАД

Варна 9000, бул. "Хр. Смирненски" №1; тел. 302 851/860; факс:302 874;  
Иzp. директор: 302 875; секретариат: 302 876; e-mail: officeub@mail.bg

#### **ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА МАГНИТНО РЕЗОНАНСНО ИЗСЛЕДВАНЕ (МРИ)**

МРИ е безвредно и безболезнено. Използва се магнитно поле и наличието на метални предмети по и в тялото Ви могат да доведат до опасни последици или да опорочат изследването. Умоляваме Ви да прочетете внимателно и да попълните следния въпросник:

Имена.....Година.....Тегло .....

Егн..... Ръст..... Телефон.....

Провеждано ли Ви е някога МР изследване? Да ..... Не .....

Правена ли Ви е някаква операция? Да ..... Не .....

Ако Да, отбележете вида и датата на нейното провеждане:

Поставяни ли са някои от следните материали във Вашето тяло:

- Пейс мейкър
- Имплантирани електрически устройства
- Кохлеарен имплант (слухов апарат)
- Мозъчни и/или аневризмални клипсове
- Протези
- Метални чужди тела в очите
- Метални шrapнели или други метални предмети в тялото
- Други метални предмети

Ако знаете, молим Ви отбележете датата на поставянето на съответното устройство .....

Понякога МРИ налага инжектирането на контрастна материя. Тя се въвежда във вената на ръката при предварително подготвен венозен път. Контрастната материя за МРИ е безопасна, но като всеки медикамент понякога може да предизвика алергична реакция.

Прочетох и разбрах горепосочената информация.

При невъзможност лично да получа резултата съм съгласен да ми бъде изпратен с куриерска фирма.

Подпис

Дата