

ЕПИКАРДНАТА МАСТНА ТЪКАН КАТО ОБРАЗЕН БИОМАРКЕР ЗА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ ТИП 1 С ДАВНОСТ НАД 15 ГОДИНИ

**Съмър Ел Шемери^{1,2}, Даниела Калоянова², Георги Вълчев^{2,3},
Калоян Цочев^{4,5}, Татяна Чалъкова^{6,7}, Наталия Ушева⁸, Яна Бочева⁹,
Виолета Йотова^{4,5}**

*¹Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и
лъчелечение, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

*²Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

³УС „Рентгенов лаборант“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

⁴Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

*⁵Първа детска клиника с ДООИЛНН, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

*⁶Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

*⁷Отделение по неинвазивна кардиология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна*

*⁸Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването,
Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет – Варна*

*⁹Катедра по клинична лаборатория, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

EPICARDIAL FAT AS AN IMAGING BIOMARKER IN THE ASSESSMENT OF CARDIOMETABOLIC RISK IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES OF WITH A DURATION OF OVER 15 YEARS

**Samar El Shemeri^{1,2}, Daniela Kaloyanova², Georgi Valchev^{2,3},
Kaloyan Tsochev^{4,5}, Tatyana Chalakov^{6,7}, Nataliya Usheva⁸, Yana Bocheva⁹,
Violeta Iotova^{4,5}**

*¹Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

²Clinic of Radiology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

³ES X-Ray Laboratory Assistant. Medical College, Medical University of Varna

⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

⁵First Clinic of Pediatrics with PDICNN, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

⁶First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

*⁷Department of Noninvasive Cardiology, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna*

*⁸Department of Social Medicine and Health Care Organisation, Faculty of Public Health,
Medical University of Varna*

⁹Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Захарният диабет е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с повишен риск от коронарни съдови инциденти. Използвайки данни от компютърнотомографска и магнитнорезонансна квантификация на епикардната мастна тъкан, корелираме обема ѝ с биохимични и антропометрични показатели при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1 слои контрол и здрави доброволци. Демонстрират се статистически значими корелации между епикардната мастна тъкан и индекс на телесна маса предимно при мъже диабетици, както и корелации между епикардната мастна тъкан и дислипидемични маркери.

Ключови думи: диабет тип 1, коронарен риск, дислипидемия, епикардна мастна тъкан, затлъстяване

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most frequent metabolic diseases and is characterized by increased coronary risk. Data from epicardial fat quantification in long-term type 1 diabetes patients with poor control and healthy volunteers, performed with computed tomography and magnetic resonance tomography, is analyzed in relation to biochemical and anthropometric indicators. Statistically significant correlations are established between epicardial fat volume and body mass index in diabetic men, as well as between epicardial fat volume and dyslipidemic markers.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, coronary risk, dyslipidemia, epicardial fat, obesity

УВОД

Захарният диабет (ЗД) е едно от най-често срещаните метаболитни заболявания и се характеризира с нарушение на метаболизма на въглехидратите, протеините и липидите. През последните години заболеваемостта от ЗД постепенно нараства, превръщайки се в сериозна заплаха за общественото здраве. Повишеното натрупване на висцерална мастна тъкан е рисков фактор за инсулинова резистентност, която може да намали инсулиновата чувствителност, да увеличи експресията и секрецията на противовъзпалителни цитокини в мастната тъкан и отключи развитието на ЗД и сърдечно-съдови заболявания (18).

Затлъстяването и излишъкът от висцерална мастна тъкан (ВМТ) са в голяма степен свързани с коронарна артериална болест (КАБ) и миокарден инфаркт (15). Затлъстяването има добре установена връзка с много рискови фактори за атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания като хипертония, дислипидемия, метаболитен синдром и диабет (16). Самото затлъстяване, обаче, също участва независимо в атерогенезата. Сложните механизми, свързващи ВМТ с разви-

тието на КАБ, изглежда са медиирани или от производството на набор от цитокини, причиняващи хронично нискостепенно системно възпаление, или от директен паракринен ефект върху съдовата стена (11). 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 (17).

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, редица хормони, които регулират функцията на миокарда и коронарните артерии и регулират липидната и енергийната хомеостаза (3,14). В последните години ѝ се отдава значение на потенциален рисков фактор за КАБ (1,5,7,14,19).

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 (4,8,9).

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

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. 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. 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.

Образни методи

За измерване на ЕМТ се използват нативни изображения от многосрезово компютърнотомографско сканиране, извършено на dual-source мултидетекторен апарат Somatom Definition 64, Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. Сканирането е нативно синхронизирано с ЕКГ в диастола. За изследването се използва нискодозов протокол, 2 x 64 x 0.625 mm колимация, 120 kV напрежение на тръбата, автоматичен ампераж 24–80 mA. Получените образи са в аксиални серии с дебелина на среза 1 mm и 3 mm, с мекотъканен кернел (B35f). За сегментирането на КТ изображенията и измерването на епикардната мастна тъкан е избран прагов диапазон между -200 и -30 Хънсвилдови единици. Другият неинвазивен метод за измерване на ЕМТ е магнитнорезонансна томография (МРТ). Изследването е извършено на апарат Magnetom Verio (сила на полето 3 T), Siemens Healthineers, Erlangen, Германия. 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 ЕКГ синхронизация. Добитите изображения са

аксиални, с дебелина на среза 3 mm, без разстояние между срезите. Измерват се обемът на ЕМТ (EFV) и дебелината на същата в целеви точки.

Всички измервания на епикардната мастна тъкан са извършени от двама специалиста по образна диагностика (ГВ, СЕШ). Установена е отлична степен на съгласие между интерпретиращите. В малкото случаи на съществени разминавания (над 10% от поголемия резултат), трети специалист от екипа по образна диагностика се включва за арбитраж.

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 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.

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 kg), ръст (с точност до 0.5 cm), обиколка на талия на ниво криста илиака (с точност до 0.5 cm). Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ) в kg/m². Според ИТМ участниците са разделени в три групи – с нормален ИТМ <25 kg/m², с наднормено тегло – 25–29 kg/m² и със затлъстяване >30 kg/m². Събрана е и информация и за демографски показатели, като пол, възраст, образование, социален статус, давност и начин на лечение на болните с Т1ЗД и др.

Статистическа обработка

Данните са представени като средни аритметични стойности ± стандартно отклонение (SD). Използван е корелационен анализ по метода на Pearson за установяване на асоциации между ЕМТ и останали рискови фактори. и между обособените по-долу групи са търсени.

РЕЗУЛТАТИ

Изследвани са общо 183 участници, разделени в две групи: 124 от тях са с Т1ЗД (сред-

на възраст 42.7 ± 10.4 години, 53.2% мъже), а 59 са съответстващи по възраст и пол здрави контроли (средна възраст 45.1 ± 9.1 години, 55.9% мъже). Намерената средна възрастова разлика между двете групи е 2.45 години, която е статистически незначима $p=0.11$ (Табл. 1).

кардна мастна тъкан (EFVMR) (cm^3) и ИТМ ($r=0.546$; $p=0.002$), както и между измерения с КТ обем епикардна мастна тъкан (EFVCT) (cm^3) и ИТМ ($r=0.586$; $p < 0.0001$).

Мъжете със Т13Д и ИТМ между 25–30 са 25 и анализът на резултатите при тях показва статистически значима лека към

Табл.1. Общ брой изследвани пациенти разпределен по пол и групи

$\chi^2=0.118, p=0.731$		Мъже	Жени	Общо
Пациенти със Т13Д	брой	66	58	124
	%	36.1 %	31.7 %	67.8 %
Здрави контроли	брой	33	26	59
	%	18 %	14.2 %	32.2 %
Общо	брой	99	84	183
	%	54.1 %	45.9 %	100 %

Установена е отлична корелация между измерените с КТ и МРТ стойности на обема епикардна мастна тъкан между различните подгрупи пациенти в двете кохорти (Табл. 2 контроли и Табл. 3 пациенти с Т13Д).

При мъжете с Т13Д и ИТМ<25 се установява статистически значима силна корелация между измерения с МРТ обем епи-

умерена корелация между EFVMR и ИТМ ($r=0.471$; $p=0.023$), както и статистически значима лека към умерена корелация между EFVCT и ИТМ ($r=0.482$; $p=0.015$).

Най-малък е броят на мъжете с ИТМ>30, само 9, поради което не се установява значима корелация между обема на

Табл. 2. 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

Табл. 3. 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

епикардната мастна тъкан измерен с КТ/МРТ и ВМІ.

При жените със Т13Д и ВМІ<25 не се намира статистически значима корелация между EFVCT/EFVMR и ИТМ, но се установява друга статистическа лека корелация, с тенденция към статистическа значимост между EFVCT и нивата на LDL-холестерола, ($r=0.324$; $p=0.076$) и на HDL-холестерола ($r=0.343$; $p=0.059$).

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

Анализът на резултатите при жените със Т13Д със затлъстяване не показва силна корелация между EFVCT/EFVMR и ВМІ. При тях се установяват гранични корелации между ИТМ и нивата на LDL-холестерол, ($r=0.643$; $p=0.086$), както и между EFVMR и общия холестерол ($r=0.946$; $p=0.117$) и между EFVMR и LDL-холестерол ($r=0.652$; $p=0.160$).

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.

Анализът на резултатите при мъже без захарен диабет и с ИТМ<25 не установява корелация между EFVCT/EFVMR и ИТМ, но е открита статистически значима силна корелация между EFVMR и нивата на общия холестерол ($r=0.764$; $p=0.046$), между нивата на общия холестерол и тези на LDL-холестерола ($r=0.946$; $p=0.001$). Установява се добра корелация между EFVCT и нивата на общия холестерол с тенденция към статистическа значимост ($r=0.697$; $p=0.082$), както и между EFVMR и нивата на LDL холестерол с тенденция към статистическа значимост ($r=0.728$; $p=0.064$).

При мъжете с ИТМ 25–30 съществува само статистически значима силна корелация

между EFVMR и ИТМ ($r=0.625$; $p=0.040$) и между EFVCT и ИТМ ($r=0.581$; $p=0.061$).

В подгрупата на мъжете с ИТМ>30 се установи статистическа значимост между EFVCT и нивата на общия холестерол ($r=0.651$; $p=0.019$) и между EFVCT и ИТМ ($r=0.648$; $p=0.012$).

Статистически силна зависимост при жените контроли с ИТМ<25 се установи между EFVCT и нивата на общия холестерол ($r=0.467$; $p=0.038$) и между EFVCT и нивата на LDL-холестерола ($r=0.541$; $p=0.014$). Статистическа силна зависимост и се установи между EFVMR и нивата на общия холестерол ($r=0.502$; $p=0.024$) и между EFVMR и нивата на LDL-холестерола ($r=0.570$; $p=0.009$). В контролната група на жените няма представители в диапазона ИТМ 25–30.

ДИСКУСИЯ

Корелацията между стойностите на EFV, измерени с КТ и МРТ, е очакван и естествен резултат с оглед на сравнимите характеристики на дебелината на среза при двата метода. Абсолютно припокриване в стойностите е невъзможно поради по-голямата продължителност на МРТ изследването и по-голямата му податливост на двигателни артефакти.

От направения анализ се установява увеличен EFV при пациентите с дългогодишен Т13Д, за разлика от здравите контроли. Давността на заболяването дефинира завишен коронарен риск при тези пациенти (6). Нашият резултат е съвместим с актуалните данни, че при високи стойности на EFV рискът от развитие на сърдечно-съдови заболявания като атеросклероза и инфаркт е значително увеличен (5,7,20,1).

Статистическият анализ демонстрира, че при мъжете със Т13Д се наблюдава значителна корелация между EFV и ВМІ в групите с ИТМ<25 и между 25–30 – резултатът е очакван и съвпада със докладваните находки на колективите на Mohammadzadeh et al. 2018 и Kim et al. 2012 (10,13). При затлъстелите пациенти диабетици с ИТМ>30 такава зависимост не се демонстрира, вероятно поради относително малкия брой пациенти в тази подгрупа.

При жените с Т13Д само в групата на ИТМ 25–30 се установи статистическа за-

висимост между EFV и ИТМ, но за сметка на това във всички групи на ИТМ при жените диабетици се установи значителна статистическа зависимост между EFV и нивата на HDL- и LDL-холестерола. При контролите от всички групи не се открива корелация между EFV и ИТМ, освен при мъжете в диапазона 25–30, 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 високите нива на LDL-холестерола (12).

Липсата на силна повсеместна корелация между EFV и ИТМ като отделни предиктори за коронарен риск в настоящата извадка е подобна на предходни наши резултати по отношение на оценката на този риск (2). При отделен анализ на същата група пациенти и контроли се установява несъответствие в степента на риска, определена от давността на диабета и коронарния калциев скор, измерен с КТ (2). Това предполага необходимост от оптимизация и интеграция на различните системи за стратификация на риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати донякъде съвпадат с литературнообоснованите очаквания за корелация между EFV и ИТМ, основно при мъжете с дългогодишен Т13Д. Установява се и корелация между стойностите на EFV и нивата на холестерол при жени с дългогодишен Т13Д и при всички контролни групи. Находките насочват мисленето към потенциална преоценка и сливане на известните рискови фактори в нова кохерентна система.

Проучването е подкрепено от Фонд „Научни изследвания“ към Министерство на образованието и науката на България (договор ДН 13/3 от 14.12.2017 г.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019 Mar 1;278:254-260. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.089. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30297191.
2. Chalakova T, Yotov Y, Tsochev K, Bocheva Y, Iotova V, Usheva N, Galcheva S, Valchev G. Risk Of Cardiovascular Diseases In People With Type 1 Diabetes Mellitus, *Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e177-e178* doi: 10.1097/01.hjh.0000746392.58396.1b
3. Christensen RH, von Scholten BJ, Lehrskov LL, Rossing P, Jørgensen PG. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 25;11:2042018820928824. doi: 10.1177/2042018820928824. PMID: 32518616; PMCID: PMC7252363.
4. Commandeur F, Goeller M, Betancur J, Cadet S, Doris M, Chen X, Berman DS, Slomka PJ, Tamarappoo BK, Dey D. Deep Learning for Quantification of Epicardial and Thoracic Adipose Tissue From Non-Contrast CT. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018 Aug;37(8):1835-1846. doi: 10.1109/TMI.2018.2804799. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29994362; PMCID: PMC6076348.
5. Dönmez Y, Bulut A. Epicardial fat thickness is significantly increased and related to LDL cholesterol level in patients with familial hypercholesterolemia. *J Ultrasound.* 2019 Sep;22(3):309-314. doi: 10.1007/s40477-019-00368-3. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30852775; PMCID: PMC6704218.
6. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2004 Mar;27(3):704-8. doi: 10.2337/diacare.27.3.704. PMID: 14988289.
7. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl UC, Tittus J, Parhofer K, Becker C, Reiser M, Knez A, Leber AW. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 May;29(5):781-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.180653. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19229071.
8. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, Pontone G. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis.* 2021 Mar;321:30-38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.008. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33636676.
9. Hell MM, Achenbach S, Schuhbaeck A, Klinghammer L, May MS, Marwan M. CT-based analysis of pericoronary adipose tissue density: Relation to cardiovascular risk factors and epicardial adipose tissue volume.

- J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Jan-Feb;10(1):52-60. doi: 10.1016/j.jcct.2015.07.011. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26256553.
10. Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Hong YM. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. Korean Circ J. 2012 Jul;42(7):471-8. doi: 10.4070/kcj.2012.42.7.471. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22870081; PMCID: PMC3409396.
 11. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? Curr Atheroscler Rep. 2016 May;18(5):21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4. PMID: 26973130.
 12. Manno C, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Zupo R, Gesualdo L, Silvestris F, De Pergola G. Relationship of para- and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects. Eat Weight Disord. 2019 Feb;24(1):67-72. doi: 10.1007/s40519-018-0532-z. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29956099.
 13. Mohammadzadeh M, Mohammadzadeh V, Shakiba M, Motevalli M, Abedini A, Kadivar S, Entezari P, Mohammadzadeh A. 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.
 14. Muzurović EM, Vujošević S, Mikhailidis DP. Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes? J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021 Sep;26(5):415-436. doi: 10.1177/10742484211006997. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844605.
 15. Noyes AM, Dua K, Devadoss R, Chhabra L. Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease. World J Diabetes. 2014 Dec 15;5(6):868-76. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.868. PMID: 25512789; PMCID: PMC4265873.
 16. Russo R, Di Iorio B, Di Lullo L, Russo D. Epicardial adipose tissue: new parameter for cardiovascular risk assessment in high risk populations. J Nephrol. 2018 Dec;31(6):847-853. doi: 10.1007/s40620-018-0491-5. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29704210.
 17. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. Int J Mol Sci. 2019 Nov 28;20(23):5989. doi: 10.3390/ijms20235989. PMID: 31795098; PMCID: PMC6929015.
 18. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, Lu LF, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):876-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18778397.
 19. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. Coron Artery Dis. 2012 Jun;23(4):227-33. doi: 10.1097/MCA.0b013e328351ab2c. PMID: 22361934.
 20. Zhou J, Chen Y, Zhang Y, Wang H, Tan Y, Liu Y, Huang L, Zhang H, Ma Y, Cong H. 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:

Съмър Ел Шемери
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: summer_90@abv.bg
