

ЗАВИСИМОСТ МЕЖДУ КОРОНАРЕН КАЛЦИЕВ СКОР И ЕПИКАРДНА МАСТНА ТЪКАН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЪЛГОГОДИШЕН ТИП 1 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ЗДРАВИ КОНТРОЛИ – ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ

Георги Вълчев^{1,2}, Съмър Ел Шемери^{1,2}, Даниела Калоянова^{1,2},
Татяна Чалъкова^{1,2}, Калоян Цочев^{1,2}, Наталия Ушева², Яна Бочева^{1,2},
Мила Бояджиева^{1,2}, Йото Йотов^{1,2}, Виолета Йотова^{1,2}

¹УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

²Медицински университет – Варна

CORRELATION BETWEEN CORONARY CALCIUM SCORE AND EPICARDIAL FAT IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES AND HEALTHY CONTROLS – PRELIMINARY RESULTS

Georgi Valchev^{1,2}, Samar El Shemeri^{1,2}, Daniela Kaloyanova^{1,2},
Tatyana Chalakova^{1,2}, Kaloyan Tsochev^{1,2}, Nataliya Usheva², Yana Bocheva^{1,2},
Mila Boyadzhieva^{1,2}, Yoto Yotov^{1,2}, Violeta Iotova^{1,2}

¹St. Marina University Hospital, Varna

²Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

В последните години епикардната мастна тъкан се установява като независим нов маркер за сърдечен коронарен риск, наред с вече утвърдения коронарен калциев скор. Чрез нашето проучване търсим корелация между двата показателя при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1 и здрави контроли. Обемът на епикардната мастна тъкан е измерен чрез полуавтоматична и ръчна сегментация на компютърно-томографски и магнитно-резонансни изображения, демонстриращи добра корелация помежду си. Установява се слаба към умерена корелация между обема епикардна мастна тъкан (независимо от кой вид изображения е измерена) и коронарния калциев скор.

ABSTRACT

In recent years epicardial adipose tissue has been reported to be an independent predictor of coronary risk, along with the already well established coronary calcium score. In our study we look for a correlation between these two markers in patients with long-term diabetes mellitus type 1 and healthy controls. Epicardial fat volume is quantified by semiautomatically and manually segmenting images acquired with computed tomography and magnetic resonance tomography. The two types of images demonstrate excellent correlation between them. A mild to moderate correlation between epicardial fat volume and coronary calcium score is found, regardless of which type of image the fat is calculated from.

Ключови думи: епикардна мастна тъкан, коронарен калциев скор, сегментация, диабет тип 1, коронарен риск

Keywords: epicardial adipose tissue, coronary calcium score, segmentation, type 1 diabetes mellitus, coronary risk

УВОД

Епикардната мастна тъкан (ЕМТ) е вид висцерална мастна тъкан, разположена между сърцето и перикарда. Тя притежава паракринна функция, изразяваща се в секрецията на цитокини и други фактори (5). Техните ефекти варират от кардиопротективни (2, 5) до благоприятстващи атерогенезата и влошаващи сърдечния метаболизъм (2). През последното десетилетие се натрупват литературни данни за нейната асоциация с коронарната атеросклероза като потенциален проинфламаторен маркер (6, 8, 10, 11). 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 (3). Някои автори предлагат скрининг на пациенти, суспектни за коронарна артериална болест (CAD), основан на обема ЕМТ (13). Стойности над 100 на друг доказан показател за CAD – коронарния артериален калциев скор (CACS), са силно асоциирани с риск от последващо сърдечно-съдово заболяване и основни сърдечни индикатори (MACE) (4).

ЦЕЛ

Целта на настоящото мултидисциплинарно проучване е да търси връзка между ЕМТ и CACS при пациенти с дългогодишен (давност поне 10 години) тип 1 захарен диабет (T13Д), в сравнение със здрави контроли, отговарящи по възраст, пол и антропометрични данни на пациентите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В периода 2017 – 2019 г. са изследвани общо 128 лица – 95 пациенти със ЗДТ1 и 33 контроли. Това представлява над 70% от общия обем от 180 участници, предвидени за включване в проучването. Диагнозата T13Д е поставена по добре известни от препоръките критерии (1). Контролната група е от лица без T13Д, сходни по пол, възраст и индекс на телесна маса на пациентите с диабет. Нито случаите, нито контролите имат анамнестични данни за преживени MACE.

За определяне на обема епикардната мастна тъкан и калциевия скор се използват нативни изображения от компютърно-томографско (КТ) сканиране, извършено на dual source мултидетекторен апарат Somatom Definition 64, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Сканирането 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 mm 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 mm и 3 mm. Измерването на CACS (Agatston score) се извършва полуавтоматично със специализиран софтуер на работна станция Syngo, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия.

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 T, 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.

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. Към октомври 2020 г. е упомената 652 пъти в SCOPUS.

За полуавтоматичното сегментиране на КТ изображенията е избран прагов диапазон на епикардната мастна тъкан в Хънсфилдови единици между -200 и -30 ХЕ (1, 12). Всички воксели в този диапазон са селектирани автоматично от 3D Slicer. Излишните селектирани воксели, непринадлежащи към епикардната мастна тъкан, се заличават от селектирания обем ръчно.

Финализираната селекция се квантифицира автоматично от 3D Slicer в cm^3 .

За сегментирането на МР изображения не може да се използва полуавтоматично селектиране на даден диапазон поради субективния характер на T1-натоварените изображения. Сегментирането се извършва ръчно, отново в 3D Slicer, като операторът очертава зоната на епикардната мастна тъкан на всеки срез, след което програмата автоматично умножава площта по дебелината на среза, за да се определи окончателния обем в cm^3 .

Всички измервания са извършени от екип от трима специалисти по образна диагностика, като всеки индивидуален пациент е измерен от поне двама специалисти. Установена е отлична степен на съгласие между интерпретиращите.

Непрекъснатите променливи са представени със средни аритметични стойности \pm стандартно отклонение и с медиана, а за категориите признаци – брой (%). При сравняване на EFV, измерен с двата метода, се използва първоначално one sample paired t-test. Използван е и непараметричен корелационен анализ по метода на Spearman, за да се може да се отстрани ефектът на всяко отклонение от нормалното разпределение. За оценка на вариабилността е използван показателя R^2 .

Статистическа значимост се приема при $p < 0.05$.

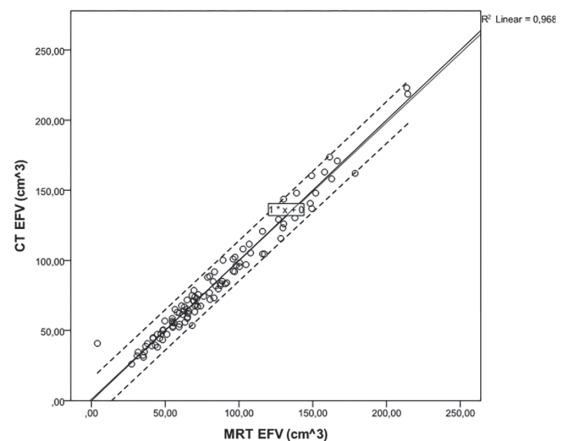
РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на участниците е сравнима – 41.19 ± 10.2 год. за контроли и 41.33 ± 10.3 год. за болните с T13Д ($p = \text{NS}$). Жените преобладават в контролната група – 20 (61%) срещу 45 (47%) при пациенти със T13Д, като разликата е несигнификантна. Средната давност на захарния диабет е 25 год. (от 11 до 57 год.).

Обемът на ЕМТ на 122 лица е квантифицирана с КТ ($\text{EFV}^{\text{КТ}}$) и на 112 лица – с МРТ ($\text{EFV}^{\text{МРТ}}$). Несъответствието в броя изследвани се дължи на прояви на клаустрофобия при престой в апарата за МРТ или отказ от участника от дадено изследване.

Средна аритметична стойност на $\text{EFV}^{\text{КТ}}$ е $84.21 \pm 41.58 \text{cm}^3$. Медианата за същата е 72.79cm^3 . Изключително близка е стойността на EFV, количествено определена с МРТ – средната стойност е $83.63 \pm 39.98 \text{cm}^3$, медиана 71.77cm^3 .

При сравняване на двата метода за оценка на EFV се открива незначима разлика от $0.083 \pm 7.3 \text{cm}^3$ (95% CI $-1.46 - 0.29 \text{cm}^3$, $p = 0.905$). Последващият непараметричен корелационен анализ установява отлична линейна корелация между $\text{EFV}^{\text{КТ}}$ и $\text{EFV}^{\text{МРТ}}$, Spearman's $\rho = 0.98$, $p < 0.0001$ (при 108 участници). На Фиг. 1 е илюстрирана тази корелация, с $R^2 0.968$ – това означава, че близо 100% от вариабилността в двата показателя се обяснява с корелацията между тях.



Фиг. 1. Корелация между измерените с компютърна томография и магнитно-резонансна томография обеми на епикардната мастна тъкан (общо пациенти със ЗДТ1 и контроли).

При участниците с диабет $\text{EFV}^{\text{КТ}}$ е незначимо по-голям (NS според t-тест за независими групи) – медиана 74.27cm^3 (IQR $55.60 - 101.67 \text{cm}^3$) срещу медиана 67.19cm^3 (IQR $54.00 - 111.87 \text{cm}^3$) при контроли.

Обратно, $\text{EFV}^{\text{МРТ}}$ е незначимо по-малък при диабетичите – медиана 71.5 (IQR $55.2 - 106.99 \text{cm}^3$), отколкото при контролната група – медиана 72.04cm^3 (IQR $57.29 - 102.36 \text{cm}^3$). И тук няма статистическа значимост ($p = 0.97$).

За търсене на корелация между САС и EFV разделяме пациентите на няколко групи. Според стойността на измерения

CACS всички участници (диабетици и контроли) са разпределени в следните три категории: 0 – нисък риск, от 1 до 99 – умерен, над 100 – висок риск. Според количеството EFV участниците са разделени по тертили (на три равни части) на нисък, умерен и висок риск. Най-ниският тертил е с най-нисък риск за CAD (1,5).

Направили сме сравнение между категориите по CACS и тертилите по EFV^{MPT} (Табл. 1 и 2).

От Табл. 1 е видно, че CACS категориите и EFV^{MPT} тертилите не корелират добре. В сив фон е посочено къде се наблюдават несъответствия между отделните методики за оценка на риска. Сборът на процентните им стойности е 57%, тоест общо 57% от участниците са в различни и несъвпадащи си групи. Затова и корелацията е слаба към умерена, с r 0.39 и съгласието между двете методики е слабо с карра критерий -0.06, макар и да е статистически значимо, с $p=0.036$.

Табл. 1. Разпределение на участниците по групи според риска за CAD, обусловен от резултатите им (EFV^{MPT} и CACS) – общо 114 пациенти и контроли

CACS категории / Измерени с MPT EFV (cm3) в тертили – СРАВНЕНИЕ						
			MPT EFV (cm ³) тертили			Общо
			Нисък риск	Среден риск	Висок риск	
CACS категории	Нисък риск CACS=0	Брой	32	24	12	68
		% в категориите на CACS	47.1%	35.3%	17.6%	100,0%
		% в MPT EFV (cm ³) тертили	84.2%	63.2%	31.6%	59,6%
		% от общия брой	28.1%	21.1%	10.5%	59,6%
	Среден риск CACS= 1 до 99	Брой	2	7	16	25
		% в категориите на CACS	8.0%	28.0%	64.0%	100,0%
		% в MPT EFV (cm ³) тертили	5.3%	18.4%	42.1%	21,9%
		% от общия брой	1.8%	6.1%	14.0%	21,9%
	Висок риск CACS >100	Брой	4	7	10	21
		% в категориите на CACS	19.0%	33.3%	47.6%	100,0%
		% в MPT EFV (cm ³) тертили	10.5%	18.4%	26.3%	18,4%
		% от общия брой	3.5%	6.1%	8.8%	18,4%
Общо	Брой	38	38	38	114	
	% в категориите на CACS	33,3%	33,3%	33.3%	100.0%	
	% в MPT EFV (cm ³) тертили	100.0%	100,0%	100,0%	100.0%	
	% от общия брой	33,3%	33.3%	33.3%	100.0%	

Табл. 2. Корелация между групите по EFV^{MPT} и CACS

Symmetric Measures					
		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Kendall's tau-c	.328	.069	4.756	.000
	Spearman Correlation	.397	.083	4.579	.000 ^c
Interval by Interval	Pearson's R	.357	.084	4.050	.000 ^c
Measure of Agreement	Кappa	-.064	.025	-2.092	.036
N of Valid Cases		114			
a. Not assuming the null hypothesis.					
b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.					
c. Based on normal approximation.					

Аналогично е сравнението между категориите по CACS и тертилите по EFV^{КТ}. Отново общо 57.1% от всички изследвани са „грешно“ класифицирани според двете разпределения. Макар че корелацията между двата метода е значима статистически, тя е лека към умерена – Spearman's: $\rho=0.348$, $p<0.0001$. Съгласието между двата метода на стратификация на риска е -0.06 , $\rho=0.034$. Тези близки резултати са очаквани с оглед на добрата корелация между КТ и МРТ измерванията на EFV.

ДИСКУСИЯ

След обработката на предварителните данни 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 (14). Липсата на значима разлика може да се интерпретира като израз на различно състояние на ЕМТ, което подлежи на поне частична обратна регулация от паракринни сигнали, произлизащи от самия миокард (2). Според състоянието на ЕМТ са описани противоположни ефекти върху коронарните артерии и миокарда (2).

Резултатите от предварителния анализ демонстрират слаба корелация между рисковите групи, определени поотделно чрез стойностите на EFV и CACS при общата група изследвани индивиди. Колективът на Mohammadzadeh et al. 2018 (9) не открива съществена връзка между EFV и CACS. Нашите резултати се явяват в противовес, въпреки откритата относително слаба степен на асоциация – това би могло да се обясни с разликата в изследваните индивиди – обща популация при Mohammadzadeh (9) срещу пациенти с Т13Д и здрави контроли при нашето проучване.

В своя систематичен обзор Bertaso et al. 2013 (3) докладват за тенденцията количеството ЕМТ да е в линейна корелация с наличието или тежестта на САД, а Goeller et al., 2017 (6) също съобщават за пряка връзка между по-големия обем ЕМТ и по-

високите стойности на CACS. Получените от нас данни са сходни. В същата насока са заключенията на Zhou et al. 2019 (15), които твърдят, че добавянето на EFV към конвенционалните рискови фактори и коронарния калциев скор води до по-точна предварителна оценка на вероятността за коронарна обструкция.

Svanteson et al. 2019 (14) изследват група от 88 асимптоматични пациенти с над 45-годишна давност на Т13Д, сравнявайки ги с 60 контроли – колективът не открива връзка между ЕМТ и CACS. Това размишаване с нашите резултати би могло да се обясни с голямата базова възраст на участниците в проучването на Svanteson, позволяваща допълнителни фактори да оказват влияние, което да прикрие паракринните ефекти от ЕМТ (5). Необходими са допълнителни проучвания за прецизиране на интимните механизми на взаимодействие между ЕМТ, коронарните артерии и миокарда, както и за оптимизиране на методиката за моделиране на ЕМТ като променлива в стратификацията на риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според резултатите от статистическия анализ, измерванията на EFV с КТ и МРТ са отлично корелирани – следователно и двата образни метода имат капацитета за точно и възпроизводимо количествено определяне на епикардния обем. Предварителните резултати не откриват статистически значима разлика в обема на ЕМТ при пациенти с дългосрочен Т13Д и здрави контроли. Настоящите данни откриват слаба корелация между рисковите групи, определени поотделно чрез стойностите на EFV и CACS при общата група изследвани индивиди.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.
2. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017 Jun 15;595(12):3907-3917. doi: 10.1113/JP273049. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28191635; PMCID: PMC5471417.
3. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jul;101(1):e18-28. doi: 10.5935/abc.20130138. PMID: 23917514; PMCID: PMC3998169.
4. Budoff M, Backlund JC, Bluemke DA, Polak J, Bebu I, Schade D, et al.; DCCT/EDIC Research Group. The Association of Coronary Artery Calcification With Subsequent Incidence of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;12(7 Pt 2):1341-1349. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.014. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30878435; PMCID: PMC6612565.
5. Douglass E, Greif S, Frishman WH. Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance. *Cardiol Rev*. 2017 Sep/Oct;25(5):230-235. doi: 10.1097/CRD.0000000000000153. PMID: 28604567.
6. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, Doris MK, Cadet S, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 Jan-Feb;12(1):67-73. doi: 10.1016/j.jcct.2017.11.007. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29233634; PMCID: PMC5776050.
7. Khurana R, Yadav A, Buxi TBS, Sawhney JPS, Rawat KS, Ghuman SS, Correlation of epicardial fat quantification with severity of coronary artery disease: A study in Indian population, *Indian Heart Journal* (2018), doi: 10.1016/j.ihj.2018.08.009.
8. Miao C, Chen S, Ding J, Liu K, Li D, Macedo R, et al. The association of pericardial fat with coronary artery plaque index at MR imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2011 Oct;261(1):109-115. doi: 10.1148/radiol.11110346. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21846753; PMCID: PMC3176423.
9. Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh V, Shakiba M, Motevalli M, Abedini A, Kadivar S, et al. Assessing the Relation of Epicardial Fat Thickness and Volume, Quantified by 256-Slice Computed Tomography Scan, With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Risk Factors. *Arch Iran Med*. 2018 Mar 1;21(3):95-100. PMID: 29688734.
10. Mohar DS, Salcedo J, Hoang KC, Kumar S, Saremi F, Erande AS, et al. 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 Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):228-35. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.021. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25262111; PMCID: PMC4261017.
11. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):907-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.019. PMID: 17540190.
12. Saremi F, Mekhail S, Sefidbakht S, Thonar B, Malik S, Sarlaty T. Quantification of epicardial adipose tissue: correlation of surface area and volume measurements. *Acad Radiol*. 2011 Aug;18(8):977-83. doi: 10.1016/j.acra.2011.03.011. Epub 2011 Jun 11. PMID: 21652235.
13. Shehata SM, Zaiton FM, AboWarda MH. 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*, 2018 June;49(2):329-337. doi: 10.1016/j.ejrnm.2018.01.008
14. Svanteson M, Holte KB, Haig Y, Kløw NE, Berg TJ. Coronary plaque characteristics and epicardial fat tissue in long term survivors of type 1 diabetes identified by coronary computed tomography angiography. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 May 4;18(1):58. doi: 10.1186/s12933-019-0861-x. PMID: 31054573; PMCID: PMC6500584.
15. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, et al. Epicardial Fat Volume Improves the Prediction of Obstructive

Coronary Artery Disease Above
Traditional Risk Factors and Coronary
Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging*.
2019 Jan;12(1):e008002. doi: 10.1161/
CIRCIMAGING.118.008002. PMID:
30642215.

Адрес за кореспонденция:

Георги Вълчев
УМБАЛ „Света Марина“
Бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: georgivalchevmd@gmail.com
