



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**ПОВЕЗАНОСТ ПОКАЗАТЕЉА ЗАПРЕМИНЕ И ДИСТРИБУЦИЈЕ  
ЕПИКАРДИЈАЛНОГ МАСНОГ ТКИВА СА  
АНТРОПОМЕТРИЈСКИМ ПОКАЗАТЕЉИМА МАСЕ И  
ДИСТРИБУЦИЈЕ УКУПНОГ МАСНОГ ТКИВА У ОДНОСУ НА  
СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ, МЕНСТРУАЛНИ СТАТУС И РИЗИК  
ОД КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ КОД ЖЕНА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Ментори:

проф. др Биљана Срдић Галић

проф. др Анастасија Стојшић Милосављевић

Кандидат:

асист. др Зорка Дрвенција

Нови Сад, 2022. године

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Зорка Дрвенција
Ментори:	Проф. др Биљана Срдић Галић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду Проф. др Анастасија Стојшић Милосављевић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
Наслов рада:	Повезаност показатеља запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива са антропометријским показатељима масе и дистрибуције укупног масног ткива у односу на степен ухрањености, менструални статус и ризик од коронарне болести код жена
Језик публикације (писмо):	Српски (ћирилица)
Физички опис рада:	Број: Страница - 165 Поглавља - 8 Референци - 426 Табела - 54 Слика - 18 Графикона - 5 Прилога /
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Анатомија, Радиологија, Кардиологија, Ендокринологија, Антропологија
Кључне речи / предметна одредница:	гојазност; перикардијум; масно ткиво; коронарна ангиографија; коронарна стеноза; менопауза; кардиоваскуларни фактори ризика; машинско учење; вештачке неуронске мреже
Резиме на језику рада:	<p><b>Увод:</b> Последњих деценија се региструје висока учесталост кардиоваскуларних болести у укупној структури морталитета, при чему преваленција гојазности, као једног од најзначајнијих фактора ризика за развој кардиоваскуларних обољења, достиже епидемијске размере широм света. У погледу ризика од развоја кардиометаболичких компликација гојазности значајно је увећање висцералних масноткивних депоа, што условљава повећање ризика код жена у постменопаузалном периоду. Као веома значајан висцерални масноткивни депо истиче се епикардијално масно ткиво (ЕМТ), које је анатомски и функционално у блиском контакту са миокардом и коронарним артеријама и има кардиопротективну улогу, али његова дисфункција у гојазности доводи до настанка атеросклеротских промена на овим крвним судовима и развоја коронарне болести. Циљ истраживања је била анализа масе и дистрибуције укупног масног ткива, запремине и дистрибуције ЕМТ у односу на степен ухрањености (<i>ВМ</i>), менструални статус и ризик од развоја коронарне болести код жена.</p> <p><b>Материјал и методе:</b> Истраживањем је била обухваћена 221 женска особа, различитог степена ухрањености, менструалног статуса и ризика од коронарне болести која је била подвргнута антропометријским мерењима и снимању коронарних крвних судова компјутеризованом томографијом (<i>СТ</i> коронарографија).</p> <p><b>Резултати:</b> Испитанице са стенозом коронарних крвних судова имале су већи <i>ВМ</i>, више вредности показатеља централне гојазности, више вредности калцијум скора као и веће вредности запремине ЕМТ у односу на испитанице са уредним налазом на коронарним артеријама, при чему</p>

	<p>је <i>ramus interventricularis anterior</i> леве коронарне артерије био најчешће захваћен променама. У односу на степен стенозе коронарних артерија дефинисана је предиктивна вредност запремине ЕМТ од 70,97 ml. Гојазне постменопаузалне испитанице су имале значајно већу запремину ЕМТ (99,87±37,77 ml), како у односу на нормално ухрањене постменопаузалне (67,19±30,78 ml), тако и пременопаузалне испитанице различитог степена ухрањености (нормално ухрањене: 48,44±29,38 ml; гојазне: 60,00±23,35 ml). Старост је позитивно корелирала са запремином ЕМТ, нарочито на рачун пораста дебљине ЕМТ у пределу предњег међукоморног жлеба, десне ивице срца, предњег слободног зида десне коморе као и горњег зида десне коморе. Пре- и постменопаузалне испитанице са централном гојазношћу имале су значајно већу запремину ЕМТ у односу на оне са нормалним вредностима обима струка. Као најбољи предиктори запремине ЕМТ показали су се старост, обим струка, време проведено у седентарним активностима и дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца (64% варијансе).</p> <p><b>Закључак:</b> Запремина ЕМТ се код жена значајно повећава током старења, нарочито након менопаузе. Запремина ЕМТ корелира са централном гојазношћу независно од менопаузалног статуса и степена ухрањености, као и са степеном стенозе коронарних артерија, што је условљено старошћу.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	10.9.2019.
Датум одбране:	
Чланови комисије:	Председник: Члан: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Zorka Drvendzija
Supervisors	Prof. Dr. Biljana Srdic Galic, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine Prof. Dr. Anastazija Stojisic Milosavljevic, Full Professor, University of Novi Sad, Faculty of Medicine
Thesis title:	Association of volume and distribution of epicardial adipose tissue with anthropometric mass and total adipose tissue distribution according to nutrition level, menstrual status and coronary disease risk in women
Language of text (script):	Serbian language (cyrillic)
Physical description:	Number of: Pages - 165 Chapters - 8 References - 426 Tables - 54 Illustrations - 18 Graphs - 5 Appendices /
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Anatomy, Radiology, Cardiology, Endocrinology, Anthropology
Subject, Key words:	Obesity; Pericardium; Adipose Tissue; Coronary Angiography; Coronary Stenosis; Menopause; Heart Disease Risk Factors; Machine Learning; Neural Networks, Computer
Abstract in English language:	<p><b>Introduction:</b> In recent decades, a high incidence of cardiovascular disease in the overall structure of mortality has been registered, with the prevalence of obesity, as one of the most important risk factors for the development of cardiovascular disease, which is reaching epidemic proportions worldwide. In terms of the risk of developing cardiometabolic complications of obesity, there is a significant increase in visceral fat tissue depots, which causes an increased risk in postmenopausal women. Epicardial adipose tissue (EAT) stands out as a very important visceral fat tissue depot, which is anatomically and functionally in close contact with the myocardium and coronary arteries and has a cardioprotective role, but its dysfunction in obesity leads to atherosclerotic changes in these blood vessels and causes the development of coronary disease. This study aimed to analyze the mass and distribution of total adipose tissue, volume, and distribution of EAT in correlation with nutritional status (BMI), menstrual status, and risk of developing the coronary disease in women.</p> <p><b>Material and methods:</b> The study included 221 women of varying degrees of nutrition, menstrual status, and risk of coronary heart disease, who underwent anthropometric measurements and imaging of coronary blood vessels by computed tomography (CT coronary angiography).</p> <p><b>Results:</b> Subjects with coronary artery stenosis had higher BMI, higher values of central obesity, higher values of calcium score, and higher values of EMT volume compared to subjects with normal coronary artery findings, and left anterior descending artery (LAD) was the most affected by changes. The predictive value of EAT volume was 70.97 ml and it was defined in relation to the degree of coronary artery stenosis. Obese postmenopausal subjects had a significantly higher volume of EAT (<math>99.87 \pm 37.77</math> ml), both compared to</p>

	<p>normal weight postmenopausal (<math>67.19 \pm 30.78</math> ml) and premenopausal subjects with different degrees of nutrition (normal weight: <math>48.44 \pm 29.38</math> ml; obese: <math>60.00 \pm 23.35</math> ml). Age was positively correlated with EAT volume, especially due to the increase in EAT thickness in the region of the anterior interventricular groove, the right edge of the heart, the anterior free wall of the right ventricle as well as the upper right ventricular wall. Pre- and postmenopausal subjects with central obesity had a significantly higher EAT volume compared to those with normal waist circumference values. Age, waist circumference, time spent in sedentary activities, and EAT thickness at the level of the upper right ventricular wall (65% of variance) proved to be the best predictors of EAT volume.</p> <p><b>Conclusion:</b> EAT volume in women increases significantly during aging, especially after menopause. EAT volume correlates with central obesity regardless of menopausal status and level of nutrition, as well as with the degree of coronary artery stenosis, which is conditioned by age.</p>
Accepted on Scientific Board on:	10.9.2019
Defended:	
Thesis Defend Board:	President: Member: Member: Member: Member:
Note:	

## Захвалница

*Желим да се захвалим свима који су ми помогли у реализацији овог истраживања и тиме допринели да га успешно окончам.*

*Неизмерно хвала мојим менторкама, проф. др Биљани Срдић Галић која ми је ментор још од студентских дана и која ме је увела у свет науке и инспирисала да наставим да њиме корачам, несебично делећи са мном своје богато знање и искуство и пружајући ми безрезервну помоћ, подршку и разумевање, уз максималну посвећеност изради ове докторске дисертације, као и проф. др Анастасији Стојишић Милосављевић која је омогућила реализацију овог истраживања и пружила ми безграничну помоћ и подршку при изради дисертације.*

*Велику захвалност дугујем проф. др Зори Коњовић, проф. др Ђорђу Обрадовићу и асист. Станку Гаврићу који су ми помогли у техничкој изведби дисертације и креирали софтвер за потребе истраживања. Хвала им за издвојено време, уложен труд и напор како би дисертација добила прави облик.*

*Велику захвалност дугујем и др Оту Ађићу за сву помоћ, подршку, добронамерне и стручне савете као и пружено знање како бих што квалитетније и успешније извела истраживање.*

*Ово истраживање не би било могуће без помоћи и подршке запослених на Одељењу за имџинг дијагностику Института за кардиоваскуларне болести Војводине те се неизмерно захваљујем др Николи Комазецу, др Драгану Лазаревићу, др Александру Лазаревићу, радиолошким техничарима Зорану Рендићу, Николи Самарџији, Владимиру Савићу, Светозару Делићу и Снежани Пјевалица, медицинским сестрама Марији Качавенда, Снежани Тешовић, Радмили Станковић и Јелени Ђорђевић, као и инжењеру Зорану Ремеру на указаној помоћи, уложеном труду и времену као и пруженом гостопримству.*

*Од непроцењивог значаја ми је била помоћ, подршка и разумевање свих запослених на Заводу за анатомију Медицинског факултета у Новом Саду где сам запослена те им се овом приликом посебно захваљујем што су омогућили да несметано спроводим истраживање. Такође, велику захвалност дугујем и запосленима на Клиници за радиологију Клиничког центра Војводине где обављам свој специјалистички стаж јер су били предусетљиви и пуни разумевања, а посебно асист. др Александру Спасићу за пружену подршку и савете око истраживања.*

*Посебно се захваљујем доц. др Нини Бркић Јовановић на пруженој подршци и стручним саветима приликом статистичке обраде података као и др Благоју Анђелићу из Центра за судску медицину Клиничког центра Војводине за начињене репрезентативне фотографије које су употпуниле ову дисертацију.*

*Највећу захвалност дугујем својој породици и пријатељима за пружену безграничну подршку и разумевање како бих што лакше и успешније завршила дисертацију. Огромно хвала мојим родитељима Божидару и Снежани и брату Зорану што су ми читав живот били безрезервна подршка, ветар у леђа и ослонац, што су веровали у мене и имали разумевања за све моје жеље и амбиције и помагали ми да их реализујем те имају највеће заслуге и за израду ове дисертације.*

*Докторску дисертацију посвећујем стрицу Дојчилу као знак захвалности за пружену љубав, пажњу, помоћ и подршку и иако више физички није уз мене његови савети су ми били подстрек и мотивација да наставим да се трудим, а сигурна сам да би данас као и увек био најпоноснији што сам успела да завршим и овај сегмент свог образовања.*

*Зорка Дрвенџија*

# САДРЖАЈ

<b>1. Увод</b> .....	1
1.1 Кардиоваскуларне болести.....	1
1.1.1 Фактори ризика.....	3
1.3 Масно ткиво.....	9
1.3.1 Масноткивни депои.....	13
1.3.2 Утицај пола и старости на регионалну дистрибуцију масног ткива.....	16
1.3.3 Дисфункција масног ткива у гојазности.....	18
1.3.4 Квантификација масног ткива.....	19
1.4 Епикардијално масно ткиво.....	21
1.4.1 Хистолошке и функционалне карактеристике епикардијалног масног ткива.....	25
1.4.2 Утицај расне и етничке припадности, пола и старења на величину епикардијалног масног ткива.....	26
1.4.3 Улога епикардијалног масног ткива у развоју кардиометаболичких компликација гојазности.....	27
1.4.4 Квантификација епикардијалног масног ткива.....	32
<b>2. Циљеви и хипотезе истраживања</b> .....	34
2.1 Циљеви истраживања.....	34
2.2 Хипотезе истраживања.....	34
<b>3. Материјал и методе</b> .....	36
3.1 Антропометрија.....	37
3.2. Соматотипизација.....	40
3.3 Процена укупне масне масе.....	41
3.4 <i>СТ</i> коронарографија.....	41
3.5 Одређивање запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива.....	43
3.6 Процена ризика од развоја коронарне болести.....	51
3.7 Статистичка обрада података.....	52
<b>4. Резултати</b> .....	54
4.1 Социодемографске, репродуктивне и антрополошке карактеристике испитиване групе.....	54
4.2 Волумен и дистрибуција епикардијалног масног ткива у односу на степен ухрањености и менструални статус.....	63
4.3 Показатељи запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива у односу на централну гојазност.....	68

4.4	Анализа утицаја старости на показатеље запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива.....	72
4.5	Корелација запремине епикардијалног масног ткива и антропометријских показатеља дистрибуције масног ткива .....	77
4.6	Показатељи запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива и степен стенозе коронарних артерија.....	79
4.7	Вредности калцијум скора у односу на степен ухрањености, менструални статус, централну гојазност и запремину и дистрибуцију епикардијалног масног ткива.....	90
4.8	Анализа утицаја фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести на запремину епикардијалног масног ткива .....	100
4.9	Израда предиктивних модела.....	102
<b>5.</b>	<b>Дискусија</b> .....	<b>105</b>
5.1	Запремина и дистрибуција епикардијалног масног ткива, гојазност и кардиоваскуларни ризик.....	105
5.2	Епикардијално масно ткиво и централна гојазност .....	113
5.3	Епикардијално масно ткиво, пол, старост и менструални статус .....	115
5.4	Епикардијално масно ткиво и фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести .....	118
<b>6.</b>	<b>Закључци</b> .....	<b>122</b>
<b>7.</b>	<b>Литература</b> .....	<b>124</b>
<b>8.</b>	<b>План третмана података</b> .....	<b>161</b>



## 1. Увод

Епидемиолошке студије у нашој популацији указују на високу учесталост кардиоваскуларних болести у укупној структури морталитета, при чему гојазност, као један од најзначајнијих фактора ризика за развој кардиоваскуларних обољења (КВБ), има највећу преваленцију на подручју Војводине. У погледу ризика од развоја кардиометаболичких компликација гојазности регионална дистрибуција масног ткива се показала значајнијом од укупне масне масе, посебно када је реч о увећању висцералних масноткивних депоа. Познато је да је образац дистрибуције масног ткива детерминисан старашћу и полом, што условљава већи кардиометаболички ризик код мушкараца и жена у постменопаузалном периоду.

Епикардијално масно ткиво (ЕМТ) представља веома значајан висцерални масноткивни депо, који је анатомски и функционално у блиском контакту са миокардом и коронарним артеријама. У физиолошким условима, епикардијално масно ткиво показује биохемијска, механичка и термогена кардиопротективна својства. Међутим, у патолошким условима, увећано и дифункционално епикардијално масно ткиво може да испољи кардиотоксично дејство. Попут осталих висцералних масноткивних депоа, ни запремина епикардијалног масног ткива не мора стриктно да корелира са степеном ухрањености, али корелира са коронарним ризиком, што детекцију овог депоа чини посебно значајном. Исто тако, није довољно познато у којој мери распоред самог ЕМТ утиче на висину коронарног ризика, нити у каквој је вези са величином других масноткивних депоа, а с обзиром на то да квантификација ЕМТ, посебно његове запремине, није увек доступна, дефинисање довољно сензитивног антропометријског показатеља који корелира са величином ЕМТ би олакшало детектовање особа са повишеним ризиком од развоја коронарне болести. Истовремено, креирање базе података о величини ЕМТ и нивоа коронарног ризика код жена различитих старости, различитог менструалног статуса и различитих физичких карактеристика омогућило би боље сагледавање динамике овог масноткивног депоа и његове улоге у патофизиологији коронарне болести.

### 1.1 Кардиоваскуларне болести

Према подацима СЗО [1] из 2020. године, КВБ заузимају прво место међу узрочницима смрти већ двадесет година. Број смртних случајева изазваних болешћу срца драстично је порастао за више од два милиона у односу на 2000. годину и износио

је скоро девет милиона у 2019. години. Болести срца сада чине 16% укупног морталитета међу свим узрочницима. Према подацима Националног регистра за акутни коронарни синдром Србије, од болести срца и крвних судова током 2015. године у Србији је умрло 54 376 особа, што чини 52,4% свих узрока смрти, при чему је нешто већа учесталост регистрована међу мушкарцима, сем у групи особа старијих од 75 година где је већи број жена [2].

Акутни коронарни синдром обухвата клиничка стања која настају као последица акутне исхемије или некрозе миокарда и може да се испољи као нестабилна ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда са и без елевације *ST* сегмента, инфаркт миокарда са блоком леве гране и изненадна срчана смрт. Коронарна болест је шири појам и обухвата, поред наведених болести, и стабилну ангину пекторис [3]. Коронарна болест се развија као последица атеросклерозе или атеросклеротске оклузије коронарних артерија [3,4].

До развоја атеросклеротских промена у коронарним судовима долази услед накупљања липопротеина у интими коронарних артерија [5]. Липопротеини мале густине (*low-density lipoproteins, LDL*) у високој концентрацији поседују способност да се накупљају на месту оштећења крвног суда где долази до њихове оксидације [6]. Оксидовани или модификовани *LDL* привлаче леукоците које затим фагоцитишу макрофаги и долази до формирања тзв. пенастих ћелија. Пенасте ћелије се потом умножавају и формирају „масно јастуче“ које представља најранији облик лезије у атеросклерози. Формирање оваквих лезија покреће сигнале који доводе до пролиферације и миграције глатких мишићних ћелија. Као последица формирања ових лезија долази до опструкције протока кроз коронарне артерије што доводи до неравнотеже између „понуде“ и „потражње“ миокарда за кисеоником [7]. Са друге стране, некада велики атеросклеротски плакови не изазивају поремећај перфузије тако да степен стенозе не зависи директно од величине плака, али зависи од дијаметра крвног суда који је захваћен плаком. Разликују се стабилни и нестабилни плакови. Нестабилни атеросклеротски плак се карактерише великом накупином липида, високом концентрацијом макрофага што указује на присуство инфламаторног процеса, малом количином колагена и танком „капом“ која прекрива плак. Супротно овоме, стабилни атеросклеротски плак има мали пул липида, велику количину колагена и ниску концентрацију макрофага, што указује на инфламаторни процес ниског степена, или његово одсуство, и дебелу „капу“ која прекрива плак. Стабилни плак може у сваком

моменту постати нестабилан и обратно. Нестабилни плак је неповољнији јер може доћи до његове руптуре и хеморагије или до тромбозе и оклузије. У случају руптурираног плака код ког је дошло до формирања тромба, али без потпуне оклузије крвног суда, јавља се нестабилна ангина или нон-стеми инфаркт миокарда (без елевације *ST* сегмента), док потпуна оклузија артерије доводи до стеми инфаркта (са присутном елевацијом *ST* сегмента) [8]. Код значајног броја пацијената присутне су калцификације у атеросклеротским плаковима које су знак прогресије коронарне болести. У развој калцификације атеросклеротских плакова укључене су ендотелијалне прогениторске ћелије, макрофаги, васкуларне глатке мишићне ћелије и матичне мезенхималне ћелије. Процес калцификације започиње у зиду инфламацијом захваћеног крвног суда где активирани макрофаги секретују проинфламаторне цитокине, што доводи до апоптозе глатких мишићних ћелија. Из апоптотичних ћелија се ослобађа калцијум и формирају се екстрацелуларне калцификоване везикуле чијим накупљањем у плаку настају микрокалцификације које временом прерастају у макрокалцификације. Детектовање калцификација у атеросклеротским плаковима коронарних артерија врши се на нативним снимцима компјутеризоване томографије коронарних артерија (*CT* коронарографија) и изражава као вредност Агатстон калцијум скорa који се сматра показатељем коронарног ризика [9-14]. Преваљенција коронарне калцификације расте са годинама, а код жена се нарочито повећава након 60. године [15-17].

### 1.1.1 Фактори ризика

Главни фактори ризика за развој атеросклерозе су пушење, дијабетес, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, недовољна физичка активност, конзумирање алкохола и употреба контрацептивних пилула [18-20].

Доказано је да су кардиоваскуларна обољења, превасходно коронарна болест, ретка међу женама у репродуктивном периоду [21,22], а да је менопауза, независно од година живота, фактор ризика за развој коронарне болести [23]. Заправо, естроген има важну заштитну улогу од КВБ јер снижава концентрацију *LDL* холестерола, повећава ниво *HDL* холестерола (*high-density lipoproteins, HDL*) [24], има антиоксидативни потенцијал, доприноси вазодилатацији и инхибира миграцију и пролиферацију глатких мишићних ћелија у зиду крвног суда [25,26]. На површини глатких мишићних ћелија крвних судова и ендотелних ћелија присутни су естрогени рецептори [24]. Везујући се за ове рецепторе естроген стимулише вазодилатацију, делом тако што стимулише синтезу простаглицина и азот оксида, али и тако што смањује производњу

вазоконстрикторских агенаса као што су производи циклооксигеназе, реактивне врсте кисеоника, ангиотензин II и ендотелин1. У *in vitro* условима естроген остварује директни ефекат на глатке мишићне ћелије коронарних артерија тако што стимулише прилив калијума, а инхибира прилив калцијума. Инхибицијом пролиферације глатких мишићних ћелија крвних судова естроген спречава формирање атеросклеротског плака [27,28].

Са друге стране, употреба синтетског естрогена, који се налази у препаратима за контрацепцију и хормонску супституциону терапију код жена након менопаузе, праћена је већим ризиком од тромбозе, инzulта и КВБ [22] у односу на жене које не узимају ове препарате. Међутим, употреба таблета за контрацепцију је широко распрострањена и процењује се да око 100 милиона жена у свету узима ове таблете [29]. Истраживања су показала да је ризик од развоја акутног инфаркта миокарда три пута већи међу женама које узимају ове таблете независно од тога о којој генерацији контрацептива се ради [30]. Такође, међу женама које узимају ове препарате описани су и ретки облици тромбозе као што су тромбоза горњих екстремитета, интраабдоминална тромбоза, тромбоза можданих синуса, као и површни венски тромбофлебитис [31]. Ова нежељена дејства су израженија код жена које имају урођене или стечене поремећаје коагулације крви (хиперкоагулабилна стања, тромбофилија и сл.) [32]. Наиме, употреба оралних контрацептива доводи до пораста нивоа прокоагулантних фактора у крвној плазми (фибриноген, протромбин, фактори VII, VIII и X), али и до умереног смањења концентрације фактора V и антитромбина, што све повећава ризик од тромбозе. Такође, остварују и фибринолитички ефекат јер доводе до повећања концентрације плазминогена, као и снижења концентрације активатора инхибиције плазминогена-1. Ипак, ови фибринолитички ефекти су делимичко компензовани порастом нивоа инхибитора тромбином активисане фибринолизе [33-39]. Такође, увођење хормонске супституционе терапије код жена које немају више менструалне циклусе иницијално је имало за циљ да превенира појаву нежељених кардиоваскуларних догађаја, остеопорозе и да смањи симптоме који су у вези са менопаузом [40]. Међутим, искуства су показала да ова терапија може бити праћена и озбиљним нежељеним ефектима као што су венска тромбоза, артеријска тромбоза, кардиоваскуларна обољења, карцином дојке и ендометријума, што захтева опрез код увођења ове терапије и детаљну процену бенефита по здравље пацијенткиња [41,42]. Различити типови естрогена који се користе

за ову терапију су шест пута мање потентни у односу на етинил естрадиол, који се користи за оралне контрацептиве [32].

Трудноћа се такође сматра једним од фактора ризика за развој коронарне болести и цереброваскуларних болести због повећаног ризика од развоја инсулинске резистенције и дислипидемије, као и могућег развоја прееклампсије и гестацијског дијабетеса [43]. Трудноћа повећава ризик од развоја тромбозе дубоких вена [44], а услед пораста волумена плазме повећава се и ризик од развоја гломерулопатије, кардиомиопатије, артеријске анеуризме, као и руптуре артеријско-венских малформата [43].

Постоје и докази да већи број трудноћа повећава ризик од развоја коронарне болести и да се након друге трудноће тај ризик увећава за око 30% [45]. Објашњење лежи у чињеници да трудноћа смањује период изложености већим концентрацијама естрогена, а продужава период у коме су жене изложене ризику од развоја инсулинске резистенције [46].

Бројне студије су потврдиле да уравнотежена исхрана и редовна физичка активност повољно утичу на кардиоваскуларне исходе како у виду превенције, тако и у виду терапије. Истраживања су показала да најмањи ризик од КВБ имају жене непушачи, са  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ , које конзумирају највише пола дозе алкохолног пића на дан и које се баве јаком до умереном физичком активношћу (што укључује и брзи ход) у просеку пола сата дневно. Оне имају за 80% мању преваленцију кардиоваскуларних обољења у односу на жене које имају бар један фактор ризика [47,48].

Бројне проспективне епидемиолошке студије су показале да гојазност вишеструко повећава ризик од развоја коронарне болести срца, независно од присуства других фактора ризика. Притом, већина аутора истиче да је централна гојазност та која је у директној вези са повећањем кардиоваскуларног ризика [49,50] и истичу предност коришћења обима струка у односу на  $BMI$ . Такође, наглашавају да је важно у обзир узети и дужину трајања ексцесивног накупљања масног ткива [51,52]. Познато је и да гојазност има индиректни ефекат на васкуларни систем узрокујући дислипидемију, хипертензију, опструктивну слип апнеју, инсулинску резистенцију, повишен ниво лептина, системску инфламацију, повишен ниво слободних масних киселина (СМК) које остварују липотоксични ефекат на ћелије миокарда. Бројне студије су показале да је повећана

запремина ЕМТ у гојазности повезана са степеном коронарне стенозе. Сматра се да су системска инфламација и адипокини које лучи ЕМТ кључни фактори који доприносе развоју атеросклеротских промена коронарних артерија у гојазности [53-55].

## 1.2 Гојазност

Последњих деценија преваленција гојазности порасла је широм света достижући епидемијске размере. Према последњим подацима Светске здравствене организације (СЗО) за 2016. годину, 1,9 милијарди одраслих особа широм света имало је прекомерну телесну масу, од чега је чак 650 милиона било гојазно што је троструко већи број у односу на 1975. годину. У популацији одраслих особа 39% мушкараца и 40% жена је са прекомерном телесном масом док је 11% мушкараца и 15% жена гојазно [56]. Слична ситуација је и у Србији где је, према подацима истраживања здравља становника Републике Србије из 2006. године, 18,3% становника било гојазно, док резултати истраживања из 2013. године указују на тренд повећања учесталости гојазности на 21,2% [57].

Гојазност и прекомерна телесна маса дефинисане су као прекомерно накупљање масног ткива у телу у мери која доводи до нарушавања здравља [56]. Повећање масне масе последица је позитивног енергетског баланса који се јавља када је потрошња енергије мања од енергетског уноса [58]. Појави феномена глобалне гојазности доприноси пре свега прекомерни унос хране [59], али и промене у понашању савременог човека у смислу смањења физичке активности на радном месту као и смањења енергије потребне за обављање кућних послова [60]. Такође, развој гојазности снажно је повезан и са социоекономским статусом и факторима животне средине који могу довести до епигенетских модификација кроз тзв. „ген-окружење” интеракције [61].

У клиничкој пракси прекомерна телесна маса и гојазност се дефинишу на основу вредности индекса телесне масе (*body mass index*, *BMI*). Прекомерна телесна маса одговара вредностима *BMI* у распону од 25 до 29,9  $kg/m^2$ , док вредности преко 30  $kg/m^2$  одговарају гојазности. У категорији гојазних разликују се три степена: први (*BMI* између 30 и 34,9  $kg/m^2$ ), други (*BMI* између 35 и 39,9  $kg/m^2$ ) и трећи (*BMI* преко 40  $kg/m^2$ ), који је означен као патолошка гојазност [62]. Међутим, *BMI* као показатељ односа телесне масе изражене у килограмима и квадрата телесне висине изражене у метрима ( $BMI = TM_{kg}/TB_m^2$ ) не прави разлику између масне масе, мишићне масе и коштане масе, тј. не даје нам податак о телесном саставу. Такође, не може да укаже на регионалну

дистрибуцију масног ткива, што је важан податак јер у погледу ризика од развоја кардиометаболичких компликација гојазности значајнија је регионална дистрибуција масног ткива него сама маса масног ткива, посебно величина висцералних масноткивних депоа, као показатеља централне гојазности [63]. Из тих разлога се препоручује мерење обима струка као показатеља централне гојазности, јер он прецизније говори о количини масног ткива депонованог око органа. Према препоруци Међународног удружења за дијабетес (*International Diabetes Federation, IDF*) обим струка већи од 90 cm код мушкараца, односно већи од 80 cm код жена сматра се ризичним за развој метаболичког синдрома [64].

Међутим, познато је да степен кардиометаболичког ризика не мора увек да корелира са степеном гојазности, то јест укупном масом масног ткива, као и да постоје извесни облици латентне, „кардиометаболичке гојазности“ у нормалној ухрањености, као и фенотипске гојазности без кардиометаболичких компликација [65-67]. „Метаболички здрава гојазност“ (МЗГ) односи се на гојазне особе које имају високе вредности *BMI*, а кардиометаболички су здраве. Ове особе имају високу осетљивост на инсулин, уредан липидни статус и низак ниво проинфламаторних цитокина у крвној плазми и масном ткиву [68,69]. Преваљенција МЗГ међу гојазним особама у Европи износи око 20-30%, заступљенија је међу женама и показује тенденцију опадања са старењем [70]. Метаболички здраве гојазне особе имају мању масу висцералног масног ткива, нижи степен стеатозе јетре и мање вредности односа дебљине *tunicae intimaе* и *tunicae mediae* него гојазне особе које имају кардиометаболичке компликације [68,71]. Ризик од развоја кардиоваскуларних обољења и морталитета ових особа може да се упореди са ризиком код нормално ухрањених особа [72,73]. Са друге стране, метаболички гојазне особе са нормалном телесном масом представљају подгрупу нормално ухрањених индивидуа које карактерише исти кардиоваскуларни ризик као и гојазне особе [74]. Наиме, ове особе су нормално ухрањене али имају висок проценат висцералног масног ткива, хиперинсулинемију и ниску инсулинску осетљивост, дислипидемију и висок ниво проинфламаторних цитокина у крвној плазми [75]. Међу њима је висока инциденција дијабетес мелитуса тип 2, а склонији су и изненадној срчаној смрти [76]. Посебан вид гојазности у нормалној телесној маси је саркопенична гојазност која представља комбинацију ниске масе и функције скелетних мишића (саркопенија) и повећане масе масног ткива, која је карактеристична за старије особе [77]. Бројне студије показују да саркопенична гојазност много више повећава ризик од

метаболичких поремећаја, кардиоваскуларних компликација и свеукупног морталитета него саркопенија и гојазност понаособ [78-80].

Гојазност има изразитији утицај на физичко, репродуктивно, психолошко и социјално здравље жена у поређењу са мушкарцима [81]. Тако је ризик од оболевања од типа 2 дијабетеса код особа са *BMI* преко  $30 \text{ kg/m}^2$  код жена 28 пута већи у односу на особе са *BMI* испод  $22 \text{ kg/m}^2$ , док је код мушкараца исти ризик већи седам пута [82,83]. Гојазност је повезана са повећаном стопом неплодности и ризика за појаву синдрома полицистичних јајника (*polycystic ovary syndrome, PCOS*) [81,84]. Гојазност носи низ озбиљних ризика током трудноће. У раној трудноћи, код гојазних жена повећана је стопа побачаја, а сем тога, присуство масног ткива отежава визуализацију плода приликом ултразвучног прегледа. Код гојазних трудница већа је стопа трудноћом изазване хипертензије и прееклампсије, веће су стопе гестацијског дијабетеса, као и венске тромбоемболије. Током порођаја, гојазне жене имају веће стопе дистоције и, самим тим, виши проценат индукованих порођаја. Након порођаја, гојазне жене имају повећан ризик од постпорођајних хеморагија, инфекција и венске тромбоемболије. Гојазност је повезана и са повећаним ризиком од повреде новорођенчета током порођаја, појавом урођених абнормалности, дистрес синдрома, перинаталног морбидитета и морталитета [85]. Током старења долази до пораста ризика од развоја хроничних болести повезаних са гојазношћу, као што су дијабетес мелитус тип 2, хипертензија, КВБ, као и малигна обољења, код жена на првом месту карцином дојке [86,87]. Ризик од развоја коронарне болести код жена током старења повећава се за 50 до 60% док се код мушкараца тај ризик повећава за само једну трећину [88]. Неповољнији ефекат старења на развој кардиоваскуларних обољења код жена сматра се последицом смањења нивоа протективног *HDL* холестерола, појачаног симпатичког одговора на стрес, повећања централне масне масе и пораста вискозности крви у односу на репродуктивни период.

У односу на етничку припадност, уочава се већа учесталост гојазности међу Афроамериканцима (36,1%), Латиноамериканцима (33,6%) и припадницима беле расе (22%), док је најмања учесталост међу Азијатима (9,8%). У односу на пол, код мушкараца је највећа преваленција гојазности у популацији Латиноамериканаца, док је код жена највећа преваленција међу Афроамериканкама [89].



### 1.3 Масно ткиво

Током последњих деценија концепт масног ткива као пасивног складишта липида је ревидиран. Данас је јасно да је масно ткиво динамично ткиво, које је ендокрино активно и које је способно да реагује на бројне хормоналне, нервне, инфламаторне и метаболичке сигнале [90].

Масно ткиво чине стем ћелије, преадипоцити и зрели адипоцити са депонованим триацилглицеролима, док неадипоцитна ћелијска компонента укључује инфламаторне ћелије (макрофаге), ћелије имуног система, периците и ендотелне ћелије [91]. Адипоцити се нормално развијају из прекурсорских мезенхималних ћелија, преадипоцита, под утицајем различитих хормоналних и сигналних механизма. Преадипоцити се диференцирају у адипоците као одговор на дејство инсулину сличног фактора раста 1 (*insulin-like growth factor 1, IGF 1*), глукокортикоида и цикличног *AMP* (*cyclic adenosine monophosphate, AMP*) [92]. Процес преласка преадипоцита у адипоците обухвата неколико фаза: фазу мировања, фазу клоналне експанзије, а потом и фазе ране и касне диференцијације [93].

Процењује се да постоји између 10 и 100 милијарди адипоцита. Величина адипоцита се креће између 10 и 200  $\mu\text{m}$  и варира од једног до другог депоа [94,95]. Адипоцити су сферичног облика, а услед згуснутог распореда добијају полигоналан изглед. Централни део ћелије заузима масна кап, док се на периферији ћелије налази танак слој цитоплазме са једром и органелама, пре свега цистернама глатког ендоплазматског ретикулума и митохондријама. Под утицајем инсулина адипоцити преузимају СМК из крви и складиште их у форми интрацелуларних липидних капљица. Супротно томе, током гладовања и као одговор на егзогене хуморалне сигнале, као што су циркулишући катехоламини, триглицериди се хидролизују и масне киселине се ослобађају из липидних капљица у крвоток и користе се на удаљеним местима као метаболички супстрат [90,96].

Масно ткиво продукује бројне биоактивне протеине - адипокине који на аутокрини/паракрини начин остварују ефекте на локалном плану, док на ендокрини начин остварују ефекте на системском плану (хипоталамус, панкреас, јетра, скелетна мускулатура, бубрези, ендотел крвних судова и структуре имуног система). Адипокини\* су укључени у регулацију енергетске хомеостазе, уноса хране и телесне масе (лептин, *IL-6*, *IL-1*), регулацију метаболизма угљених хидрата и инсулинске сензитивности (адипонектин, резистин, адипонутрин, апелин, оментин, васпин, висфатин, *ASP*, *TNF $\alpha$* , *IL-6*, резистин), регулацију метаболизма липида (адипсин, ретинол-везујући протеин, транспортни протеин естара холестерола), регулацију целуларности масног ткива (*TGF $\beta$* , *IGF-1*), регулацију крвног притиска (ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I и II), ангиогенезу (васкуларни ендотелијални фактор), васкуларну хомеостазу (ангиотензиноген, *PAI-1*) фибринолизу (*PAI-1*), инфламаторни одговор (*TNF $\alpha$* , *IL-6*, *IL-7*, *IL-18*, *IL-1 $\beta$* , *CSF-6*, *MIF*, *IL-4*, *IL-13*, *IL-5*, *IL-10*, *TGF $\beta$* , *MCP-1*), метаболизам стероида (цитохром *P450*-зависна ароматаза, *3 $\beta$ -HSD*, *3 $\alpha$ -HSD*, *11 $\beta$ HSD1*, *17 $\beta$ HSD*), регулацију репродукције (лептин) и других процеса [90,91]. Структурне и функционалне разлике између појединих масноткивних депоа условљавају и разлике у обрасцу секреције адипокина, па је тако секреција лептина израженија у поткожном масном ткиву, док висцерално масно ткиво у већој мери продукује проинфламаторне адипокине [91]. Мрко масно ткиво је такође секреторно активно и продукује факторе једним именом назване „батокени“ (*BAT – brown adipose tissue*) који су укључени у термогенезу (*UCP1*, *RBP4*, *FGF21*), регулацију протока крви кроз масно ткиво (азот-оксид, *NO*), ангиогенезу (*VEGF-A*), одржавање симпатичке инервације (*NGF*), одговор на адренергичке стимулусе (*BMPs*), регулацију целуларности (*PGC-1 $\alpha$* , *FGF2*), инфламаторни одговор (*IL-1*, *IL-6*, *IL-1 $\beta$* , *MTRNL*) и регулацију дејства тироидних хормона (*DIO2*) [93,95].

\**IL* - интерлеукин; *ASP* - acylation stimulating protein; *PAI-1* - plasminogen activator inhibitor; *TNF $\alpha$*  - tumor necrosis factor  $\alpha$ ; *IGF-1* - insulin-like growth factor-1; *TGF $\beta$*  - transforming growth factor  $\beta$ ; *MCP* - monocyte chemoattractant protein; *CSF-6* - colony-stimulating factor-6; *MIF* - macrophage migration inhibitory factor; *HSD* - hydroxysteroid dehydrogenase, *UCP1* - uncoupling protein 1; *RBP4* - retinol-binding protein 4; *FGF21* - fibroblast growth factor-21, *VEGF-A*; *NGF* - nerve growth factor; *BMPs* - bone morphogenetic proteins, *PGC-1 $\alpha$*  - peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 $\alpha$ , *FGF2* - fibroblast growth factor, *MTRNL* - meteorin-like, *DIO2* - type 2 iodothyronine deiodinase

Масно ткиво садржи  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 3$  катехоламинске рецепторе и рецепторе за хормоне и цитокине, као што су инсулин, глукагон, хормон раста, *TSH*, гастрин, ангиотензин 2, глукагону сличан пептид 1, глукокортикоиди, витамин Д, тироксин, андрогени, естроген, прогестерон, лептин, интерлеукин 6, *TNF $\alpha$*  [95].

Хистолошки гледано разликујемо три типа масног ткива: бело масно ткиво које чини више од 95% масне масе пошто обухвата највеће депое - поткожно и висцерално масно ткиво, затим мрко масно ткиво чији је удео свега 1-2% и које се налази у вратном, клавикуларном, параспиналном, медијастиналном и периадреналном, региону и беж масно ткиво које је најмање заступено и налази се у вратној и супраклавикуларној регији тела (Слика 1) [97].

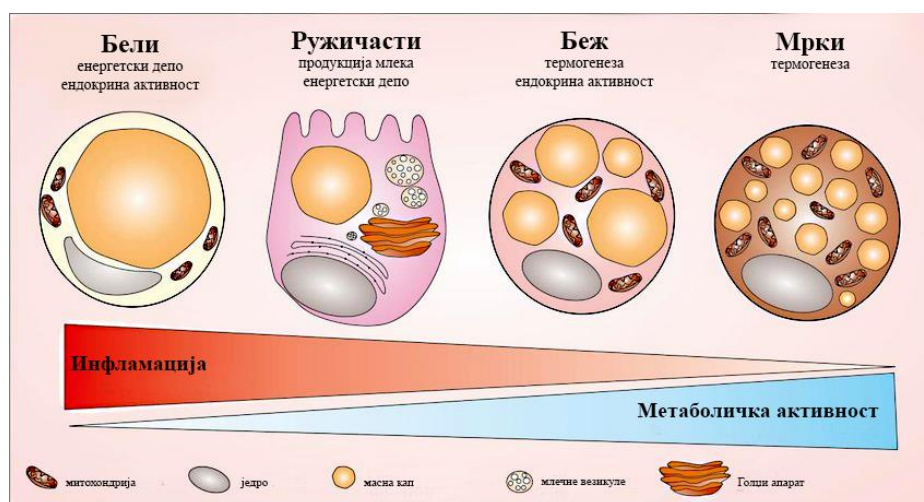
Бело масно ткиво представља депо енергије, чине га унилокуларни адипоцити са једном великом масном капљицом која садржи триглицериде и чини више од 90% волумена ћелије, имају променљиву количину митохондрија, а једро је потиснуто на периферију цитоплазме. Његови адипоцити настају диференцијацијом из *Myf5* (*myogenic factor 5*, *Myf5*) негативних прогениторских ћелија [98].

Мрко масно ткиво има улогу у термогенези. Адипоцити мрког масног ткива су мањи у односу на адипоците белог масног ткива, мултилокуларни су, садрже више малих вакуола са триглицеридима, имају обиље крупних митохондрија и централно постављено једро. За њих је карактеристична продукција термогенетског *UCP1* протеина (*uncoupling protein 1*, *UCP-1*) [99,100]. Диференцирају се из *Myf5* позитивних прогениторских ћелија и имају исто ембриолошко порекло као и мишићне ћелије [98]. Мрко масно ткиво садржи већу количину капилара и нервних влакана у поређењу са белим масним ткивом и његова тамнија пребојеност управо произилази из боље прокрвљености и већег садржаја митохондрија. Капилари мрког масног ткива га снабдевају кисеоником и нутритијентима, али и дистрибуирају произведену топлоту кроз тело [101].

Адипоцити беж масног ткива имају доста сличности са адипоцитима мрког масног ткива, мултилокуларне су морфологије, имају термогени капацитет и продукују *UCP1* протеин. Међутим, адипоцити беж масног ткива имају другачије ембриолошко порекло и постоје две могуће теорије како се диференцирају. Прва, *de novo* теорија базирана је на чињеници да беж преадипоцити настају од *MYH11+*, *SMA+* и *PDGFR $\beta$ +*, *SMA+* прогениторних ћелија у васкуларном зиду. Под утицајем различитих стимулуса

од којих је најзначајнија хладноћа долази до активирања процеса тамњења (*browning process*) и преласка беж преадипоцита у беж адипоците. Друга, теорија трансдиференцијације, мање је заступљена и базира се на поставци да беж адипоцити настају трансдифенцијацијом зрелих адипоцита белог масног ткива у условима хладноће. Доказано је да излагање топлоти у дужини од пет недеља може да покрене реверзибилан процес трансдиференцијације беж адипоцита у беле [102].

Код жена је описан још један тип адипоцита, тзв. „ружичасти адипоцити“ (*pink adipocytes*) који се налазе у масном ткиву дојке током трудноће и дојења (Слика 1). Претпоставља се да ружичасти адипоцити настају трансдиференцијацијом белих адипоцита поткожног масног ткива дојке током трудноће. Ружичасти адипоцити се увећавају током трудноће услед повећаног складиштења липида [26,27], а липогенеза се зауставља када се успостави лактација. Тада се адипоцити трансдиференцирају у секреторне епителијалне ћелије. Поред улоге у продукцији млека масно ткиво дојке производи лептин, пролактин и стероидне хормоне попут естрогена, учествује у расту епителијалних ћелија, ангиогенези и лучи бројне факторе раста и ензиме укључене у развој млечне жлезде [28,29,103].



**Слика 1.** Типови адипоцита и њихова функција

(модификовано према: *Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. Cells. 2019; 8(7):662. - 104*)

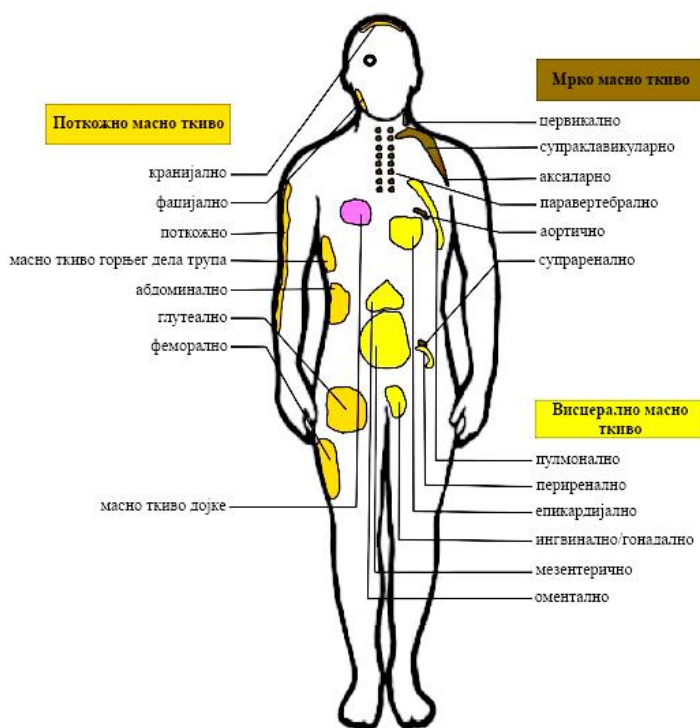
Прекомерно накопљање белог масног ткива удружено је са повећаним кардиоваскуларним ризиком, док повећана количина мрког масног ткива смањује поменути ризик. За разлику од белог масног ткива које се може формирати и у постнаталном периоду и то у било којој регији тела, мрко масно ткиво се после рођења више не ствара и заступљено је у значајним количинама само код новорођенчади, са циљем одржавања телесне температуре, а потом се његова количина смањује [98]. Дуго се сматрало да код одраслих особа мрко масно ткиво у потпуности ишчезава, али увођењем позитроне емисионе томографије, узгредно је откривено да и код одраслих особа постоје извесне количине мрког масног ткива и то захваљујући детекцији *UCP1* протеина [105,106]. На овај начин је утврђено да и у ЕМТ постоји експресија *UCP1* протеина, те и да ЕМТ има особине мрког масног ткива [107].

### 1.3.1 Масноткивни депои

Масно ткиво је распоређено у два основна депоа - поткожно и унутрашње (Табела 1, Слика 2). Унутрашње масно ткиво обухвата висцерално масно ткиво, које се налази око унутрашњих органа и има водећу улогу у патогенези кардиометаболичких компликација, потом невисцерално масно ткиво које је распоређено унутар мишића или око њих, као и друге, невисцералне масноткивне депое [108]. Поткожно (супкутано) масно ткиво чини и до 90% укупне масне масе, док висцерално масно ткиво чини 5-10% [109].

Табела 1. Преглед масноткивних депоа

Поткожно масно ткиво	Унутрашње масно ткиво	
	Висцерално	Невисцерално
❖ површно ❖ дубоко	❖ интраторакално <ul style="list-style-type: none"> <li>• интраперикардијално</li> <li>• екстраперикардијално</li> </ul>	❖ интрамускуларно
	❖ интраабдоминално <ul style="list-style-type: none"> <li>• интраперитонеално</li> <li>• екстраперитонеално</li> <li>• преперитонеално</li> <li>• ретроперитонеално</li> </ul>	❖ перимускуларно <ul style="list-style-type: none"> <li>• интермускуларно</li> <li>• параосеално</li> </ul>
	❖ интрапелвично	❖ други депои <ul style="list-style-type: none"> <li>• ретробулбарно</li> <li>• масно ткиво у костној сржи</li> </ul>



**Слика 2.** Регионална расподела масноткивних депоа - схематски приказ

(модификовано према: *Rodríguez A, Becerril S, Wenting Hernández-Pardos A, Frühbeck A. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. Curr Opin Pharmacol. 2020; 52 (4):1-8. - 110*)

Адипоцити различитих анатомских депоа показују различиту морфологију и функционални капацитет, укључујући различиту експресију гена [111-116], метаболичку активност [111,113,117] и профил секреције адипокина [118]. Висцерално масно садржи већи број малих адипоцита за разлику од поткожног масног ткива које садржи веће адипоците. Мали адипоцити су више осетљиви на инсулин и имају високу тежњу за прихватањем СМК и триглицерида, превенирајући њихову депозицију у неадипозним ткивима [118,119]. Присутне су и регионалне разлике међу рецепторима масног ткива у погледу њихове густине, афинитета и преношења сигнала [91,120]. У масном ткиву су присутни естрогенски рецептори [121] који у односу на пол показују варијације у регионалној распрострањености, али су свакако бројнији у поткожном масном ткиву [122]. Они индукују акумулацију масти у глутеофеморалној регији, тако да након менопаузе, услед недостатка естрогена, долази до редистрибуције масног ткива [123]. Висцерално масно ткиво садржи већи број  $\beta 3$ -адренорецептора и осетљивије је на  $\beta 3$  рецептор зависну липолизу, а мање осетљиво на  $\alpha 2$  рецептор зависну инхибицију липолизе у односу на поткожно масно ткиво [124-127]. Естрадиол повећава експресију

$\alpha_2$  адренергичких рецептора у поткожном, али нема ефекат на адипоците у висцералном масном ткиву [128].

Поткожно масно ткиво је широко распоређено испод коже и нарочито је развијено у глутеофеморалној регији и трбушном зиду. Састоји се из површног и дубоког слоја. Док оба слоја показују подједнаку експресију метаболичких и инфламаторних гена [129-131], дубоки слој подлеже већој експанзији у гојазности и у већој мери корелира са инсулинском резистенцијом и кардиометаболичким ризиком [130]. Поткожно масно ткиво је слабије инервисано и васкуларизовано у односу на висцерално, а адипоцити имају већи пречник у односу на адипоците висцералног масног ткива [132]. Супкутана акумулација масног ткива представља нормалан физиолошки пуфер за прекомерни енергетски унос - понаша се као „метаболичко сито“ где се вишак масних киселина и глицерола складишти у виду триацилглицерола [133]. Овај начин депоновања масти сматра се ефикаснијим и метаболички повољним јер смањује ризик од поремећаја хомеостазе глукозе и липида [134]. Тако се глутеофеморално масно ткиво код жена сматра протективним јер се у еволутивном смислу понаша као нутритивна резерва за повећане калоријске потребе тела током дојења [128]. Експанзији поткожног масног ткива доприносе како хипертрофија тако и хиперплазија адипоцита, зависно од регије тела. Абдоминално поткожно масно ткиво се увећава услед хипертрофије адипоцита док се поткожно масно ткиво глутеофеморалне регије увећава на рачун хиперплазије адипоцита [135]. Бројне студије [136-139] су показале да увећање поткожног масног ткива на рачун хипертрофије адипоцита корелира са метаболичким синдромом, док увећање настало као резултат хиперплазије није повезано са коморбидитетима [140-142]. Разлог за то је што су нови, мали адипоцити [135] осетљивији на инсулин [143].

Висцерално масно ткиво чини око 10-20% укупне масне масе код мушкараца, док је код жена заступљено са око 5-8% [132], а количина висцералног масног ткива се повећава са старењем код оба пола. Висцерално масно ткиво је распоређено око унутрашњих органа, нарочито око абдоминалних органа, и то у виду оменталног и мезентеријалног масног ткива. Висцерално масно ткиво пружа механичку и метаболичку потпору унутрашњим органима, штити их од повређивања, има улогу у терморегулацији и представља важан депо енергије. Висцерално масно ткиво садржи више капилара и еферентних симпатичких влакана по јединици запремине него поткожно [132]. Прекомерно накупљање висцералног масног ткива, првенствено

оменталног и мезентеријалног, одговорно је за настанак компликација које су у вези са гојазношћу из више разлога [132]. Висцерално масно ткиво је склоније липолизи него поткожно и показује изражену резистенцију на антилиполитичке ефекте инсулина. С обзиром на то да се венска крв из висцералног масног ткива дренира директно у јетру преко портне вене, јетра бива изложена већој концентрацији СМК што доводи до ослобађања липопротеина богатих триглицеридима и глукозе [144]. Сем тога, у јетру стижу и адипокини који индукују продукцију инфламаторних медијатора као што је *CRP* [144,145]. Иако увећање висцералног масног ткива може да буде резултат и хипертрофије и хиперплазије адипоцита, запажено је да адипоцити оменталног масног ткива имају нижи адипогени капацитет у односу на поткожно масно ткиво, што упућује на преодминантну хипертрофију адипоцита [146,147].

### 1.3.2 Утицај пола и старости на регионалну дистрибуцију масног ткива

Доказано је да постоји разлика у начину депоновања масти између мушкараца и жена, при чему код мушкараца постоји тенденција депоновања у регији абдомена и горњих партија тела (андроидни тип), док жене у пременопаузи показују преодминантно депоновање масти у глутеофеморалној регији (гиноидни тип). Након последње менструације долази до промене обрасца депоновања масти и он постаје сличнији оном код мушкараца у смислу повећане акумулације у регији абдомена, како у поткожном слоју тако и интраабдоминално [148,149], што повећава ризик од развоја кардиометаболичких поремећаја као што су хипертензија, дијабетес и коронарна болест, али и карцинома, посебно ендометријума и дојке, у периоду након менопаузе [150-153].

У препуберталном периоду присутне су мале разлике у дистрибуцији масног ткива између дечака и девојчица, али уласком у пубертет код девојчица долази до повећања укупне масне масе по обрасцу гиноидног депоновања. Девојчице које имају повишен ниво андрогених хормона, као што је то случај код синдрома полицистичних јајника, показују тенденцију ка андроидном типу депозиције масти [154]. Код ових девојчица је повишен ниво слободног тестостерона, андростенедиона, слободног естрадиола, док је снижен ниво глобулина који се везује за полне хормоне, у поређењу са здравим девојчицама [155]. На ове разлике у акумулацији масног ткива између жена и мушкараца утичу полни хормони, првенствено естроген који повећава потенцијал лептина, холецистокинина, можданог неуротропног фактора (*brain derived neurotrophic factor, BDNF*), док смањује потенцијал меланина и грелина [128]. Међутим, након менопаузе смањење нивоа естрогена доприноси акумулацији висцералног масног ткива



и повећава ризик од кардиоваскуларних компликација [156]. Утврђено је да поред циркулишућег естрогена (синтетизованог у гонадама) значајну улогу у регулацији депоновања масног ткива има локално синтетизовани естроген [157-162]. Наиме, естроген настаје од андрогеног прекурсора андростенедиона и тестостерона процесом ароматизације и у екстрагонадалним ткивима као што су мозак, масно ткиво, кости, јетра и кожа, тако да се експресија ензима ароматазе сматра доказом за локалну продукцију естрогена [163]. Прво екстрагонадално место где је откривена синтеза естрогена било је масно ткиво [164-166]. Заправо, главни извор естрогена после гонада је масно ткиво, код оба пола, а способност масног ткива да секретује естроген расте са годинама. Екстрагонадална ткива, посебно масно ткиво, нису у стању да синтетишу прекурсор естрогена, *C19* стероид, али могу да га преводе у естроген, тако да њихова функција зависи од спољашњег извора *C19* прекурсора. Сем тога, екстрагонадално синтетизован естроген може да остварује само локални (паракрини) ефекат за разлику од гонадалног естрогена који има системски ефекат [163,167]. Висцерално масно ткиво постаје главни извор естрогена код жена након менопаузе, што делимично компензује његову смањену секрецију од стране јајника. Локално синтетизован естроген делује директно на висцерални депо и спречава његово даље увећавање спречавањем хипертрофије адипоцита [168].

Жене у репродуктивном периоду не само да имају већи број адипоцита у глутеофеморалној регији у поређењу са мушкарцима, већ су ти адипоцити и већи. Иако на величину адипоцита утиче више фактора, главни утицај има ензим липопротеинска липаза (*lipoprotein lipase, LPL*). Липопротеинска липаза је одговорна за хидролизу циркулишућих триглицерида на СМК које потом бивају преузете од стране адипоцита [169]. Са променама у активности *LPL* мења се и величина адипоцита [170]. Њена активност зависи од пола, година и локализације масног ткива [170]. Пременопаузалне жене имају виши ниво активности *LPL* у поређењу са мушкарцима при чему је њена активност у глутеофеморалној регији већа него у поткожном масном ткиву абдомена, независно од величине адипоцита, док је код мушкараца обрнуто [148,171,172]. На разлике у регионалној активности *LPL* утичу полни хормони, што је евидентно током периода дојења и након менопаузе када долази до смањења њене активности у глутеофеморалној регији [173]. Међутим, постоје студије које заступају другачију теорију и полазе управо од чињенице да је величина адипоцита кључна за активност *LPL*. Ова истраживања истичу да велики адипоцити садрже већу количину триглицерида

у односу на мале адипоците и да самим тим ослобађају већу количину СМК у условима липолизе [174,175]. С обзиром да су адипоцити у поткожном масном ткиву већи него оментални (висцерални) адипоцити, то индиректно указује да ови адипоцити имају виши ниво активности *LPL*, што је контрадикторно широко прихваћеном ставу да су оментални адипоцити хиперлипидолитички [149,176-178].

### 1.3.3 Дисфункција масног ткива у гојазности

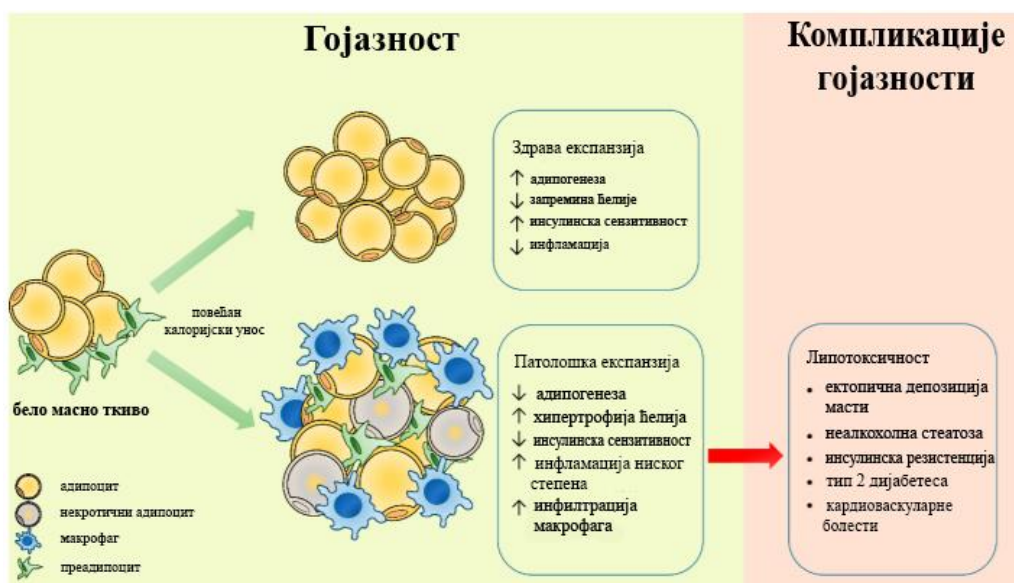
Улога масног ткива у патогенези кардиометаболичких компликација гојазности је добро позната. Током развоја гојазности долази до увећања масноткивних депоа и ремоделирања масног ткива, што је праћено његовом дисфункцијом („адипозопатија“).

До увећања масноткивних депоа долази на рачун хипертрофије адипоцита. Крупнији адипоцити постају дисфункционални, инсулин резистентни и отпорни на антилипидолитичке ефекте инсулина (Слика 3). Њихово увећање доводи до развоја хипоксије и некрозе, долази до инфилтрације макрофага који секретују проинфламаторне цитокине, што доприноси развоју инфламације ниског степена. Макрофаги који врше фагоцитозу липида временом попримају изглед пенастих ћелија, окружују остатке капљица липида и формирају структуре сличне круни, карактеристичне за дисфункционално масно ткиво [179-187]. У гојазности долази и до промене у обрасцу секреције адипокина, у смислу повећане продукције проинфламаторних и проатерогених адипокина. Повишен је ниво *TNF $\alpha$* , *IL-6*, *CRP*, лептина, резистина, висфатина, хемерина, остеопонтина, док је снижена концентрација адипонектина, оментина и адреномедулина [188,189].

Кардиометаболичке компликације гојазности превасходно кореспондирају са увећањем висцералних масноткивних депоа, нарочито интраабдоминалног, и то независно од укупне масне масе. Висцерални масноткивни депои су метаболички активнији од периферних, показују слабију инсулинску сензитивност и у већој мери продукују адипокине са проинфламаторним и проатерогеним дејством [183,190,191]. Сматра се да директна веза интраабдоминалног масног ткива са јетром посредством портне вене посебно погодује развоју кардиометаболичких компликација („портно-висцерална хипотеза“). Адипоцити овог депоа су хиперлипидолитички, добро реагују на катехоламинску стимулацију, а слабо реагују на инхибицију липолизе инсулином, што доводи до повећаног ослобађања СМК [192-195]. Повећана расположивост СМК стимулише продукцију триглицерида и липопротеина у јетри, стимулише

глюконеогенезу, смањује клиренс инсулина и доводи до формирања ектопичних масноткивних депоа [193,196].

Са друге стране, периферно масно ткиво је означено као протективно, превасходно због високог капацитета депоновања масти, чиме се спречава „преливање“ масти ка висцералним и неадипозним депоима [109]. Када се капацитет складиштења поткожног масног ткива прекорачи или је оштећена његова способност стварања нових адипоцита, долази до увећања висцералних депоа и формирања ектопичних депоа у неадипозним ткивима, као што су јетра, срце и мишићи [197,136].



Слика 3. Здрава и патолошка експанзија масног ткива

(модификовано према: Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA et al. *Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Internl J of Mol Sciences.* 2019; 20(2):10-15. - 198)

### 1.3.4 Квантификација масног ткива

Од индиректних метода за одређивање количине масног ткива највише се користи *BMI* али као што је већ познато, он има ограничену употребу јер не говори о регионалној дистрибуцији масног ткива, као ни о заступљености масног, мишићног и коштаног ткива. У употреби је и индекс телесног адипозитета (*body adiposity index, BAI*) који за разлику од *BMI* не узима у обзир телесну масу, већ обим кукова и телесну висину.

У индиректној процени телесног састава користи се и соматотипизација. Соматотип представља квантитативни израз облика и композиције људског тела и састоји се од три компоненте које емпиријски дефинишу својства одређених аспеката телесне грађе: ендоморфне, мезоморфне и ектоморфне компоненте. Соматотип једне

особе најчешће је комбинација све три компоненте у различитој пропорцији, са преминацијом једне или две компоненте. Поменуте компоненте соматотипа ембриолошки одговарају структурама које се развијају из листова ембрионалног штита (ендо-, мезо- и ектодерма), а преминација једног од ова три слоја током раста одређује будући соматотип [199]. Ектоморфна компонента одражава линеарност тела и фрагилност удова те су ектоморфи витки, крхке грађе, уских рамена и нижег мишићног тонуца. Мезоморфна компонента описује остеомускуларну развијеност којој одговарају физички аспекти као што су чврстина тела, релативна запремина грудне дупље и обим мишића. Мезоморфи се описују као особе атлетске грађе, добро развијеног грудног коша и ужег обима струка. Имају развијену мускулатуру, нарочито дисталних сегмената екстремитета, масивне кости и крупне зглобове. Због ефекта тестостерона на мишићну масу, доминантно мезоморфни тип је чешћи међу мушкарцима него међу женама. Ендоморфна компонента одговара масној маси тела и односи се на физичке аспекте као што су заобљеност тела, финоћа контура, релативна запремина абдомена и дистално сужење удова, затим развијеност дигестивног система, склоност ка смањеној функцији штитасте жлезде и локомоторним поремећајима који су у вези са механичким оптерећењем услед повећања масне масе. С обзиром на потребу складиштења енергије за период лактације, жене показују већу доминацију ове компоненте соматотипа у односу на мушкарце [199,200].

Прецизна квантификација масне масе омогућена је анализом телесне композиције методама као што су мерење биоелектричне импеданције, хидростатско мерење, метода двоструке апсорпциометрије X-зрака или имицинг методе [201,202].

Квантификација поткожног масног ткива врши се мерењем дебљине кожних набора на тачно дефинисаним референтним тачкама помоћу за то специјализованог и калибрисаног калипера.

У квантификацији висцералног масног ткива користе се антропометријска мерења и имицинг методе. Од антропометријских параметара за процену величине висцералног масног ткива највише се користи обим струка, који је према препорукама *IDF* једини антропометријски параметар за процену метаболичког синдрома и показује позитивну корелацију са повишеним вредностима артеријског крвног притиска, повишеним вредностима триглицерида и глукозе наше, док негативно корелира са

нивоом *HDL* холестерола. Вредности обима струка  $\geq 94$  *cm* за мушкарце и  $\geq 80$  *cm* за жене одговарају повишеном ризику [203].

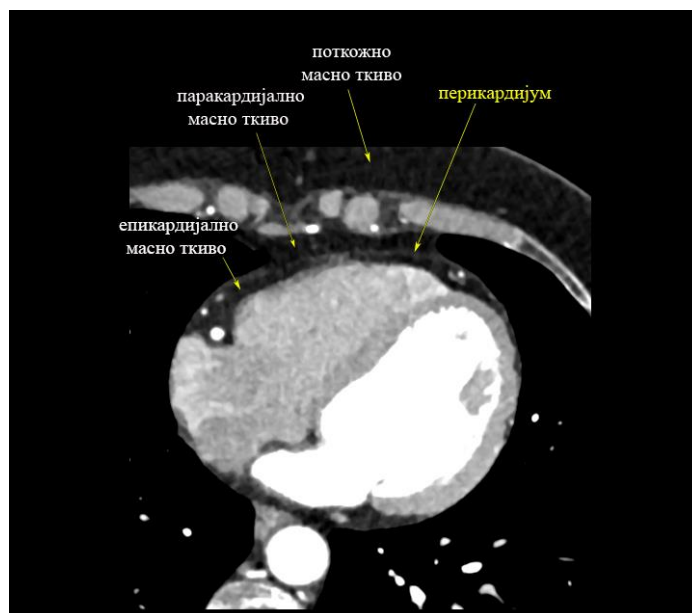
Неки аутори препоручују да се у процени величине висцералних депоа користе телесни индекси, и то однос обима струка и обима кукова (*waist-to-hip ratio, WHR*), однос обима струка и телесне висине (*waist-to-height ratio, WHtR* или *Ashwell*-ов индекс), који укључује телесну висину као независни фактор кардиоваскуларног ризика [63,204], потом индекс коницитета (*conicity index, CI*) који се израчунава на основу вредности обима струка, телесне масе и телесне висине, однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине (*sagittal abdominal diameter/height, SADH*), однос сагиталног абдоминалног дијаметра и горњег обима натколенице (*abdominal diameter index, ADI*) или пак само сагитални абдоминални дијаметар (*sagittal abdominal diameter, SAD*) [65,205].

Развојем технологија за обраду слике дошло је до праве револуције у изучавању телесног састава, највише телесног адипозитета и његове повезаности са здравственим исходима. Због различитих својстава масног, мишићног и коштаног ткива могућа је прецизна и директна процена телесне композиције [206-208]. Ултразвук представља једноставну и здравствено безбедну методу за процену количине како поткожног тако и интраабдоминалног масног ткива [209]. Снимци компјутеризоване томографије (*computed tomography, CT*) омогућавају прецизну евалуацију количине висцералног масног ткива, како мерењем одређених дебљина, тако и одређивањем укупне запремине/месе масног ткива. Детекција масног ткива овом методом омогућена је захваљујући јасној разлици у дензитету између коштаных, масних и других мекоткивних структура [210]. Магнетна резонанца (МР) представља безбеднију методу за евалуацију висцералних масноткивних депоа у односу на *CT*, јер пацијенти нису изложени јонизујућем зрачењу. Као што је био случај код *CT* снимака, и овде је могуће мерење жељених дебљина, као и одређивање укупне запремине/месе масног ткива [211].

#### **1.4 Епикардијално масно ткиво**

Епикардијално масно ткиво припада висцералним масноткивним депоима са којима дели и ембриолошко порекло (из спланхноплеуралног мезодерма), те је сродно интраабдоминалном масном ткиву за које се поуздано зна да је укључено у патогенезу кардиометаболичких компликација гојазности [212,213].

Епикардијално масно ткиво се налази унутар срчане кесе, тј. између миокардијума и висцералног листа серозног перикардијума (*lamina visceralis pericardii serosi s. epicardium*). Поред епикардијалног, у грудној дупљи и непосредно око срца описују се и перикардијално масно ткиво које се налази између висцералног и паријеталног листа перикардијума и прожима и спољашњу површину фиброзног листа срчане опне (*pericardium fibrosum*), као и паракардијално (или интраторакално) масно ткиво које испуњава медијастинум, тј. обухвата све масно ткиво између спољашње површине срчане кесе и унутрашње стране зидова грудне дупље (Слика 4) [214]. Неопходно је поменути да постоје бројне термилошке несугласице у начину описа поменутих масноткивних депоа око срца. Највише неслагања је око појма перикардијалног масног ткива. Некада се под појмом епикардијалног масног ткива мисли на целокупно масно ткиво унутар срчане кесе те под тим називом бива обухваћено и перикардијално масно ткиво [215]. Неки аутори под појмом паракардијалног масног ткива обухватају и перикардијално, док други поистовећују епикардијално и перикардијално масно ткиво [53,216,217]. Понекад се паракардијално масно ткиво назива и медијастинално масно ткиво, а све масно ткиво које се налази око срца (епикардијално и паракардијално) се назива перикардијално [218]. Важно је јасно издиференцирати о којем масноткивном депоу је реч, пошто се они разликују не само анатомски већ и ембриолошки, као и у погледу биохемијских карактеристика [219].



Слика 4. Масно ткиво око срца на *СТ* снимку

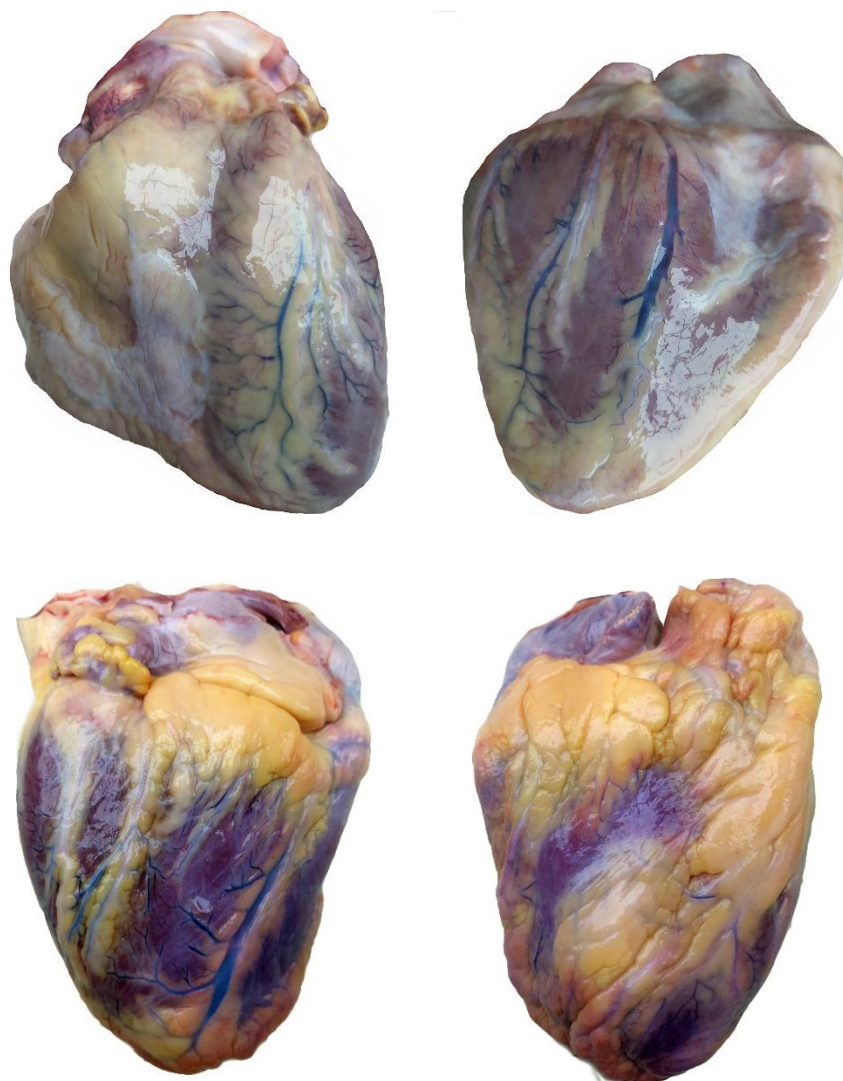
Епикардијално масно ткиво настаје из спланхноплеуралног листа мезодерма, истог је ембрионалног порекла као и мезентеријално и оментално масно ткиво и

представља висцерални масноткивни депо у правом смислу те речи (Табела 2). Са друге стране, пери- и паракардијално масно ткиво настају од примитивног грудног мезенхима, из ког се формирају и паријетални лист срчане кесе и спољашњи зид грудне дупље [220,221]. Епикардијално масно ткиво, са једне стране, и пери- и паракардијално масно ткиво са друге стране, разликују се и у погледу васкуларизације, те је ЕМТ васкуларизовано од стране коронарних артерија и њихових грана док пери- и паракардијално масно ткиво исхрађују унутрашња грудна артерија (*a. thoracica interna*) и перикардијакофренична артерија (*a. pericardiacophrenica*) [221-223].

**Табела 2.** Масноткивни депои око срца

	Епикардијално	Перикардијално	Паракардијално
<b>Положај</b>	испод висцералног листа перикарда; покрива миокард и коронарне крвне судове	између висцералног и паријеталног листа перикарда, а у мањој мери прожима и спољашњу површину паријеталног листа	између перикарда и зидова грудне дупље
<b>Ембриолошко порекло</b>	спланхнички мезодерм	грудни мезенхим	грудни мезенхим
<b>Васкуларизација</b>	коронарне артерије и њихове гране	некоронарне артерије ( <i>a. thoracica interna</i> )	некоронарне артерије ( <i>a. thoracica interna</i> и <i>a. pericardiacophrenica</i> )
<b>Функција</b>	извор енергије за миокард; штити миокард од липотоксичног ефекта СМК; извор адипокина	депо енергије	депо енергије; механичка потпора органима

Епикардијално масно ткиво покрива око 80% површине срца, али је његова регионална дистрибуција неједнака. Најчешће је локализовано око коронарних крвних судова и њихових грана - у коронарном жлебу (*sulcus coronarius*), у интервентрикуларним жлебовима (*sulcus interventricularis anterior et sulcus interventricularis posterior*), на предњем зиду десне коморе, у пределу десне ивице и врха срца, а у мањој мери и на другим деловима површине срца (Слика 5). Обдукциони налази показују да ЕМТ у просеку чини 20% укупне масе срца, а према неким налазима овај однос се не мења код исхемије, нити код хипертрофије срца [223,224]. Епикардијално масно ткиво је у непосредном контакту са коронарним крвним судовима од којих га не одваја никаква фасција и пружа им метаболичку и механичку заштиту, представљајући неку врсту механичке баријере јер спречава да дође до торзије приликом пулсирања артеријског зида и контракције срца [222,225-227].



**Слика 5.** Положај епикардијалног масног ткива у односу на миокард и коронарне крвне судове (љубазношћу особља Центра за судску медицину Клиничког центра Војводине)

Попут других висцералних масноткивних депоа, запремина ЕМТ не мора стриктно да корелира са степеном ухрањености - истраживања показују да количина ЕМТ више корелира са висцералном него са укупном масном масом [228]. Количина ЕМТ корелира са коронарним ризиком што детекцију овог депоа чини посебно значајном [63].



#### 1.4.1 Хистолошке и функционалне карактеристике епикардијалног масног ткива

Адипоцити ЕМТ су мањи у односу на адипоците поткожног [229,230] и масног ткива других висцералних депоа [231]. На рођењу је ЕМТ изграђено од мутилокуларних адипоцита мрког масног ткива. Међутим, резултати аутопсија су показали да у ЕМТ са старењем долази до трансдиференцијације адипоцита, тј. долази до конверзије мутилокуларног, мрког масног ткива у унилокуларно, бело масно ткиво, те да убрзо по рођењу мрко масно ткиво бива потпуно потиснуто из ЕМТ [232-234]. Поред адипоцита, ЕМТ садржи стромалне и ћелије имуног система, као и ћелије нервног и нодалног ткива [226].

Доказано је да је у ЕМТ већа експресија *UCP-1*, протеина специфичног за мрко масно ткиво, него у другим масноткивним депоима. Експресија *UCP-1* у ЕМТ се смањује са старењем, а повећава се са порастом *BMI* [107]. Продукција *UCP-1* указује на улогу ЕМТ у терморегулацији; спречава појаву срчаних аритмија у условима хипотермије. Сматра се да ЕМТ има протективну улогу у односу на аутономне нерве срца и кардијачни плексус јер је у ЕМТ изражена експресија нервног фактора раста  $\beta$  (*nerve growth factor*  $\beta$ , *NGF*) који је неопходан за развој и одржавање нормалне функције нерава [235-237]. Епикардијално масно ткиво секретује бројне активне биомолекуле: *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF $\alpha$* , *MCP-1*, адипонектин, лептин, висфатин, резистин, фосфолипазу А2 (*phospholipase A2 - sPLA2*) и инхибитор активације плазминогена (*plasminogen activator inhibitor 1*, *PAI-1*) [226,238-242]. С обзиром да између ЕМТ и кардиомиоцита и васкуларних ћелија не постоји анатомска баријера, адипокини продуковани у ЕМТ остварују интеракцију са овим ћелијама на паракрини или вазокрини начин, па тако адипонектин секретован у ЕМТ побољшава циркулацију кроз коронарне крвне судове тако што стимулише синтезу азот оксида, снижава оксидативни стрес, док индиректно снижава ниво *IL-6* и *CRP* смањењем продукције *TNF $\alpha$* , а са друге стране проинфламаторни адипокини, лептин и *IL-6* пореклом из ЕМТ могу довести до развоја атеросклеротских промена у овим крвним судовима [226,238-244].

Епикардијално масно ткиво има нижу стопу искоришћења глукозе од других висцералних депоа масти, али има већи капацитет за преузимање и ослобађање СМК [228]. Масне киселине представљају главни извор енергије за контрактилну функцију срца [245] и њихова оксидација је одговорна за око 50-70% продуктивне енергије срца. Ове чињенице објашњавају и неједнаку дистрибуцију ЕМТ око срчаних комора, при

чему га знатно више има око десне коморе, према неким истраживањима и три пута више, што се објашњава већим енергетским потребама зида леве коморе који „црпи“ енергију из околног ЕМТ [224]. Висока липолитичка активност ЕМТ сугерише да оно представља депо СМК које се ослобађају у условима повећаних енергетских потреба миокарда [246]. Слободне масне киселине бивају допремљене из ЕМТ у миокард путем коронарних артерија. Са друге стране, у условима повећаног енергетског уноса ЕМТ делује као пуфер између миокарда и локалне васкулатуре, уклањајући вишак СМК из коронарних крвних судова, чиме се превенира могући липотоксични ефекат СМК на миокард [247].

#### **1.4.2 Утицај расне и етничке припадности, пола и старења на величину епикардијалног масног ткива**

О утицају расне и етничке припадности на величину ЕМТ нема пуно података, али постојећи резултати указују да ипак постоје извесне разлике. У студији коју су спровели *Salami* и сарадници показано је да припадници беле расе имају значајно већу дебљину ЕМТ (мерену ултрасонографски у регији слободног зида десне коморе) у односу на припаднике црне расе ( $5,8 \pm 3,2$  vs.  $3,7 \pm 1,7$  mm), независно од пола, старости, *BMI* и обима струка [248]. *Adams* и сарадници су дошли до податка да припадници популације јужне и источне Азије имају значајно већу запремину ЕМТ у односу на припаднике беле расе [249]. Са друге стране, студија коју су спровели *Moharram* и сарадници је показала да нема разлика у дебљини ЕМТ између групе коју су чинили становници Новог Зеланда и Европљани и групе у којој су били Маори и становници области Пацифика [250].

Подаци о полно и старосно специфичним разликама у величини ЕМТ су неусаглашени, мада је нешто више доказа о незнатно већој запремини ЕМТ код жена, као и о порасту масе ЕМТ у периоду између 20. и 40. године живота код жена [251]. *Sacks* и сарадници [225,235] су дошли до сазнања да се запремина ЕМТ повећава са старењем код оба пола, и то у нешто већој мери код мушкараца него код жена. Средњи волумен ЕМТ код жена старости 35-44 године износи 49-150 ml, а у категорији 75-84 године износи 66-206 ml. Код мушкараца старости 35-44 године волумен ЕМТ је 63-173 ml, док се ове вредности у старосној категорији 75-84 године крећу у опсегу 63-254 ml.

Неколико студија је показало да се, упоредо са абдоминалним, након менопаузе увећава и епикардијални масни депо што се приписује паду вредности естрадиола након

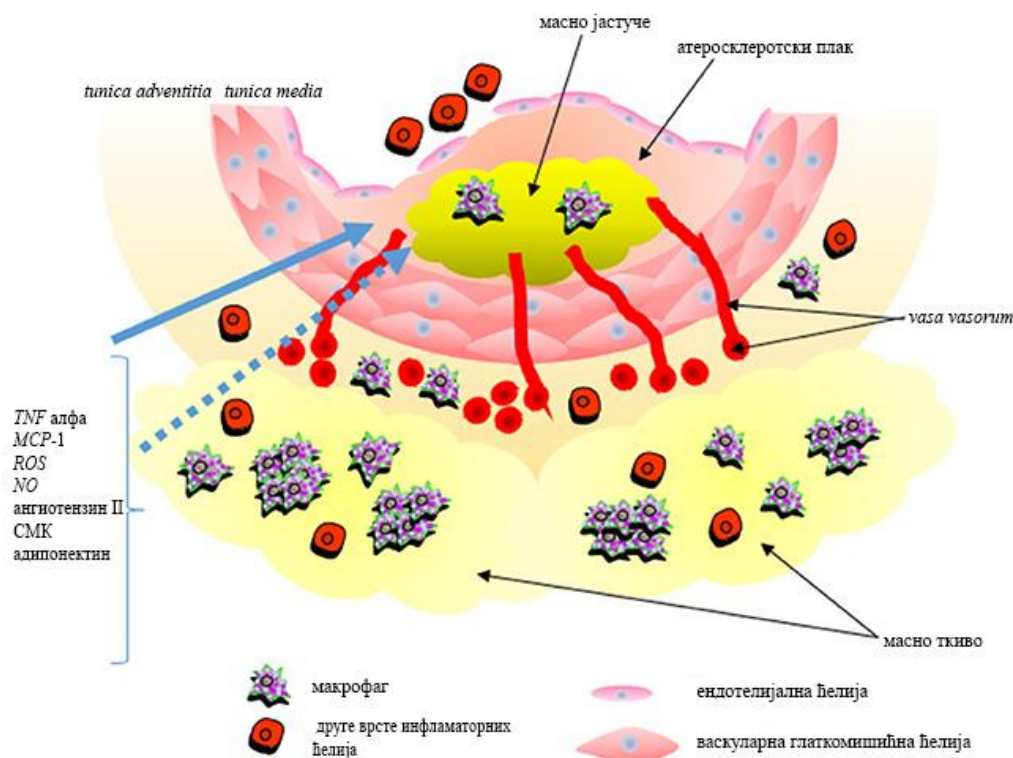
менопаузе. Постменопаузални период карактерише и погоршање кардиометаболичког профила жена, али није потпуно јасно да ли је оно непосредна последица увећања ЕМТ [252,253]. Такође, *El Khoudary* и сарадници [251] су утврдили да снижење нивоа естрогена, независно од старости, степена ухрањености, расе и других фактора ризика доприноси повећању запремине како ЕМТ тако и паракардијалног масног ткива код жена.

#### **1.4.3 Улога епикардијалног масног ткива у развоју кардиометаболичких компликација гојазности**

Доказано је да се епикардијално масно ткиво у гојазности увећава, мења своје биолошке карактеристике, као и да постаје учесник у генези кардиоваскуларних компликација [254,255]. Осим тога, волумен ЕМТ је увећан и код нормално ухрањених пацијената са коронарном болешћу у поређењу са нормално ухрањеним здравим пацијентима [256]. Морфофункционалне промене ЕМТ у гојазности обухватају хипертрофију адипоцита, развој хипоксије, повећање броја макрофага и Т-лимфоцита, као и развој инфламације ниског степена и инсулинске резистенције [191]. Чини се да ЕМТ игра критичну улогу у развоју атеросклерозе и хипертензије, као и у прогресији метаболичких поремећаја, јер делује као проинфламаторни и протромботички орган.

Епикардијално масно ткиво у гојазности мења профил синтезе адипокина тако да зрели адипоцити у већој мери луче *TNF $\alpha$* , *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, *MCP-1*, лептин и инхибитор активације плазминогена 1, док је продукција адипонектина снижена [257,258]. На овај начин се губе добре паракрине особине ЕМТ и оно постаје дисфункционално, а повишен ниво *IL-6*, *TNF $\alpha$* , *MCP-1* и снижен ниво адипонектина корелира са развојем локалне инфламације и формирањем атеросклеротских плакова [259]. Дисфункција ЕМТ које окружује коронарне артерије доводи до развоја ендотелне дисфункције и опструкције коронарних артерија, а последично и до поремећаја микроваскуларизације миокарда. Ово је последица два могућа механизма дејства адипокина из ЕМТ, паракриног и вазокриног. Претпоставља се да адипокини свој паракрини ефекат остварују тако што дифундују у интерстицијалну течност кроз зид коронарног крвног суда и при томе долазе у интеракцију са *vasa vasorum tunicae adventitiae*, глатким мишићним ћелијама *tunicae mediae*, као и са ендотелом и ћелијским компонентама плака где индукују инфламацију, подстичу развој атеросклерозе и промене у фенотипу плака (Слика 6). Са друге стране, вазокрини ефекат адипокина подразумева њихов директан улаз у лумен *vasa vasorum tunicae adventitiae* где ношени струјом ових крвних судова реагују са ћелијама *tunicae*

*mediae* и *tunicae intimaе* које се налазе око плака [221,228]. Примећено је да сегменти коронарних артерија који пролазе кроз миокардне мостове где су окружене само миокардом, без присуства масног ткива, не показују атеросклеротске промене што указује на важну улогу ЕМТ у патогенези атеросклерозе [260,261].



**Слика 6.** Улога ЕМТ у развоју атеросклеротског плака

(модификовано према: *Tanaka K, Sata M. Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Front Physio. 2018; 9(3):2-7. - 262*)

*Mazurek* и сарадници су на узорцима епикардијалног масног ткива узетим током кардиохируршких процедура показали да ЕМТ код оболелих од коронарне болести садржи више концентрације хемокина, *MCP-1*, *IL-6*, *IL-1* и *TNFα* у поређењу са поткожним масним ткивом феморалне регије [221]. Такође, доказано је и да адипонектин [263] има нижи ниво у ЕМТ пацијената оболелих од коронарне болести у поређењу са здравим особама [238,243], као и да је концентрација адипонектина у перикардијалној течности код њих нижа [256]. Ниже концентрације адипонектина повезане су са комплекснијим променама коронарних артерија код оболелих од коронарне болести [264].

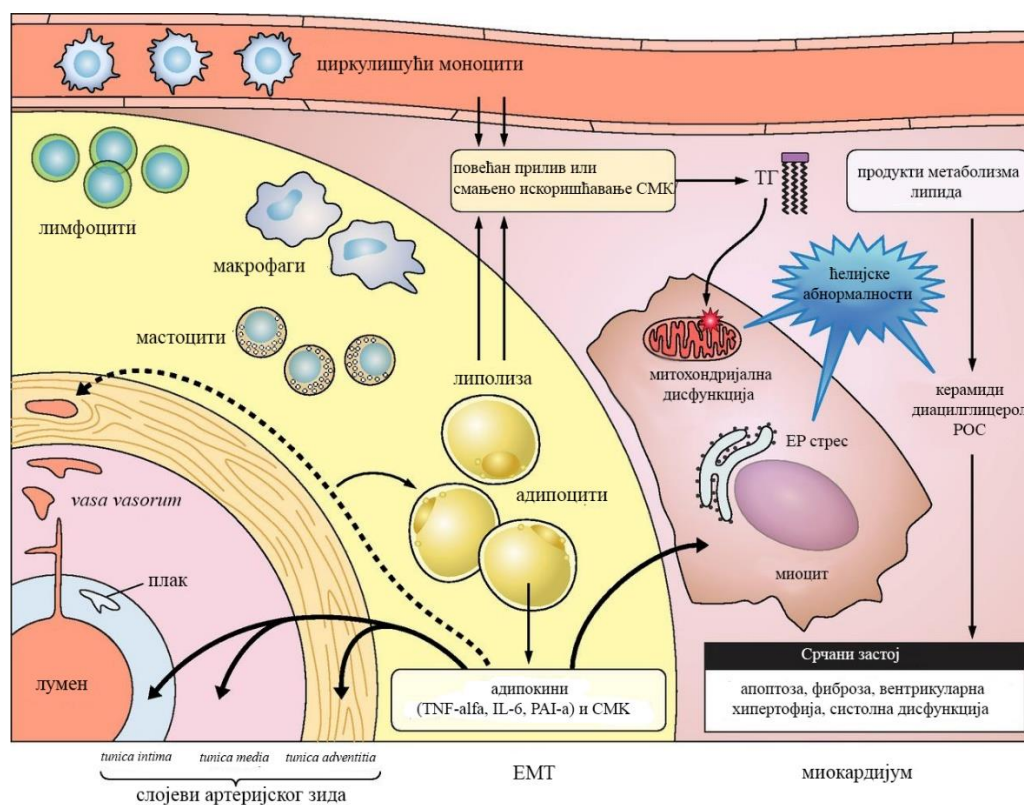
Запремина ЕМТ је повезана са ризиком од коронарне болести независно од традиционалних фактора ризика, степена ухрањености и величине абдоминалних масноткивних депоа [265]. Дебљина ЕМТ корелира и са степеном калцификације коронарних артерија која представља маркер атеросклеротског оштећења [266], али је користан маркер и за процену ризика код пацијената са некалцификованим плаковима. *Alexopoulos* и сарадници [267] су дошли до резултата да се запремина ЕМТ разликује код пацијената са различитим типом плакова и да пацијенти са некалцификованим и мешовитим плаковима имају већу запремину ЕМТ него они са калцификованим плаковима. Овај резултат је веома значајан јер су некалцификовани и мешовити плакови повезани са тежим кардиоваскуларним компликацијама него калцификовани плакови [268]. *Konishi* и сарадници [269] су утврдили да запремина ЕМТ независно и снажно корелира са свим типовима плакова, укључујући и нестенотичне и некалцификоване, али нису утврдили значајну разлику у запремини ЕМТ између пацијената са калцификованим, некалцификованим и мешовитим плаковима.

Испитивана је и повезаност између запремине ЕМТ и степена коронарне стенозе јер степен стенозе има круцијалну улогу у процени исхода руптуре коронарног плака – да ли ће за последицу имати само хеморагију или довести до формирања тромба и оклузије [270,271]. Бројне студије су показале да је повећана запремина ЕМТ повезана са степеном коронарне стенозе, као и да је увећана запремина ЕМТ независни фактор ризика за развој сигнификантне стенозе коронарних артерија (>50%) [53-55]. *Wu* и сар. [272] су нашли да ексцесивно накупљање ЕМТ у левој половини коронарног жлеба корелира са већим бројем крвних судова који имају стенозу изнад 50%. Резултати ове студије су показали и да је дебљина ЕМТ изнад десне коморе већа код пацијената са дијагнозом опструктивне коронарне болести него код пацијената који је нису имали.

Већина аутора као граничну (*cut-off*) вредност за дебљину ЕМТ препоручује >5 mm [273,274], а за запремину >125 mL (68 mL/m<sup>2</sup>), базирано на вредностима калцијум скура и кардиолошким исходима, али су ставови различитих аутора у овом подручју још увек неусаглашени [275] јер, као што смо раније истакли, вредности ЕМТ зависе од расе, етничке припадности, пола, старости, присуства стенозе и слично, те се сви ови фактори морају узети у обзир.

Повећано ослобађање адипокина и СМК из увећаног и функционално измењеног ЕМТ одражава се и на исподлежећи миокард. Вишак СМК се депонује у

кардиомиоцитима у форми триглицерида, што доводи до развоја стеатозе миокарда (липотоксична кардиомиопатија), а у крајњем исходу долази до апоптозе кардиомиоцита, фиброзе миокарда и поремећаја његове контрактилне функције. Доказано је да акумулација липида у миокарду корелира са хипергликемијом, смањеном глукозном толеранцијом и појавом типа 2 дијабетеса [276-278]. Смањена је инсулином стимулирана оксидација глукозе, а повећана је оксидација масних киселина што корелира са повећаном акумулацијом нуспродуката као што су диацилглицерол и керамиди [212]. Повећана акумулација липида доводи и до повећане продукције реактивних врста кисеоника која индукује митохондријалну дисфункцију, стрес ендоплазматског ретикулума и апоптозу (Слика 7) [279]. Улога адипокина у развоју дисфункције миокарда је у мањој мери истражена, али постоје докази о улози резистина на смањену контрактилност миокарда и развој хипертрофије [280].



**Слика 7.** Интеракција ЕМТ и миокарда

(модификовано према: *Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 15(8):937-49. - 281)

Више студија је показало да ЕМТ има улогу и у настанку и одржавању атријалне фибрилације срца [282-290]. Патофизиолошки механизми, међутим, нису у потпуности разјашњени. Сматра се да адипоцити ЕМТ могу директно да моделирају електрофизиолошке особине и струјање јона у миоцитима леве преткоморе, тј. миоцити окружени адипоцитима имају за 90% дуже трајање акционог потенцијала. Већа количина ЕМТ је повезана са нижом биполарном волтажом што представља електрофизиолошки супстрат за развој атријалне фибрилације [291,292]. Друго могуће објашњење произилази из чињенице да је у ЕМТ присутна повећана експресија *NGF*, који је важан за развој и одржавање нормалне функције нерва, што сугерише на неуропротективну улогу ЕМТ у односу на срчане аутономне ганглионе [235-237]. Примећено је да се код пацијената са атријалном фибрилацијом ЕМТ више накупља око зида леве преткоморе у поређењу са пацијентима који немају атријалну фибрилацију [293]. Додатно, повећана количина ЕМТ се сматра и фактором ризика за мождани удар и кардиоваскуларне догађаје код пацијената са атријалном фибрилацијом [282-287,294].

*Argan* и сарадници [215] су показали да ЕМТ представља и независни предиктор за настанак дилатације усходне аорте код хипертензивних пацијената. Они то објашњавају чињеницом да *TNF $\alpha$* , *IL-6*, адипонектин и резистин пореклом из ЕМТ својим паракриним и системским ендокриним дејством провокативно делују на развој дилатације овог крвног суда [225,295]. Резултати њихове студије су показали да су хипертензивни пацијенти са дилатацијом усходне аорте имали значајно веће вредности дебљине ЕМТ у односу на групу хипертензивних пацијената без дилатације усходне аорте, док између ове две групе пацијената није постојала разлика у количини паракардијалног масног ткива.

У пандемији коронавируса (*COVID 19*) гојазност је окарактерисана као један од главних фактора ризика за развој тежих форми ове инфекције и актуелне опсервационе студије су доказале да је између 28,6 и 47,6% пацијената збринутих на одељењима интензивне неге било гојазно [296-299]. Претпоставка је да хронична инфламација у гојазности, посебно централној, доприноси распламсавању инфламације изазване коронавирусом [300]. Поред гојазности, главни покретачи тешких форми инфекције коронавирусом су хипертензија, дислипидемија, предиабетес и инсулинска резистенција [301]. *Malavazos* и сарадници [302] истичу повезаност између запремине ЕМТ и појаве миокардитиса код гојазних пацијената заражених коронавирусом. С обзиром да деле сличне факторе ризика и механизме којима доводе до инфламације

миокарда, претпоставља се да пацијенти са миокардитисом имају већу запремину ЕМТ [302-304]. Осим тога, претпоставља се да базално повећана продукција проинфламаторних цитокина као што су *IL-6* и *TNF $\alpha$*  од стране увећаног ЕМТ представља важан фактору у развоју цитокинске олује и израженијих форми миокардитиса [305].

#### 1.4.4 Квантификација епикардијалног масног ткива

Најдоступнији облик детекције ЕМТ укључује ехокардиографско мерење његове дебљине и може се извести приликом редовног кардиолошког прегледа срца од стране кардиолога или радиолога. Представља једноставну, лако доступну и здравствено безбедну методу мерења ЕМТ. Међутим, оно има ограничење јер није волуметријско већ представља линеарну меру која мери дебљину ЕМТ само у подручју десне коморе срца и самим тим не пружа информације о укупној количини ЕМТ. Осим тога, заснива се на субјективној процени јер зависи од вештине особе која га изводи, а и сам квалитет слике је променљив, посебно код гојазних особа [222].

Анализом снимака компјутеризоване томографије коронарних крвних судова (СТ коронарографија) може се тачно измерити запремина ЕМТ и његова дебљина на различитим деловима срца [306]. Одређивање запремине ЕМТ може се урадити применом полуаутоматизованих и аутоматизованих процеса. Развијени су програмски алати у оквиру софтверских пакета који могу да идентификују ЕМТ на основу граничних вредности његове атенуације на СТ снимцима, при чему дензитет епикардијалног масног ткива одговара распону од -30 до -190 Хаунсфилдових јединица (Hounsfield Units, HU) [307]. Нажалост, одређивање саме запремине ЕМТ није доступно у оквиру основних софтверских пакета, те су за одређивање запремине ЕМТ неопходни специјализовани алати или посебни програми. Аутоматизоване методе за одређивање запремине ЕМТ могу саме да препознају ЕМТ у одговарајућем опсегу HU и одреде његову укупну запремину, док полуаутоматизоване методе захтевају да обучена особа најпре обележи ЕМТ или границе његовог пружања, а потом програм издваја та подручја и одређује запремину ЕМТ. Са друге стране, мерење дебљине ЕМТ на референтним тачкама срца ради се мануелно, придржавајући се граничних вредности *HU*, у одговарајућим пројекцијама срца, коришћењем специјализованих програма који читавају слике у *DICOM* формату. На основу нативних снимака *СТ* коронарографије може да се израчуна и Агатстон скор (*Agatston Score*) калцијума коронарних артерија који се користи за процену ризика од развоја коронарне болести и њеног стадијума [14].



Према препорукама групе европских кардиолога калцијум скор се сматра бољим показатељом кардиоваскуларног ризика у односу на све друге конвенционалне ризикофакторе [308]. Анализом постконтрастних снимака *СТ* коронарографије добијамо увид у стање коронарних крвних судова, тј. присуство плакова, калцификација и евентуалне стенозе. Међутим, главни недостатак компјутеризоване томографије је експозиција јонизујућем зрачењу.

За мерење запремине и дебљине ЕМТ могу се користити и снимци магнетне резонанце срца, који се због своје добре резолуције сматрају „златним стандардом“ за детекцију и квантификацију масног ткива [309]. Попут компјутеризоване томографије, ни овде у оквиру основних дијагностичких софтверских пакета не постоје алати који аутоматски врше израчунавање запремине ЕМТ, већ су неопходни додатни софтверски алати или посебни полуаутоматизовани или аутоматизовани програми [310]. Међутим, пацијенти са металним имплантима у телу, пејсмејкером, као и првих шест недеља након уградње коронарних стентова не могу бити снимљени магнетном резонанцом, што уз високу цену прегледа представља додатно ограничење ове врсте снимања. Сем тога, иако МР снимци имају одличну резолуцију и дају прецизне податке како о самом срцу тако и ЕМТ, ипак постоји извештај број пацијената који одбија ову врсту прегледа због страха од боравка у затвореном простору.

## 2. Циљеви и хипотезе истраживања

### 2.1 Циљеви истраживања

1. Утврдити да ли постоји разлика у запремини ЕМТ између нормално ухрањених испитаница и испитаница са прекомерном телесном масом, различитог ризика од развоја коронарне болести.
2. Утврдити постојање разлике у запремини ЕМТ код пременопаузалних и постменопаузалних испитаница различитог степена ухрањености и ризика од развоја коронарне болести.
3. Утврдити повезаност запремине ЕМТ са показатељима укупне масне масе (индекс телесне масе, укупна масна маса, индекс телесног адипозитета и вредност ендоморфне компоненте соматотипа).
4. Утврдити повезаност запремине ЕМТ са показатељима периферне и централне дистрибуције масног ткива (дебљина кожных набора, телесни обими, сагитални абдоминални дијаметар и индекси).
5. Дефинисање антропометријских параметара који најбоље корелирају са величином епикардијалног масног депоа.
6. Утврдити повезаност специфичне дистрибуције ЕМТ и ризика од развоја коронарне болести.

### 2.2 Хипотезе истраживања

1. Највећу запремину ЕМТ има група испитаница са прекомерном телесном масом и са високим коронарним ризиком ( $КС > 400$ ).
2. Постменопаузалне нормално ухрањене испитанице и испитанице са прекомерном телесном масом имају статистички значајно већу запремину ЕМТ у односу на пременопаузалне испитанице истог степена ухрањености, при чему већи ризик од развоја коронарне болести ( $КС > 400$ ) повећава степен значајности поменутих разлика.
3. Запремина ЕМТ статистички значајно позитивно корелира са укупном масном масом, индексом телесног адипозитета и ендоморфном компонентом соматотипа.
4. Запремина ЕМТ статистички значајно позитивно корелира са показатељима величине централних масних депоа, а у негативној је корелацији са показатељима величине периферних масних депоа.
5. Антропометријски параметри који имају највиши степен позитивне корелације са величином епикардијалног масног депоа су однос обима струка и телесне висине

(*WHtR*) и однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине (*SADH*), док највиши степен негативне корелације има обим кукова.

6. Највећи степен корелације са ризиком од развоја коронарне болести показује дебљина ЕМТ у коронарном и међукоморним жлебовима.

### 3. Материјал и методе

У истраживању је учествовала 221 пацијенткиња Клинике за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици која је у оквиру рутинске дијагностичке процедуре била упућена на *СТ* коронарографију у периоду између јула 2018. године и марта 2020. године. У истраживању су учествовале како хоспитализоване, тако и амбулантно лечене пацијенткиње старости 18 и више година, које су потписале добровољно учешће у студији. Од испитаница су пре самог снимања узети анамнестички подаци, а потом су биле подвгнуте антропометријским мерењима и анализи телесне композиције. Снимци *СТ* коронарографије коришћени су за израчунавање калцијум сора (КС), запремине ЕМТ, као и за мерење његове дебљине. Обрада података урађена је на Заводу за анатомију Медицинског факултета у Новом Саду.

Критеријуми за укључивање у истраживање били су:

- женски пол;
- старост 18 и више година;
- индикација за *СТ* коронарографију од стране кардиолога;
- добровољни пристанак на учешће у истраживању.

Критеријуми за искључење из истраживања били су:

- постојање обољења које доводи до тешких ендокринолошких и метаболичких промена или битније нарушава телесну композицију (малигно обољење, ХИВ, болести штитасте жлезде, дијабетес, терапија неуролептицима и коришћење оралних контрацептива у последња три месеца);
- бубрежна инсуфицијенција (повишене вредности урее и креатинина);
- претходна кардиохируршка процедура која је подразумевала уклањање дела ЕМТ;
- трудноћа, знаци ретенције течности, уграђен *pase maker*, због немогућности мерења биоелектричне импеданције;
- тежа физичка активност 12 сати пре почетка мерења и унос алкохола 48 сати пре мерења у циљу правилне анализе телесне композиције;
- одбијање учешћа у истраживању.

Узети су анамнестички подаци о садашњим и ранијим болестима, породична анамнеза, лична анамнеза (конзумирање алкохола и цигарета, физичка активност, време

које проведу седећи у току дана), као и подаци о менархи и менопаузи, броју трудноћа и порођаја и телесној маси на рођењу.

Критеријум за дефинисање менопаузе било је одсуство менструације најмање годину дана, при чему она није изазвана било каквом медицинском интервенцијом на јајницима и материци (операција, зрачење, хемиотерапија).

### 3.1 Антропометрија

Циљеви антропометријских мерења били су процена степена ухрањености, дефинисање типа телесне конституције (соматотипизација) и процена дистрибуције масног ткива. Антропометријска мерења обухватала су мерење телесне висине, телесне масе, телесних обима, телесних дијаметара и дебљине кожних набора.

За мерење телесне висине (ТВ) користили смо *GPM* антропометар (*Sieber&Hegner, Zürich, Switzerland*), са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Мерење је вршено у усправном ставу, када је линија која повезује трагус ушне шкољке са унутрашњим углом ока исте стране (Франкфуртска раван) хоризонтално постављена. За мерење телесне масе (ТМ) коришћена је дигитална вага, са прецизношћу мерења од 0,1 kg.

За мерење телесних обима коришћена је *Holtain* флексибилна мерна трака (*Holtain Ltd, Crowell, UK*), са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Обими екстремитета мерени су са десне стране. Сви телесни обими измерени су у стојећем ставу, на следећим анатомским локацијама:

- обим надлактице - у хоризонталној равни, на средини растојања тачака *acromiale* (најлатералнија и највиша тачка натплећка лопатице) и *radiale* (латерална ивица горњег краја радијуса);
- обим подлактице - у нивоу највећег обима подлактице;
- обим врата - непосредно изнад тироидне хрскавице, када је Франкфуртска раван паралелна са подлогом;
- обим грудног коша - у нивоу тачке *mesosternale* (средина грудне кости);
- обим струка - на средини растојања између најниже тачке ребарног лука и тачке *iliocristale* (најлатералнија тачка бедреног гребена);
- обим кукова - у нивоу средине препонске симфизе;
- горњи обим натколенице - непосредно испод глутеалног набора;

- средњи обим натколенице - на средини растојања између тачака *trochanterion* (најиспупченија тачна великог трохантера бутне кости) и *tibiale laterale* (најиспупченија тачка латералног кондила голењаче);
- дистални обим натколенице - непосредно изнад базе чашице;
- обим потколенице - у нивоу највећег обима потколенице.

Сви кожни набори измерени су на десној страни тела применом *Harpender* калипера за мерење кожных набора (*Holtain Ltd, Crosswell, UK*) са прецизношћу мерења од 0,2 mm. Мерење дебљине сваког кожног набора вршено је три пута, а потом је израчуната њихова аритметичка средина. Дебљина кожных набора мерена је на следећим местима:

- грудни (пекторални) кожни набор – коси кожни набор на споју спољашње и средње трећине растојања предњег пазушног набора (*plica axillaris anterior*) и брадавице (*mamilla*);
- пазушни (аксиларни) или средњи аксиларни набор - вертикални кожни набор на средњој аксиларној линији (*linea axillaris mediana*) у висини споја тела стернума и ксифоидног наставка (*synchondrosis xyphosternalis*);
- супскапуларни (подлопатични) кожни набор - коси кожни набор на 1 cm испод доњег угла лопатице, под углом од 45°, пратећи правац пружања линија коже;
- задњи кожни набор надлактице (кожни набор над трицепсом) - вертикални кожни набор на задњој страни надлактице, на средини растојања антрополошких тачака *acromiale* (тачка на споју спољашње и задње ивице натплећка лопатице) и *radiale* (најлатералнија тачка на горњој ивице главе жбице);
- предњи кожни набор надлактице (кожни набор над бицепсом) - вертикални кожни набор на предњој страни надлактице, у нивоу мерења трицепсног кожног набора;
- предњи кожни набор подлактице - вертикални кожни набор на предњој страни подлактице у нивоу максималног обима подлактице;
- латерални кожни набор подлактице - вертикални кожни набор на спољашњој страни подлактице у нивоу максималног обима подлактице;
- абдоминални кожни набор - вертикални кожни набор на 3 cm латерално и 1 cm испод умбиликуса;
- супраилијачни кожни набор - коси кожни набор на средњој аксиларној линији, непосредно изнад највише тачке на бедреном гребену карличне кости (*iliocristale*);

- супраспинални кожни набор - коси кожни набор на пресеку линије која пролази кроз горњу ивицу бедреног гребена и вертикалне линије која пролази кроз предњу горњу бедрену бодљу.
- бутни кожни набор - вертикални кожни набор на предњој страни натколенице, на средини растојања средине ингвиналног набора и базе чашице;
- задњи кожни набор потколенице - вертикални кожни набор на медијалној страни потколенице у нивоу њеног максималног обима.

Телесни дијаметри мерени су помоћу делова антропометра, *Holtain Kahn* абдоминалног калипера (*Holtain Ltd, Crymch, UK*) као и *Holtain Bicondylar Vernier* калипера (*Holtain Ltd, Croswell, UK*) са прецизношћу мерења од 0,1 cm. Мерени су следећи дијаметри:

- ширина грудног коша - попречни дијаметар грудног коша у нивоу тачке *mesosternale*;
- сагитални дијаметар грудног коша - сагитални дијаметар у нивоу тачке *mesosternale*;
- сагитални абдоминални дијаметар (*SAD*) - у нивоу линије која повезује највише тачке на бедреним гребенима карличне кости (*crista iliaca*);
- биепикондиларни дијаметар хумеруса - растојање најиспупченијих тачака епикондилуса хумеруса;
- биепикондиларни дијаметар фемура - растојање најиспупченијих тачака епикондилуса фемура.

За процену степена ухраћености коришћен је индекс телесне масе (*body mass index, BMI*) који представља количник телесне масе и квадрата телесне висине изражене у метрима ( $BMI = TM_{kg} / TB_m^2$ ), на основу препорука Светске здравствене организације према којима нормална ухраћеност одговара вредностима  $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ , а прекомерна телесна маса вредностима  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  [62]. За потребе истраживања све испитанице са  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  смо класификовали као гојазне.

На основу *IDF* критеријумима (*International Diabetes Federation*) централна гојазност је дефинисана као вредност обима струка  $\geq 80 \text{ cm}$  [204].

Индекс телесног адипозитета (*body adiposity index, BAI*) израчунат је на основу вредности обима кукова и телесне висине:  $(100 \times \text{обим кукова}_m) / (TB_m \times TB^{0,5}) - 18$ . Површина тела (*body surface area, BSA*) израчуната је помоћу *Du Bois* формуле:  $0,007184 \times TM^{0,425} \times TB^{0,725}$  [311].

У циљу процене обрасца дистрибуције масног ткива израчунате су и вредности следећих индекса: однос обима струка и обима кукова (*waist to hip ratio, WHR*), однос обима струка и телесне висине (*waist to height ratio, WHtR*), однос обима струка и горњег обима натколенице или *Ashwell*-ов индекс (*waist to thigh ratio, WTR*), однос сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине (*sagittal abdominal diameter/height, SADH*), однос сагиталног абдоминалног дијаметра и горњег обима натколенице (*abdominal diameter index, ADI*), индекс коницитета (*conicity index, CI*), који се израчунава на основу вредности обима струка, телесне масе и телесне висине, а према формули:  $CI = OC \times \sqrt{0,109} \times \sqrt{TM/TB}$ , затим однос дебљине кожног набора над трицепсом и супскапуларног кожног набора (трицепс/супскапуларни однос) и површина попречног пресека надлактице (обим надлактице<sup>2</sup>/4 $\pi$ ).

### 3.2. Соматотипизација

Соматотип је процењен применом *Heath&Carter* методе за израчунавање удела ендо-, екто- и мезоморфне компоненте у телесној грађи [312]. Свака компонента је изражена бројем на скали, од 0 до 7. За сваку особу је добијена комбинација сва три броја у различитој пропорцији, са преминацијом једног или два типа.

Ендоморфна компонента:

$$\text{ЕНДО} = -0,7182 + 0,1451X - 0,00068X^2 + 0,0000014X^3,$$

где је  $X = \text{СКН} \times 170,18/\text{ТВ}$ ; СКН представља суму дебљина кожних набора (над трицепсом, подлопатичног и супраспиналног кожног набора).

Мезоморфна компонента:

$$\text{МЕЗО} = 0,858 * \text{ДХ} + 0,601 * \text{ДФ} + 0,188 * \text{ОНк} + 0,161 * \text{ОПкк} - 0,131 * \text{ТВ} + 4,5,$$

где су: ОНк - кориговани обим надлактице ( $\text{ОНк} = \text{ОНф-Т} \text{ (cm)}$ ) и ОПкк – кориговани обим потколенице ( $\text{ОПкк} = \text{ОПк} - \text{Пк}$ ).

Ектоморфна компонента:

$$\text{ЕКТО} = 0,732 * Y - 28,58, \text{ ако је } Y > 40,74,$$

$$= 0,46 * Y - 17,615, \text{ ако је } 39,65 < Y \leq 40,74,$$

$$= 0,5, \text{ ако је } Y \leq 39,65,$$

где је  $Y = \text{ТВ} / \sqrt[3]{\text{ТМ}}$ .



Процена соматотипа извршена је на основу вредности поменуте три компоненте. Доминантном се сматра она компонента чији број на скали од 0 до 7 је највећи и за 0,5 већи од вредности преостале две компоненте, при чему се разлика од 0,5 користи и за одређивање редоследа преостале две компоненте. Соматотипови су класификовани као:

- мезоморфни ендоморф - доминантна је ендоморфна компонента, а вредност мезоморфне компоненте је већа од вредности ектоморфне компоненте,
- мезоморф-ендоморф - разлика између ендоморфне и мезоморфне компоненте је мања од 0,5, а ектоморфна компонента има мању вредност од преостале две,
- ендоморфни мезоморф - доминантна је мезоморфна компонента, а вредност ендоморфне компоненте је већа од ектоморфне компоненте.
- ектоморфни ендоморф - доминантна је ендоморфна компонента, а вредност ектоморфне компоненте је већа од мезоморфне компоненте,
- уравнотежени ендоморф - доминантна је ендоморфна компонента, а разлика између мезоморфне и ектоморфне компоненте је мања од 0,5,
- уравнотежени мезоморф - доминантна је мезоморфна компонента, а разлика између ендоморфне и ектоморфне компоненте је мања од 0,5,
- централни тип - разлика између три компоненте соматотипа је мања од 0,5,
- ендоморф-ектоморф - разлика између ендоморфне и ектоморфне компоненте је мања од 0,5, а мезоморфна компонента има мању вредност од преостале две,
- мезоморфни ектоморф - доминантна је ектоморфна компонента, а вредност мезоморфне компоненте је већа од ендоморфне компоненте,
- ендоморфни ектоморф - доминантна је ектоморфна компонента, а вредност ендоморфне компоненте је већа од мезоморфне компоненте.

### 3.3 Процена укупне масне масе

За процену укупне масне масе коришћена је метода анализе телесне композиције мерењем биоелектричне импеданције применом апарата *Omron BF-511 (Omron Matsusaka Co, Ltd, Matsusaka, Japan)*. Добијене вредности масне масе изражене су у процентима и у килограмима.

### 3.4 СТ коронарографија

Компјутеризована томографија изведена је употребом *Siemens SOMATOM Dual Source 256 - slice scanner*, на Одељењу за радиолошку и имиџинг дијагностику Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици. Снимање је урађено у

ретроспективном *ECG-triggered* аквизиционом моду према *DISCHARGE (Diagnostic Imaging Strategies for Patients With Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease)* протоколу [313].

Скенер аутоматски подешава напон цеви и јачину струје спрема телесне масе пацијената како за неконтрастна тако и за контрастна снимања. Време транзиције контрастног средства одређено је *Bolus Tracking* техником при чему је као регија од интереса (*region of interest, ROI*) био маркиран лумен *aorta-e ascendens*. Контрастно средство се апликује помоћу инјектомата који инјектује 10 ml контрастног средства (350 mg јода/ml, *Imeron, Bracco Imaging, Konstanz, Germany*) што је праћено испирањем са 50 ml физиолошког раствора, при чему се оба средства апликују помоћу двоглаве бризгалице при протоку од 4 ml/s за пацијенткиње које су имале телесну масу < 50 kg, 5 ml/s за пацијенткиње са телесном масом 50-80 kg, док је за пацијенткиње са више од 80 kg проток износио 6 ml/s (*CT Stellant, Medrad Inc, Indianola, PA, USA*). За коронарну *CT* ангиографију, 60 ml контрастног средства убризгано је у кубиталну вену преко брауниле одговарајућег промера, након чега је уследило испирање са 60 ml раствора који се састоји од 80% физиолошког раствора и 20% контрастног средства. Неопходан број откуцаја срца био је <60 у минути. Оне пацијенткиње које су имале већи број откуцаја срца од прописаног примиле су пре снимања бета блокатор (*Presolol per os*) при чему је доза лека одређена по протоколу, тј. спрема вредности срчане фреквенције и степена ухрањености пацијенткиња. Тек након контролног мерења срчане фреквенције и постизања жељене вредности пацијенткиње су подвргнуте снимању.

За реконструкцију нативних снимака коришћено је конволуционо језгро *B36f* са дебљином слајса од 3,0 mm и померајем од 1,5 mm. За слике са контрастом, примењено је конволуционо језгро *B26f* са дебљином слајса од 0,6 mm или 0,75 mm и померајем од 0,4 mm. Након снимања вршена је мултипланарна реконструкција снимака на радним станицама.

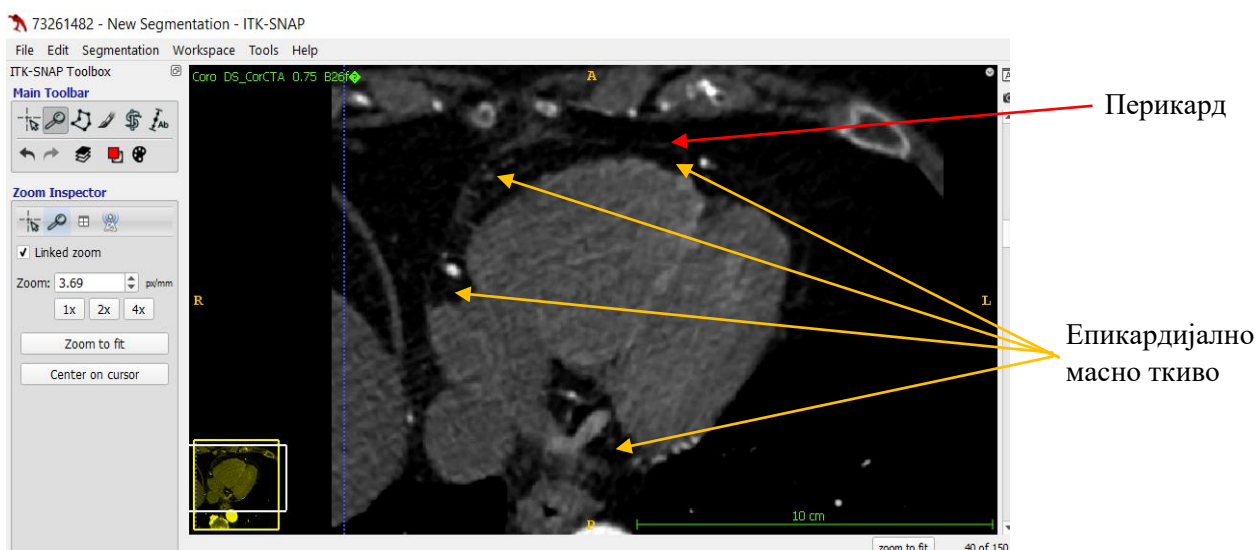
Сви снимци су сачувани у интернационалном формату за обраду и чување медицинских слика *DICOM*. *DICOM* омогућава интеграцију дијагностичког уређаја, сервера и мрежног интерфејса различитих произвођача у јединствен систем за архивирање слика и комуникацију. *DICOM* се разликује од осталих формата по томе што информације групише у скупове података те слика садржи и идентификационе податке пацијента тако да се слике не могу помешати или заменити. *DICOM* објекат се састоји

од више атрибута, од којих су значајни: име и презиме пацијента, идентификациони број пацијента, датум снимања, број пиксела и подаци о размаку између слајсева.

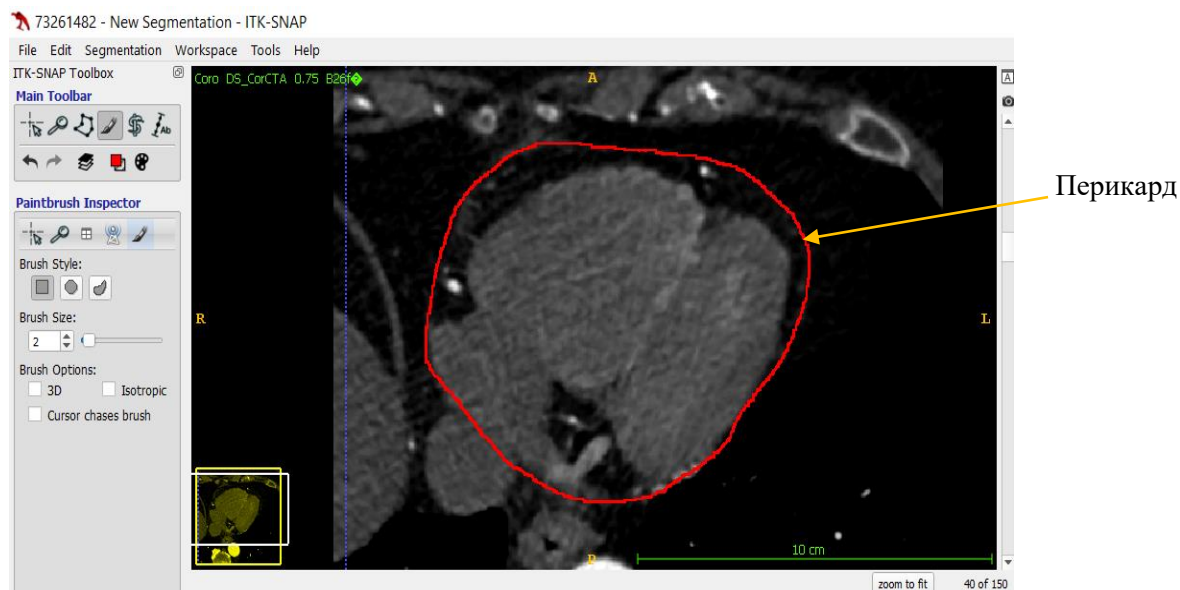
### 3.5 Одређивање запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива

За потребе овог истраживања, а у циљу заштите података пацијената извршена је анонимизација копије снимака аутоматизованом методом која је креирана од стране софтверских инжењера укључених у ово истраживање док су оригинални снимци складиштени у изворном облику на серверу клинике.

За анализу анонимизованих снимака компјутеризоване томографије, тј. детекцију анатомских структура од интереса: срца, срчане опне (*pericardium*, перикард) и ЕМТ коришћен је програм са отвореним кодом *ITK-SNAP*. Анализирани су снимци сваке пацијенткиње која је укључена у студију и све анотације је извршила једна особа - кандидат. Урађена је мануелна анотација перикарда, тј. планиметријско опцртавање на аксијалним томограмима постконтрастних снимака у дијастолној фази срчаног циклуса при чему је перикард аотиран на сваком пресеку у нивоу од десне плућне артерије до дијафрагме (Слика 8). Анотација перикарда је вршена помоћу програмског алата *Paintbrush*, а како би се добили што прецизнији подаци коришћена је графичка плоча са дигиталном оловком за исцртавање (*Bamboo Pen Tablet, Wacom, Japan*, Слика 9).



Слика 8. Снимак *СТ* коронарографије - постконтрастна студија у дијастолној фази срчаног циклуса, аксијална равна



**Слика 9.** Снимак *СТ* коронарографије - контрастна студија у дијастолној фази срчаног циклуса, аксијална раван - перикард је обележен црвеном бојом, помоћу алата *Paintbrush* и дигиталне оловке

Након извршене анотације слике су сачуване у *DICOM* формату док су перикардијалне анотације сачуване у компресованој *NIFTI* библиотеци и тако прослеђене софтверским инжењерима на даљу анализу. Софтвер је имплементиран у програмском језику *Python* (верзија 3), користећи *Anaconda* дистрибуцију. *DICOM* слике су учитане преко *Pudicom* библиотеке, а перикардијалне анотације су учитане кроз *NiBabel* библиотеку.

Креирани софтвер има двоструку улогу. Прво, помаже у означавању перикарда провером истог, што директно утиче на квалитет скупа података. Провера анотација подразумева генерисање извештаја о одељцима у којима перикард недостаје или је непотпун како би се могле начинити корекције. Друга и главна улога софтвера је израчунавање запремине ЕМТ. Откривање ЕМТ врши се екстракцијом пиксела чија је вредност у распону од -30 до -190 *HU* (*Hounsfield Units*). Како би се израчунала запремина ЕМТ потребни су били и подаци о дебљини попречног пресека и физичкој величини висине и ширине пиксела, који се добијају читањем заглавља, односно мета информација (атрибута) *DICOM* снимака за сваку пацијенткињу посебно. Дебљина попречног пресека се рачуна као апсолутна вредност разлике локација 2 узастопна попречна пресека. Локација попречног пресека се добија читањем вредности *DICOM* атрибута под називом *Slice Location*. Физичке величине висине и ширине пиксела се добијају читањем вредности *DICOM* атрибута под називом *Pixel Spacing*. Коначно,

вредност запремине добијена је као сума умножака броја откривених пиксела ЕМТ, дебљине попречног пресека и физичке величине висине и ширине пиксела по свим попречним пресецима. У наставку је приказана формула за рачунање волумена ЕМТ:

$$V = \sum_{n=1}^{t-1} (N_n * |L_n - L_{n+1}| * H * W) + N_t * |L_{t-1} - L_t| * H * W$$

$V$  - волумен ЕМТ

$n$  - редни број попречног пресека

$t$  - укупан број попречних пресека

$N_n$  - број откривених пиксела ЕМТ на  $n$ -том попречном пресеку

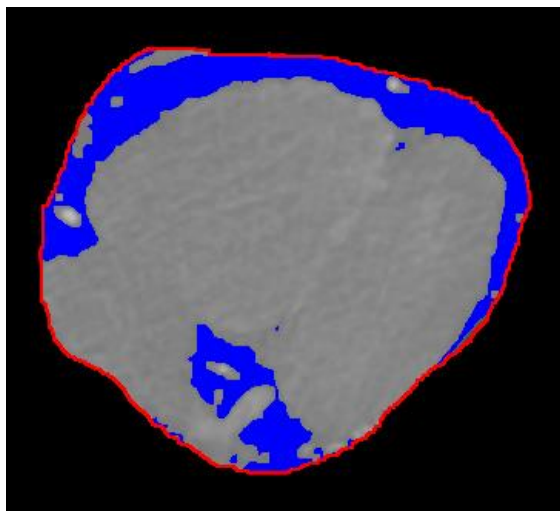
$L_n$  - локација  $n$ -тог попречног пресека

$H$  - физичка величина висине пиксела

$W$  - физичка величина ширине пиксела

Софтвер је проширен алгоритмима машинског учења и вештачком неуронском мрежом који такође могу да врше откривање ЕМТ. Вештачка неуронска мрежа се састоји од девет скривених слојева са по девет вештачких неурона у сваком од њих. Скуп података се састоји од анонимизованих *CT* снимака девет пацијенткиња у међународном *DICOM* формату за обраду и чување медицинских слика, и анотација перикарда и ЕМТ у одвојеним компресованим *NIFTI* фајловима. За обучавање вештачке неуронске мреже се користи 80% скупа података, а преосталих 20% се користи за тестирање. Балансирање скупа података се врши насумичним избацивањем узорака већинске класе до изједначавања с бројем узорака мањинске класе. На улаз вештачке неуронске мреже долазе слике димензија 3x3 пиксела које представљају *Sliding Windows*. *Sliding Window* или „клизни прозор“ је регион правоугаоног облика фиксне ширине и висине који „клизи“, односно прелази по слици. Вештачка неуронска мрежа врши бинарну класификацију централног пиксела улазне слике. Тачност вештачке неуронске мреже износи 91%.

Резултати запремине ЕМТ се чувају у *TXT*, *CSV* и *JSON* формату. Софтвер омогућава и да се сачувају међуокораци, што укључује спајање *CT DICOM* слика и напомена, затим раздвајање интересних подручја и коначно детекцију ЕМТ. Наведени међуокораци се чувају као слике.

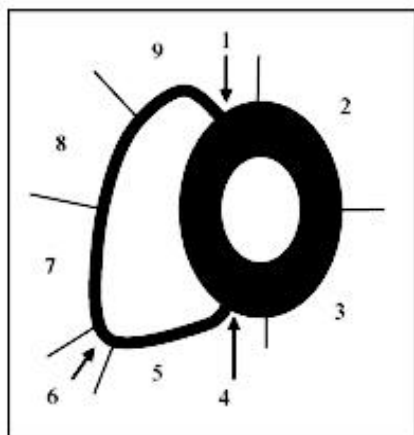


Слика 10. Софтверски обележено ЕМТ на *CT* снимку (плаво обојено)

Након што смо помоћу креираног софтвера израчунали запремину ЕМТ за сваку пацијенткињу, одредили смо и масу ЕМТ помноживши његову запремину са специфичном тежином масти ( $0,92 \text{ g/cm}^3$ ) [314]. Потом су изведени индекси који показују заступљеност ЕМТ у укупној масној маси (ЕМТ/масна маса) као и укупној телесној маси (ЕМТ/телесна маса).

Специфична, регионална дистрибуција ЕМТ мерена је на аксијалним томограмима *CT* коронарографије у програму са отвореним кодом *RadiAnt DICOM Viewer 2020.2*. при чему су мерења вршена у две пројекције: на кратку осу срца (*short axis view*) и на све четири срчане шупљине (*four chamber view*). Сва мерења је радила једна особа - кандидат. У првом кораку дебљина ЕМТ је мерена у пројекцији на кратку осу срца, под правим углом на миокардијум и то на девет референтних тачака, према протоколу *Abbara* и сарадници [315], идући у правцу казаљке на сату (Слика 11):

- предњи међукоморни жлеб (*superior inter-ventricular (IV) groove*),
- горњоспоњашњи зид леве коморе (*left ventricular (LV) superior lateral wall*),
- доњоспољашњи зид леве коморе (*LV inferior lateral wall*),
- задњи међукоморни жлеб (*inferior IV groove*),
- дијафрагмални зид десне коморе (*right ventricular (RV) diaphragmatic wall*),
- десна ивица срца (*acute margine*),
- предњи слободни зид десне коморе – доле (*RV anterior free wall inferior*),
- предњи слободни зид десне коморе – горе (*RV anterior free wall superior*) и
- горњи зид десне коморе (*RV superior wall*).

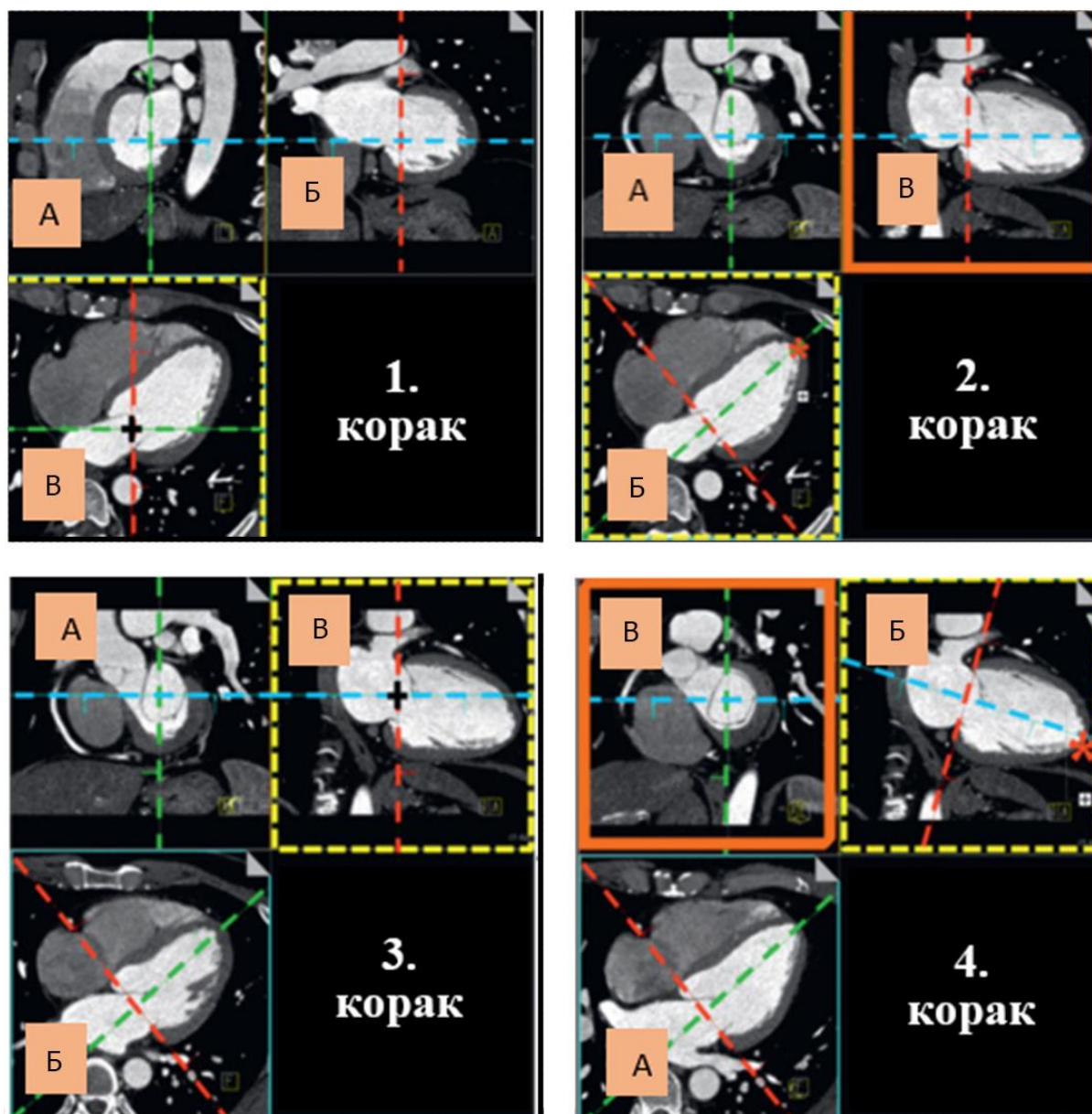


Сегменти на краткој оси срца

- 1 – предњи међукоморни жлеб
- 2 – горњоспољашњи зид леве коморе
- 3 – доњоспољашњи зид леве коморе
- 4 – задњи међукоморни жлеб
- 5 – дијафрагмални зид десне коморе
- 6 – десна ивица срца
- 7 – предњи слободни зид десне коморе – доле
- 8 – предњи слободни зид десне коморе – горе
- 9 – горњи зид десне коморе

**Слика 11.** Референтне тачке за мерење дебљине ЕМТ у пројекцији на кратку осу срца

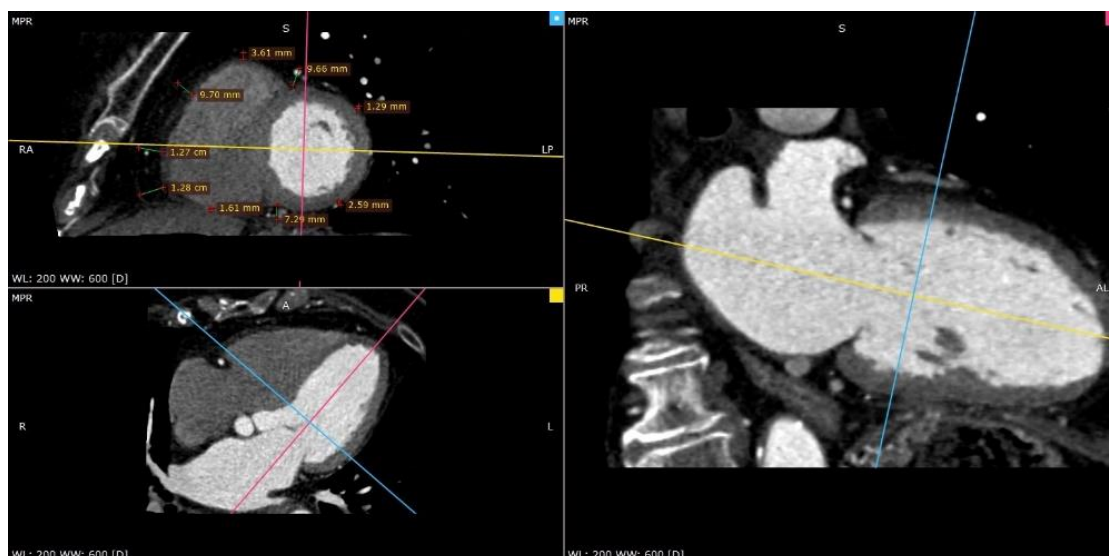
Мерење се изводи тако што се у 1. кораку „отворе“ снимци постконтрастне студије у дијастолној фази срчаног циклуса у прозору за тродимензионалну мултипланарну реконструкцију (аксијална, коронална и сагитална раван снимања) и скролује се курсором до нивоа митралног залиска (Слика 12, корак 1: А, Б и В). Идентификује се слика у аксијалној равни (Слика 12, корак 1: В) и постави курсор (црни крст) кроз центар митралног залиска. Потом се са фиксираним крстом, ротира зелена линија (Слика 12, корак 1: В) док не буде паралелна са интервентрикуларним септумом, тако да пролази кроз врх леве коморе (црвена звездица, Слика 12, корак 2: Б). Горња десна слика (Слика 12, корак 2: В) је сада трансформисана у вертикални приказ дуге осе леве коморе. У следећем кораку (Слика 12, корак 3) постави се крстић (црни крст) кроз центар митралне валвуле (Слика 12, корак 3: В). Са фиксираним крстом, ротира се плава линија док не пређе врх леве коморе (црвена звездица, Слика 12, корак 4: Б). Горња лева слика (Слика 12, корак 4: В) је сада трансформисана у приказ леве коморе са кратком осом [316,317].



Слика 12. Кораци у одређивању кратке осе срца

Средња вредност дебљине за сваку референтну тачку израчуната је на основу вредности дебљина мерених у нивоу база комора, средине комора и врха срца. Мерење по нивоима се врши тако што се дужина комора подели на четири четвртине и ниво базе одговара првих 25%, средина 50%, а врх 75% дужине комора.

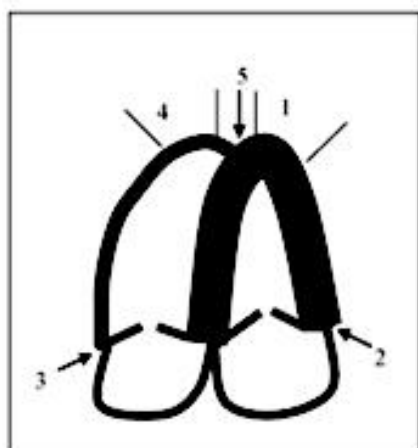




Слика 13. Мерење дебљина ЕМТ у нивоу базе комора срца на *СТ* снимцима, у пројекцији на кратку осу срца

Потом, одређена је дебљина ЕМТ на још пет референтних тачака, у пројекцији на све четири шупљине срца у нивоу:

- врха десне коморе (*RV apex*),
- врха леве коморе (*LV apex*),
- десног коронарног жлеба (*right atrio-ventricular (AV) groove*),
- левог коронарног жлеба (*left AV groove*),
- предњег међукоморног жлеба (*anterior IV groove*).



Сегменти у пројекцији на све четири шупљине срца

- 1 – врх десне коморе
- 2 – врх леве коморе
- 3 – десни коронарни жлеб
- 4 – леви коронарни жлеб
- 5 – предњи међукоморни жлеб

Слика 14. Референтне тачке за мерење дебљине ЕМТ у пројекцији све четири срчане шупљине



### 3.6 Процена ризика од развоја коронарне болести

Процену ризика од развоја коронарне болести спровели су специјалисти радиологије са вишегодишњим искуством у области *СТ* коронарографије на Одељењу за радиолошку и имидинг дијагностику Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици.

У процени ризика од развоја коронарне болести коришћен је Агатстон скор калцијума коронарних артерија. Израчунавање скор калцијума вршено је софтверски, на основу производа густине (у Хоунсфилдовим јединицама, *HU*) и површине (у пикселима; 1 пиксел - 1  $mm^2$ ) маркираних калцификација коронарних артерија на снимцима нативне студије компјутеризоване томографије.

Стратификација ризика за развој коронарне болести вршена је на основу препоручених референтних вредности Агатстон скор (КС): 0 - без ризика, 1-10 – низак ризик, 11-100 – благо повишен ризик, 101-400 – средњи ризик, 401-1000 – висок ризик, 1001 – веома висок ризик [14]. За потребе статистичке обраде података извршена је модификација ове класификације те се за пацијенткиње са вредностима Агатстон скор мањим или једнаким 400 ( $КС \leq 400$ ) сматрало да имају низак ризик, док су оне са вредностима Агатстон скор већим од 400 ( $КС > 400$ ) окарактерисане као високоризичне за развој коронарне болести. Ради детаљније анализе вршили смо и класификацију испитаница у три групе:

- низак ризик (КС 0-100),
- средњи ризик (КС 101-400),
- високи ризик (КС > 400).

Даљу процену ризика од развоја коронарне болести вршили смо на основу налаза на коронарним артеријама и њиховим гранама, односно присуства атеросклеротских промена (стенозе) на овим крвним судовима. У означавању поменутих артерија коришћене су стандардне скраћенице:

- *left main coronary artery - LMCA*,
- *left anterior descending artery - LAD*,
- *diagonal branches (D1, D2)*,
- *septal perforators (S1, S2)*,
- *circumflex artery (LCx) / ramus circumflex*,
- *obtuse marginal branches (OM1, OM2)*,

- *ramus intermedius (RI)*,
- *right coronary artery (RCA)*,
- *conus artery*,
- *sinoatrial nodal artery*,
- *acute marginal branches (A1 or AM1, A2 or AM2)*,
- *inferior interventricular artery (PDA)*,
- *posterior left ventricular branch (PLV)*.

Коришћени су критеријуми према стандардизованом протоколу *Coronary Artery Disease - Reporting and Data System (CAD-RADS)*: 0% = нема видљиве стенозе; 1-24% = минимална стеноза; 25-49% = блага стеноза; 50-69% = умерена стеноза; 70-99% = тешка стеноза; 100% = оклузија [318]. За потребе нашег истраживања испитанице смо класификовали у три групе:

- испитанице са уредним налазом,
- испитанице са стенозом <70% (несигнификантна стеноза),
- испитанице са стенозом  $\geq 70\%$  (сигнификантна стеноза).

Овом приликом је утврђено и које коронарне артерије су најчешће биле захваћене променама.

Како бисмо утврдили предиктивну вредност запремине ЕМТ када почињу да се јављају прве промене на коронарним артеријама све испитанице смо класификовали у две групе при чему су у једној групи биле испитанице са уредним налазом док су у другој групи биле испитанице са стенозом, како сигнификантном тако и несигнификантном.

### 3.7 Статистичка обрада података

У статистичкој обради података коришћене су методе дескриптивне статистике у циљу сумирања карактеристика испитаница по основним социодемографским, репродуктивним, антрополошким и клиничким карактеристикама. Све испитиване варијабле представљене су у виду просечних, минималних и максималних вредности, стандардне девијације као и показатеља дистрибуције у виду асиметрије (*Skewness* - *Sk*) и спљоштености (*Kurtosis* - *Ku*). Варијабле које су имале одступање од нормалне расподеле (*Skewness* и *Kurtosis* су излазили из оквира  $\pm 1,5$ ) стандардизоване су у виду *Z*-скорова.

Ради процене разлике између група користили смо Студентов  $t$ -тест независних узорака за параметријска обележја док смо за променљиве које се нису нормално расподелиле користили  $\chi^2$  тест (са Фишовим тестом), *Mann-Whitney* тест и *Kruskal-Wallis* тест са одговарајућим *post-hoc* тестовима.

За испитивање међусобног утицаја одабраних варијабли користили смо Пирсонову корелациону анализу.

Од мултиваријантних статистичких метода користили смо:

- мултиваријанту регресиону анализу – хијерархијска регресиона анализа – издвајање предиктора и моћ њиховог утицаја;
- *R.O.C.* криву – одређивање сензитивности и специфичности, као и анализа утицаја предиктора и моћ њиховог утицаја на зависну варијаблу.

За статистичку обраду и анализу података користили смо софтверски пакет *SPSS 24.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL)*. Тестирања су вршена са нивоом значајности од  $p < 0,05$ .

## 4. Резултати

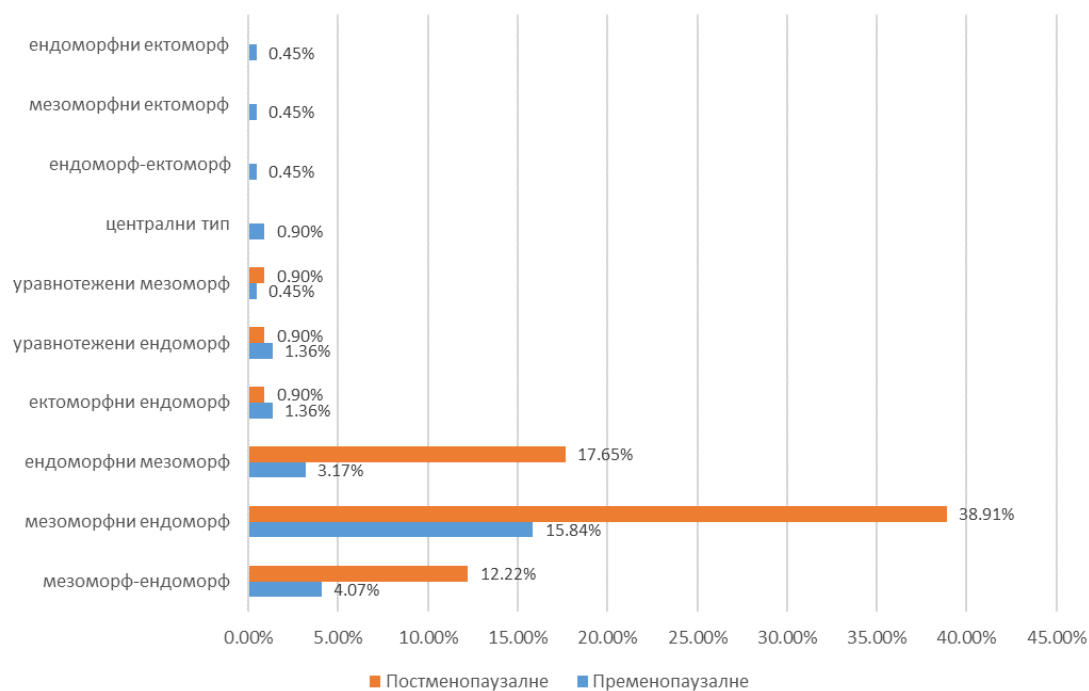
### 4.1 Социодемографске, репродуктивне и антрополошке карактеристике испитиване групе

У истраживању је учествовало 335 испитаница, при чему је критеријуме за укључивање у студију испунила 221 испитаница старости од 20 до 81 године (просечна старост:  $58,49 \pm 12,02$  година). Од укупног броја испитаница њих 63 су имале редован менструални циклус (просечна старост:  $43,49 \pm 7,86$  година), док је 158 испитаница било у постменопаузалном периоду (просечна старост:  $64,47 \pm 7,19$  година). Међу испитаницама њих 61,54% било је гојазно, и то 52,38% пременопаузалних и 65,19% постменопаузалних. Такође, чак 85,52% испитаница је имало обим струка већи од 80 *cm*, тј. централну гојазност (74,60% пременопаузалних и 75,13% постменопаузалних).

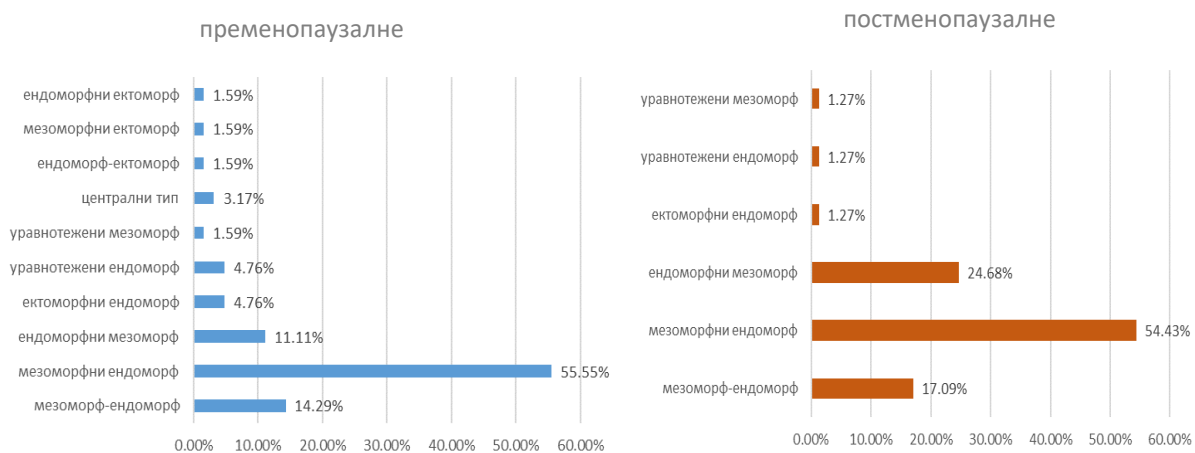
**Табела 3.** Структура испитиване групе у односу на степен ухрањености и менструални статус

	Пременопаузалне		Постменопаузалне		Укупно	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Нормална ухрањеност	30	47,62	55	34,81	85	38,46
Гојазност	33	52,38	103	65,19	136	61,54
Централна гојазност	47	74,60	142	75,13	189	85,52
Укупно	63	100	158	100	221	100

Најчешћи соматотип међу нашим испитаницама био је мезоморфни ендоморф (укупно 54,75%, 55,55% у групи пременопаузалних и 54,43% у групи постменопаузалних жена, графикони 1 и 2). Други по учесталости био је мезоморф-ендоморф у групи пременопаузалних жена (14,9%), односно ендоморфни мезоморф у групи постменопаузалних жена (24,68%).



Графикон 1. Структура групе у односу на соматотип



Графикон 2. Структура групе пре- и постменопаузалних испитаница у односу на соматотип

У Табели 4 приказане су просечне, минималне и максималне вредности као и показатељи дистрибуције у виду асиметрије (*Skewness, Sk*) и спљоштености (*Kurtosis, Ki*) социодемографских, антрополошких и репродуктивних карактеристика свих испитаница. Параметри који су имали нехомогену дистрибуцију стандардизовани су у виду *Z*-скорова.

Табела 4. Социодемографске, репродуктивне и антрополошке карактеристике свих испитаница

	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
Старост (године)	20,00	81,00	58,49	12,02	-0,64	0,09
Менарха (године)	9,00	19,00	13,58	1,72	0,45	0,66
Број трудноћа	0,00	10,00	2,85	1,81	0,94	1,90
Број порођаја	0,00	5,00	1,73	0,87	-0,21	0,97
ТМ на рођењу (g)	860,00	5500,00	3208,89	866,80	0,08	0,31
Телесна висина (cm)	139,30	184,50	162,07	7,11	0,18	0,50
Телесна маса (kg)	35,00	107,50	70,30	12,31	0,17	-0,07
<i>BMI</i> (kg/m <sup>2</sup> )	16,00	40,74	26,77	4,45	0,26	-0,26
<i>BSA</i> (m <sup>2</sup> )	1,22	2,18	1,75	0,16	-0,09	0,27
<b>Телесна композиција</b>						
Масна маса (%)	9,10	49,20	35,51	6,89	-0,77	0,74
Масна маса (kg)	3,20	47,90	25,54	8,23	0,10	-0,17
<b>Телесни обими (cm)</b>						
Врат	25,00	39,30	32,96	2,31	-0,01	0,29
Надлактица	17,70	40,00	28,48	3,74	0,43	0,51
Надлактица у флексији	18,40	40,00	29,45	3,71	0,33	0,27
Подлактица	17,60	33,20	23,82	2,29	0,75	2,02
Грудни кош	63,30	114,00	92,35	8,24	-0,15	0,36
Струк	56,00	130,00	92,92	12,41	0,20	-0,01
Кукови	68,00	131,00	101,30	10,17	0,14	0,08
Натколеница - проксимални	39,00	79,00	57,44	6,14	0,50	0,75
Натколеница - средњи	36,70	69,00	51,18	5,30	0,63	0,57
Натколеница - дистални	26,50	54,70	39,66	4,32	0,57	1,02
Потколеница	25,80	46,00	34,82	3,44	0,36	0,56
Површина попречног пресека надлактице	26,96	127,39	70,17	17,86	0,72	0,61
<b>Телесни дијаметри (cm)</b>						
Биепикондиларни - <i>humerus</i>	6,00	10,50	8,13	0,74	0,33	0,53
Бикондиларни - <i>femur</i>	7,20	13,00	9,50	1,06	0,55	0,05
<i>SAD</i>	14,30	32,50	23,49	3,18	0,11	0,04
Сагитални дијаметар грудног коша	7,00	18,30	12,86	2,17	-0,10	-0,23
Ширина грудног коша	13,50	27,50	21,10	2,59	-0,06	-0,03
<b>Телесни индекси</b>						
<i>WHR</i>	0,71	1,09	0,92	0,06	-0,04	-0,12
<i>WHtR</i>	0,38	0,85	0,57	0,08	0,28	0,01
<i>WTR</i>	0,87	2,27	1,62	0,20	-0,03	1,14
<i>SADH</i>	0,10	0,20	0,15	0,02	0,27	-0,06
<i>BAI</i>	18,94	49,04	31,24	5,61	0,40	0,10
<i>ADI</i>	0,30	0,56	0,41	0,05	0,21	-0,09
<i>CI</i>	1,01	1,58	1,30	0,09	-0,04	0,08
<b>Дебљина кожных набора (mm)</b>						
Надлактица - предњи	3,07	43,73	16,41	7,71	0,85	0,58
Надлактица - задњи	5,53	53,13	28,67	8,71	0,28	0,07
Подлактица - предњи	2,00	27,27	11,35	4,18	0,61	0,54
Подлактица - спољашњи	3,13	22,80	11,40	3,45	0,46	0,69
Натколеница	10,00	60,13	36,45	11,22	-0,05	-0,61
Потколеница	3,53	43,73	17,04	7,61	0,76	0,98
Грудни	4,07	46,73	22,47	7,87	-0,04	-0,07
Пазушни	4,20	48,27	24,37	9,25	0,33	-0,22
Подлопатични	5,33	53,13	25,08	10,02	0,43	-0,37
Абдоминални	7,60	67,00	38,60	12,95	-0,25	-0,57
Супраспинални	4,00	47,93	22,80	8,93	0,33	-0,22
Супраиљачни	5,87	60,13	34,73	11,70	-0,16	-0,59
Задњи набор надлактице/подлопатични	0,54	2,82	1,24	0,39	0,90	0,97
<b>Соматотип</b>						
Ендоморфна компонента	1,57	10,24	7,07	1,67	-0,55	-0,04
Мезоморфна компонента	2,43	12,75	6,29	2,01	0,46	0,15
Ектоморфна компонента	0,50	4,52	1,15	0,97	1,62	1,87



Позитивну породичну анамнезу за развој кардиоваскуларних болести имало је 125 испитаница (56,56%). Само 34 испитанице (15,38%) је практиковало редовну физичку активност два или више пута недељно. У просеку испитанице  $5,46 \pm 2,83$  часова дневно проводе седећи (Табела 5).

Табела 5. Заступљеност фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести

Фактори ризика	Категорије	N	%
Пушење	Никада	99	44,8
	Бивши пушач	40	18,10
	Пушач	82	37,10
Алкохол	Никада	140	63,35
	Повремено	81	36,65
Породична анамнеза	Позитивна	125	56,56
	Негативна	96	43,44
Физичка активност	Активне	34	15,38
	Неактивне	187	84,62
			<b><i>X±SD</i></b>
Седење	Часови/дан	5,46±2,83	

Како бисмо проверили социодемографске, репродуктивне и антропометријске разлике између пре- и постменопаузалних жена спровели смо низ *t*-тестова за независне узорке.

У погледу репродуктивних карактеристика постменопаузалне испитанице су биле значајно старије у време менархе ( $13,80 \pm 1,86$  vs.  $13,00 \pm 1,12$  година) и имале су већи број трудноћа ( $3,13 \pm 1,83$  vs.  $2,14 \pm 1,57$ ) у поређењу са пременопаузалним испитаницама (Табела 6).

Пременопаузалне испитанице су имале значајно већу телесну висину ( $165,48 \pm 8,13$  cm vs.  $160,70 \pm 6,17$  cm), имале су значајно мање вредности *BMI* ( $25,26 \pm 4,35$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $27,37 \pm 4,37$  kg/m<sup>2</sup>), као и значајно мању масну масу ( $30,05 \pm 6,81$  vs.  $37,66 \pm 5,63$  %).

Постменопаузалне испитанице су имале статистички значајно веће вредности антропометријских показатеља димензија тупа: обим врата ( $32,40 \pm 2,47$  vs.  $33,18 \pm 2,21$  cm), обим струка ( $87,63 \pm 11,37$  vs.  $95,03 \pm 12,21$  cm), обим кукова ( $98,61 \pm 10,63$  cm vs.

102,37±9,81 *cm*), сагитални дијаметар грудног коша (11,89±2,08 *vs.* 13,25±2,09 *cm*), ширина грудног коша (20,37±2,50 *vs.* 21,39±2,57 *cm*), *SAD* (22,28±3,14 *vs.* 23,97±3,08 *cm*), дебљина грудног набора (20,57±8,17 *vs.* 23,24±7,63 *mm*), као и свих показатеља централне дистрибуције масног ткива, док су пременопаузалне испитанице имале значајно више вредности средњег обима натколенице, као показатеља периферне дистрибуције масног ткива (52,65±6,08 *vs.* 50,60±4,86 *cm*).

У погледу соматотипа постменопаузалне испитанице су имале значајно веће вредности ендоморфне (6,87±1,97 *vs.* 7,14±1,54) и мезоморфне компоненте (5,72±2,11 *vs.* 6,51±1,93), док су пременопаузалне испитанице имале веће вредности ектоморфне компоненте (1,60±1,28 *vs.* 0,97±0,75).

**Табела 6.** Приказ социодемографских, репродуктивних и антропометријских разлика између пременопаузалних и постменопаузалних испитаница

	Пременопаузалне (N=63)		Постменопаузалне (N=158)		t	p
	X	SD	X	SD		
Старост (године)	43,49	7,86	64,47	7,19	-19,07	<b>0,00</b>
Менарха (године)	13,00	1,12	13,81	1,86	-3,95	<b>0,00</b>
Број трудноћа	2,14	1,57	3,13	1,83	-3,75	<b>0,00</b>
Број порођаја	1,52	1,06	1,82	0,76	-1,99	0,05
ТМ на рођењу (g)	3098,23	831,02	3335,36	899,21	-1,30	0,20
Телесна висина (cm)	165,48	8,13	160,70	6,17	4,21	<b>0,00</b>
Телесна маса (kg)	69,29	12,92	70,71	12,08	-0,77	0,44
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,27	4,35	27,37	4,37	-3,24	<b>0,00</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	1,76	0,18	1,74	0,15	0,91	0,37
<b>Телесна композиција</b>						
Масна маса (%)	30,05	6,81	37,66	5,63	-8,47	<b>0,00</b>
Масна маса (kg)	21,55	7,89	27,11	7,83	-4,73	<b>0,00</b>
<b>Телесни обими (cm)</b>						
Врат	32,40	2,47	33,18	2,21	-2,31	<b>0,02</b>
Надлактица	27,97	4,22	28,69	3,52	-1,28	0,20
Надлактица у флексији	28,84	4,14	29,70	3,51	-1,55	0,12
Подлактица	-0,00	1,08	0,00	0,97	-0,01	0,99
Грудни кош	90,99	7,92	92,89	8,33	-1,55	0,12
Струк	87,63	11,37	95,03	12,21	-4,15	<b>0,00</b>
Кукови	98,61	10,63	102,37	9,81	-2,51	<b>0,01</b>
Натколеница - проксимални	58,37	7,439	57,07	5,53	1,25	0,21
Натколеница - средњи	52,65	6,08	50,60	4,85	2,63	<b>0,01</b>
Натколеница - дистални	39,71	4,73	39,64	4,16	0,10	0,92
Потколеница	35,44	4,05	34,57	3,15	1,55	0,13
Површина попречног пресека надлактице	67,59	19,34	71,19	17,19	-1,36	0,18
<b>Телесни дијаметри (cm)</b>						
Биепикондиларни - <i>humerus</i>	8,09	0,75	8,15	0,74	-0,51	0,61
Бикондиларни - <i>femur</i>	9,43	1,06	9,53	1,07	-0,63	0,53
SAD	22,28	3,14	23,97	3,08	-3,67	<b>0,00</b>
Сагитални дијаметар грудног коша	11,89	2,08	13,25	2,09	-4,37	<b>0,00</b>
Ширина грудног коша	20,37	2,50	21,39	2,57	-2,69	<b>0,01</b>
<b>Телесни индекси</b>						
WHR	0,89	0,06	0,93	0,06	-4,06	<b>0,00</b>
WHtR	0,53	0,07	0,59	0,08	-5,41	<b>0,00</b>
WTR	1,51	0,18	1,66	0,19	-5,32	<b>0,00</b>
SADH	0,13	0,02	0,15	0,02	-4,89	<b>0,00</b>
BAI	28,45	5,49	32,35	5,28	-4,91	<b>0,00</b>
ADI	0,38	0,05	0,42	0,044	-5,58	<b>0,00</b>
CI	1,25	0,09	1,31	0,09	-5,11	<b>0,00</b>
<b>Дебљина кожных набора (mm)</b>						
Надлактица-предњи	14,94	7,47	17,00	7,75	-1,81	0,07
Надлактица - задњи	28,81	9,69	28,61	8,32	0,15	0,88
Подлактица - предњи	11,62	4,56	11,24	4,03	0,61	0,54
Подлактица - спољашњи	12,19	3,99	11,09	3,16	1,97	0,05
Натколеница	35,10	11,89	36,99	10,93	-1,13	0,26
Потколеница	18,44	7,37	16,48	7,65	1,73	0,09
Грудни	20,57	8,17	23,24	7,63	-2,30	<b>0,02</b>
Пазушни	23,02	9,47	24,91	9,13	-1,38	0,17
Подлопатични	25,63	11,62	24,86	9,34	0,47	0,64
Абдоминални	36,04	13,53	39,62	12,60	-1,87	0,06
Супраспинални	21,82	9,89	23,19	8,52	-1,03	0,30
Супраилајачни	37,16	12,63	33,76	11,21	1,96	0,05
Задњи набор надлактице/подлопатични	1,24	0,39	1,24	0,39	-0,10	0,92
<b>Соматотип</b>						
Ендоморфна компонента	6,87	1,97	7,14	1,54	-0,98	0,33
Мезоморфна компонента	5,72	2,11	6,51	1,93	-2,66	<b>0,01</b>
Ектоморфна компонента	1,60	1,28	0,97	0,75	3,67	<b>0,00</b>

Затим смо анализирали социодемографске, репродуктивне и антропометријске карактеристике нормално ухрањених и гојазних пре- и постменопаузалних жена и спровели низ *t*-тестова за независне узорке (табеле 7 и 8).

Гојазне пременопаузалне испитанице биле су нешто старије у односу на нормално ухрањене ( $46,15 \pm 5,59$  vs.  $40,57 \pm 8,99$  година), имале су у просеку три трудноће и два порођаја, док су нормално ухрањене пременопаузалне испитанице имале просечно две трудноће и један порођај (Табела 5). Гојазне испитанице имале су значајно већу масну масу ( $34,88 \pm 3,20$  vs.  $24,56 \pm 5,54$  %), више вредности свих телесних обима и дијаметара, дебљине свих кожних набора, изузев набора потколенице, као и више вредности *WhiR*, *SADH*, *BAI* и *CI*. Нормално ухрањене испитанице су имале више вредности односа дебљине задњег набора надлактице и подлопатичног кожног набора ( $1,36 \pm 0,41$  vs.  $1,13 \pm 0,33$ ). Гојазне испитанице су имале значајно више вредности ендоморфне ( $8,31 \pm 1,08$  vs.  $5,29 \pm 1,45$ ) и мезоморфне ( $7,18 \pm 1,69$  vs.  $4,13 \pm 1,16$ ) компоненте соматотипа, док су вредности ектоморфне компоненте биле значајно ниже ( $0,61 \pm 0,22$  vs.  $2,69 \pm 1,05$ ) у односу на нормално ухрањене пременопаузалне испитанице.

Нормално ухрањене и гојазне постменопаузалне испитанице нису се статистички значајно разликовале у погледу репродуктивних карактеристика као ни телесне висине (Табела 6), али је постојала значајна разлика у телесној маси ( $60,00 \pm 6,62$  vs.  $76,42 \pm 10,33$  kg). Евидентна је разлика у телесној композицији, при чему су гојазне испитанице имале значајно већу масну масу ( $40,39 \pm 3,82$  vs.  $32,45 \pm 4,82$  %). Гојазне испитанице су имале статистички значајно више вредности свих телесних обима, телесних дијаметара, телесних индекса, као и дебљине свих кожних набора, изузев набора потколенице. Гојазне испитанице су имале више вредности ендоморфне ( $7,88 \pm 1,07$  vs.  $5,77 \pm 1,34$ ) и мезоморфне ( $7,42 \pm 1,67$  vs.  $4,81 \pm 1,04$ ) компоненте соматотипа док су нормално ухрањене испитанице имале више вредности ектоморфне компоненте.

Табела 7. Социодемографске, репродуктивне и антропометријске разлике између нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних испитаница

	Нормална ухрањеност (N=30)		Гојазност (N=33)		t	p
	X	SD	X	SD		
Старост (године)	40,57	8,99	46,15	5,59	2,93	<b>0,01</b>
Менарха (године)	13,20	0,92	12,82	1,26	-1,36	0,18
Број трудноћа	1,67	1,60	2,57	1,437	2,37	<b>0,02</b>
Број порођаја	1,17	1,09	1,85	0,94	2,65	<b>0,01</b>
ТМ на рођењу (g)	2969,20	770,01	3238,48	888,30	1,13	0,27
Телесна висина (cm)	166,82	9,07	164,27	7,09	-1,25	0,22
Телесна маса (kg)	60,28	10,52	77,47	8,83	7,04	<b>0,00</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	1,67	0,19	1,84	0,13	4,20	<b>0,00</b>
<b>Телесна композиција</b>						
Масна маса (%)	24,56	5,54	34,88	3,20	8,82	<b>0,00</b>
Масна маса (kg)	15,15	5,33	27,16	4,91	9,22	<b>0,00</b>
<b>Телесни обими (cm)</b>						
Врат	31,23	2,66	33,46	1,71	3,92	<b>0,00</b>
Надлактица	24,84	2,56	30,82	3,32	7,95	<b>0,00</b>
Надлактица у флексији	25,95	2,83	31,48	3,32	7,09	<b>0,00</b>
Подлактица	22,28	2,02	25,21	1,95	5,87	<b>0,00</b>
Грудни кош	85,70	6,66	95,81	5,57	6,55	<b>0,00</b>
Струк	79,20	7,92	95,29	8,14	7,93	<b>0,00</b>
Кукови	90,26	7,85	106,21	6,18	9,00	<b>0,00</b>
Натколеница - проксимални	54,05	5,32	62,30	6,94	5,26	<b>0,00</b>
Натколеница - средњи	49,00	4,21	55,97	5,63	5,53	<b>0,00</b>
Натколеница - дистални	36,97	3,80	42,20	4,09	5,23	<b>0,00</b>
Потколеница	33,12	3,57	37,55	3,26	5,15	<b>0,00</b>
Површина попречног пресека надлактице	54,22	11,26	79,74	17,03	7,07	<b>0,00</b>
<b>Телесни дијаметри (cm)</b>						
Биепикондиларни - <i>humerus</i>	7,65	0,58	8,49	0,67	5,34	<b>0,00</b>
Бикондиларни - <i>femur</i>	8,95	0,74	9,87	1,12	3,89	<b>0,00</b>
SAD	19,91	2,36	24,43	2,02	8,18	<b>0,00</b>
Сагитални дијаметар грудног коша	10,47	1,83	13,18	1,31	6,68	<b>0,00</b>
Ширина грудног коша	18,65	1,91	21,93	1,86	6,92	<b>0,00</b>
<b>Телесни индекси</b>						
WHR	0,88	0,04	0,90	0,07	1,43	0,17
WHtR	0,47	0,04	0,58	0,06	8,62	<b>0,00</b>
WTR	1,47	0,11	1,55	0,22	1,83	0,08
SADH	0,12	0,01	0,15	0,02	8,07	<b>0,00</b>
BAI	23,89	2,37	32,58	4,01	10,57	<b>0,00</b>
ADI	-0,78	0,73	-0,36	1,16	1,74	0,09
CI	1,21	0,07	1,27	0,10	2,77	<b>0,01</b>
<b>Дебљина кожных набора (mm)</b>						
Надлактица - предњи	9,75	4,04	19,65	6,72	7,15	<b>0,00</b>
Надлактица - задњи	21,63	6,34	35,35	7,28	7,95	<b>0,00</b>
Подлактица - предњи	8,79	3,02	14,19	4,20	5,90	<b>0,00</b>
Подлактица - спољашњи	9,59	2,83	14,56	3,39	6,28	<b>0,00</b>
Натколеница	28,17	8,40	41,41	11,12	5,29	<b>0,00</b>
Потколеница	16,70	6,21	20,01	8,07	1,81	0,08
Грудни	15,69	6,15	25,00	7,24	5,47	<b>0,00</b>
Пазушни	16,80	6,67	28,68	8,01	6,36	<b>0,00</b>
Подлопатични	17,19	7,28	33,31	9,29	7,61	<b>0,00</b>
Абдоминални	27,21	10,96	44,08	10,30	6,29	<b>0,00</b>
Супраспинални	15,06	6,35	27,96	8,44	6,81	<b>0,00</b>
Супраилијачни	28,94	11,266	44,63	8,56	6,26	<b>0,00</b>
Задњи набор надлактице/подлопатични	1,36	0,41	1,13	0,33	-2,43	<b>0,02</b>
<b>Соматотип</b>						
Ендоморфна компонента	5,30	1,45	8,31	1,08	9,40	<b>0,00</b>
Мезоморфна компонента	4,13	1,16	7,18	1,69	8,41	<b>0,00</b>
Ектоморфна компонента	2,69	1,05	0,61	0,22	-10,70	<b>0,00</b>

Табела 8. Социодемографске, репродуктивне и антропометријске разлике између нормално ухрањених и гојазних постменопаузалних испитаница

	Нормална ухрањеност (N=55)		Гојазност (N=103)		t	p
	X	SD	X	SD		
Старост (године)	63,20	7,47	65,15	6,98	1,64	0,10
Менарха (године)	14,10	1,75	13,65	1,90	-1,45	0,15
Менопауза (године)	48,05	4,49	48,61	4,87	0,70	0,48
Број трудноћа	-0,01	0,82	0,24	1,09	1,60	0,11
Број порођаја	1,76	0,74	1,84	0,78	0,63	0,53
ТМ на рођењу (g)	2998,93	745,76	3503,57	933,82	1,76	0,09
Телесна висина (cm)	161,85	5,83	160,09	6,29	-1,71	0,09
Телесна маса (kg)	60,01	6,62	76,42	10,33	12,11	<b>0,00</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	1,63	0,11	1,80	0,14	7,92	<b>0,00</b>
<b>Телесна композиција</b>						
Масна маса (%)	32,45	4,82	40,39	3,82	11,29	<b>0,00</b>
Масна маса (kg)	19,56	4,12	31,07	6,25	13,82	<b>0,00</b>
<b>Телесни обими (cm)</b>						
Врат	31,42	1,54	34,13	1,92	9,02	<b>0,00</b>
Надлактица	25,95	2,66	30,15	3,02	8,67	<b>0,00</b>
Надлактица у флексији	26,72	1,97	31,29	3,10	11,27	<b>0,00</b>
Подлактица	-0,60	0,84	0,32	0,88	6,35	<b>0,00</b>
Грудни кош	86,46	5,73	96,33	7,42	8,58	<b>0,00</b>
Струк	83,90	7,24	100,97	9,96	12,34	<b>0,00</b>
Кукови	93,76	5,30	106,97	8,48	12,02	<b>0,00</b>
Наколеница - проксимални	52,98	3,50	59,26	5,16	9,06	<b>0,00</b>
Наколеница - средњи	47,22	2,91	52,40	4,73	8,50	<b>0,00</b>
Наколеница - дистални	36,77	2,55	41,18	4,05	8,35	<b>0,00</b>
Потколеница	32,47	1,99	35,68	3,09	7,93	<b>0,00</b>
Површина попречног пресека надлактице	57,15	8,44	78,70	15,94	11,11	<b>0,00</b>
<b>Телесни дијаметри (cm)</b>						
Биепикондиларни - <i>humerus</i>	7,71	0,52	8,38	0,73	6,71	<b>0,00</b>
Бикондиларни - <i>femur</i>	8,88	0,75	9,88	1,05	6,95	<b>0,00</b>
SAD	21,62	1,92	25,24	2,84	9,46	<b>0,00</b>
Сагитални дијаметар грудног коша	11,51	1,61	14,18	1,68	9,67	<b>0,00</b>
Ширина грудног коша	19,32	1,85	22,50	2,20	9,15	<b>0,00</b>
<b>Телесни индекси</b>						
WHR	0,89	0,06	0,94	0,06	5,00	<b>0,00</b>
WHtR	0,52	0,04	0,63	0,06	13,63	<b>0,00</b>
WTR	-0,16	0,70	0,41	1,03	3,69	<b>0,00</b>
SADH	0,13	0,01	0,16	0,02	9,62	<b>0,00</b>
BAI	27,59	2,67	34,89	4,52	12,77	<b>0,00</b>
ADI	0,41	0,04	0,43	0,05	2,56	<b>0,01</b>
CI	1,27	0,08	1,34	0,08	5,54	<b>0,00</b>
<b>Дебљина кожных набора (mm)</b>						
Надлактица - предњи	11,39	4,07	20,00	7,59	9,29	<b>0,00</b>
Надлактица - задњи	22,84	5,87	31,70	7,78	8,04	<b>0,00</b>
Подлактица - предњи	9,22	3,28	12,32	4,00	4,93	<b>0,00</b>
Подлактица - спољашњи	9,33	3,04	12,02	2,82	5,57	<b>0,00</b>
Наколеница	32,02	8,93	39,64	11,01	4,70	<b>0,00</b>
Потколеница	15,91	5,31	16,79	8,66	0,80	0,43
Грудни	18,53	7,37	25,75	6,53	6,33	<b>0,00</b>
Пазушни	17,99	6,79	28,61	8,01	8,36	<b>0,00</b>
Подлопатични	17,82	6,92	28,62	8,24	8,29	<b>0,00</b>
Абдоминални	29,20	9,90	45,19	10,14	9,52	<b>0,00</b>
Супраспинални	17,02	6,76	26,48	7,49	7,82	<b>0,00</b>
Супраилијачни	25,41	8,93	38,22	9,66	8,15	<b>0,00</b>
Задњи набор надлактице/подлопатични	1,40	0,48	1,16	0,31	-3,42	<b>0,00</b>
<b>Соматотип</b>						
Ендоморфна компонента	5,77	1,34	7,88	1,07	10,77	<b>0,00</b>
Мезоморфна компонента	4,81	1,04	7,42	1,67	12,04	<b>0,00</b>
Ектоморфна компонента	0,64	0,79	-0,63	0,13	-11,87	<b>0,00</b>

#### 4.2 Волумен и дистрибуција епикардијалног масног ткива у односу на степен ухрањености и менструални статус

У Табели 9 дате су минималне, максималне и просечне вредности показатеља волумена и дистрибуције ЕМТ у целој групи. Запремина ЕМТ се кретала у распону од 5,94 до 209,31 ml (просечна вредност: 78,80±2,61 ml). Максимална дебљина ЕМТ измерена је у пределу десне половине коронарног жлеба и износила је 28,60 mm.

Табела 9. Волумен и дистрибуција епикардијалног масног ткива код свих испитаница

	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>	
Запремина ЕМТ (ml)	5,94	209,31	78,80	2,61	0,77	0,40	
ЕМТ/BSA	39,75	87,69	59,37	8,86	0,37	-0,03	
Маса ЕМТ (g)	5,46	192,57	72,50	35,72	0,77	0,40	
ЕМТ/масна маса (%)	0,05	0,98	0,29	0,13	1,34	4,29	
ЕМТ/телесна маса (%)	0,01	0,28	0,10	0,05	0,77	0,68	
Дебљина ЕМТ (mm):							
Приказ срчаних шуљина у пројекцији на крагку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	3,10	18,67	8,98	2,83	0,65	0,55
	Горњоспољашњи зид леве коморе	0,00	8,83	1,62	1,57	1,35	2,14
	Доњоспољашњи зид леве коморе	0,00	7,80	2,39	1,58	0,60	0,23
	Задњи међукоморни жлеб	1,26	14,76	6,60	2,29	0,50	0,33
	Дијафрагмални зид десне коморе	0,00	11,36	2,49	1,39	1,39	6,81
	Десна ивица	2,44	25,27	9,37	3,53	1,12	2,48
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	1,66	17,20	7,77	3,03	0,49	0,15
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	1,41	16,97	6,63	2,87	0,92	0,97
	Горњи зид десне коморе	0,00	12,13	4,96	1,90	0,54	0,67
Приказ све четири срчане шуљине — „four chamber view“	Врх леве коморе	0,00	11,30	4,53	1,77	0,95	1,24
	Леви коронарни жлеб	5,01	18,80	10,96	2,92	0,30	-0,38
	Десни коронарни жлеб	5,06	28,60	14,48	4,12	0,73	0,69
	Врх десне коморе	1,53	14,00	6,39	2,49	0,57	-0,13
	Предњи међукоморни жлеб	2,68	17,00	7,49	2,62	0,78	0,66

Како бисмо проверили разлике у запремини и дистрибуцији ЕМТ између пре- и постменопаузалних жена спровели смо низ *t*-тестова за независне узорке (Табела 10).

Постменопаузалне испитанице су имале већи волумен ( $88,50 \pm 38,69$  vs.  $54,50 \pm 26,82$  ml) као и више вредности дебљине ЕМТ на свим референтним тачкама, док су пременопаузалне испитанице имале више вредности индекса ЕМТ/*BSA* (Табела 10).

**Табела 10.** Разлике у волумену и дистрибуцији епикардијалног масног ткива између пременопаузалних и постменопаузалних испитаница

		Пременопаузалне ( <i>N</i> =63)		Постменопаузалне ( <i>N</i> =158)		<i>t</i>	<i>p</i>
		<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>		
Запремина ЕМТ (ml)		54,50	26,82	88,50	38,69	-7,44	<b>0,00</b>
ЕМТ/ <i>BSA</i>		61,68	9,27	58,45	8,54	2,48	<b>0,01</b>
Маса ЕМТ (g)		50,14	24,67	81,42	35,59	7,44	<b>0,00</b>
ЕМТ/масна маса (%)		-0,32	1,14	0,13	0,91	3,07	<b>0,00</b>
ЕМТ/телесна маса (%)		0,07	0,04	0,11	0,04	6,88	<b>0,00</b>
Дебљина ЕМТ (mm):							
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на краку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	7,21	2,03	9,69	2,79	-7,31	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	-0,49	0,61	0,19	1,06	-5,98	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	1,38	1,18	2,79	1,54	-7,37	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	5,79	2,27	6,93	2,23	-3,41	<b>0,00</b>
	Дијафрагмални зид десне коморе	-0,37	0,98	0,15	0,97	-3,58	<b>0,00</b>
	Десна ивица	-0,62	0,64	0,25	1,01	-7,57	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	5,89	2,57	8,52	2,88	-6,31	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	4,53	2,01	7,46	2,73	-8,81	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	3,67	1,58	5,47	1,78	-7,02	<b>0,00</b>
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view”	Врх леве коморе	3,77	1,47	4,82	1,80	-4,09	<b>0,00</b>
	Леви коронарни жлеб	9,28	2,62	11,63	2,77	-5,79	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	12,90	3,78	15,12	4,09	-3,72	<b>0,00</b>
	Врх десне коморе	5,31	1,97	6,82	2,55	-4,70	<b>0,00</b>
	Предњи међукоморни жлеб	6,65	2,51	7,81	2,60	-3,01	<b>0,00</b>



Низ  $t$ -тестова за независне узорке спроведен је са циљем анализе социодемографских, репродуктивних и антропометријских разлика између нормално ухрањених и гојазних пре- и постменопаузалних жена (табеле 11 и 12, Слика 8).

Између нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних испитаница није постојала значајна разлика у запремини ЕМТ док су у групи постменопаузалних испитаница гојазне имале значајно веће вредности запремине ЕМТ у односу на нормално ухрањене ( $99,87 \pm 37,77$  vs.  $67,19 \pm 30,78$  ml).

Гојазне пременопаузалне испитанице су имале већу дебљину ЕМТ на свим референтним тачкама у односу на нормално ухрањене пременопаузалне испитанице, али је та разлика била статистички значајна само у регији десне ивице срца ( $6,29 \pm 2,04$  vs.  $8,01 \pm 2,16$  mm) и левог коронарног жлеба ( $8,13 \pm 1,96$  vs.  $10,32 \pm 2,73$  mm).

Међу постменопаузалним испитаницама гојазне су имале већу дебљину ЕМТ на девет од укупно 14 референтних тачака на површини срца у односу на нормално ухрањене. Највеће дебљине ЕМТ међу постменопаузалним испитаницама измерене су у нивоу левог коронарног жлеба ( $10,40 \pm 2,69$  vs.  $12,28 \pm 2,60$  mm).

Како бисмо утврдили разлике између испитаница истог степена ухрањености, а различитог менструалног статуса спровели смо *Mann-Whitney U* тест, односно  $t$ -тест.

Гојазне постменопаузалне испитанице су имале веће вредности запремине ЕМТ како у односу на нормално ухрањене постменопаузалне испитанице тако и пременопаузалне гојазне испитанице ( $99,87 \pm 37,77$  vs.  $60,00 \pm 23,35$  ml) при чему је  $p=0,00$ , а  $U=617,00$ .

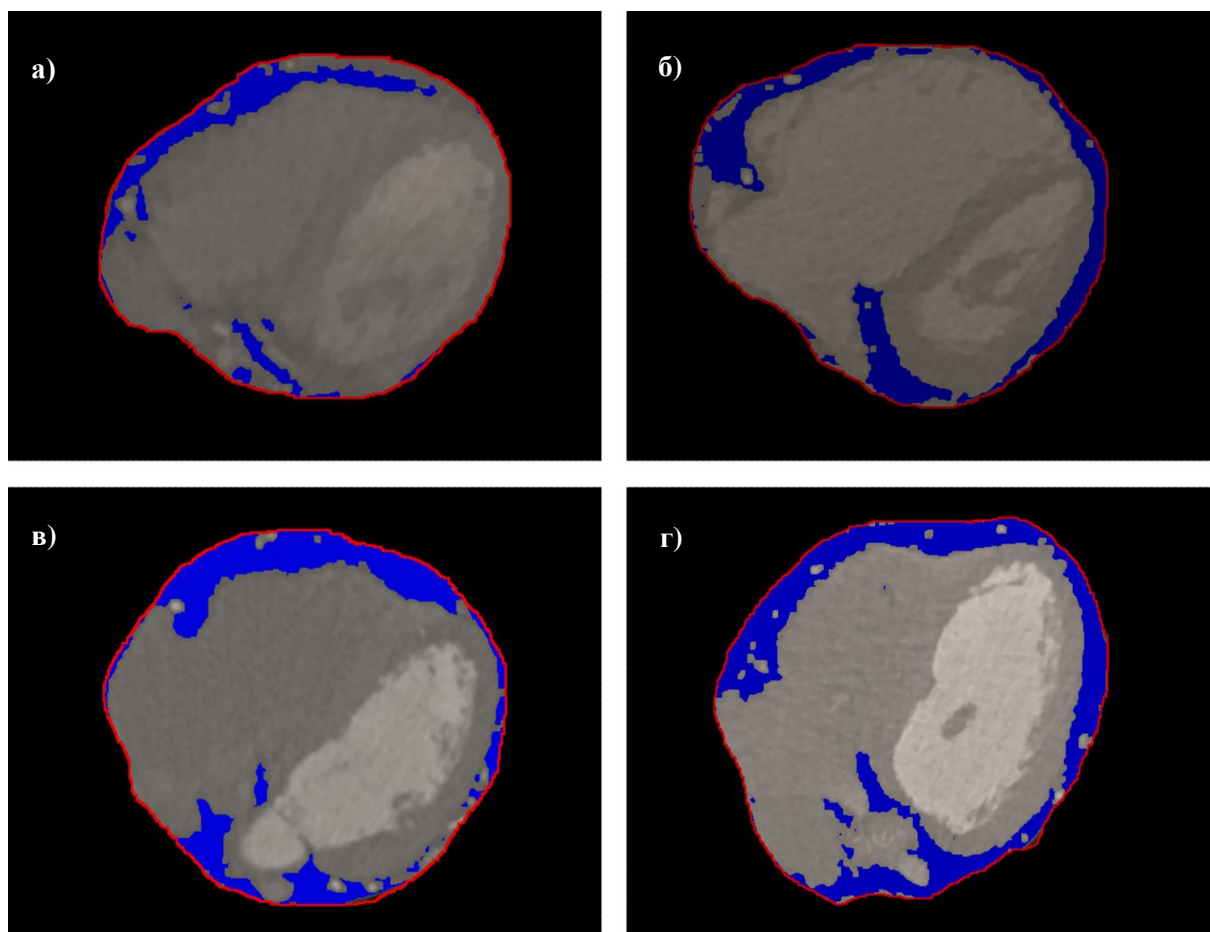
Нормално ухрањене постменопаузалне испитанице су имале статистички значајно веће вредности запремине ЕМТ у односу на нормално ухрањене пременопаузалне испитанице ( $67,19 \pm 30,78$  vs.  $48,44 \pm 29,38$  ml) при чему је  $p=0,00$ , а  $t=2,73$ .

**Табела 11.** Разлике у величини епикардијалног масног ткива између нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних испитаница

	Нормална ухрањеност (N=30)		Гојазност (N=33)		<i>t</i>	<i>p</i>	
	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>			
Запремина ЕМТ ( <i>ml</i> )	48,44	29,38	60,00	23,35	1,74	0,09	
ЕМТ/ <i>BSA</i>	68,48	7,73	55,50	5,43	-7,77	<b>0,00</b>	
Маса ЕМТ ( <i>g</i> )	44,57	27,03	55,20	21,48	1,74	0,09	
ЕМТ/масна маса (%)	-0,01	1,44	-0,61	0,68	-2,09	<b>0,04</b>	
ЕМТ/телесна маса (%)	-0,61	0,99	-0,65	0,63	-0,20	0,84	
Дебљина ЕМТ ( <i>mm</i> ):							
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	6,84	2,00	7,54	2,03	1,37	0,18
	Горњоспољашњи зид леве коморе	0,63	0,93	1,06	0,97	1,81	0,08
	Доњоспољашњи зид леве коморе	-0,74	0,80	-0,56	0,69	0,95	0,34
	Задњи међукоморни жлеб	5,76	2,35	5,81	2,23	0,10	0,92
	Дијафрагмални зид десне коморе	1,91	1,38	2,05	1,37	0,40	0,67
	Десна ивица	6,29	2,04	8,01	2,16	3,25	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	5,32	2,98	6,42	2,04	1,72	0,09
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	-0,89	0,65	-0,59	0,72	1,78	0,08
	Горњи зид десне коморе	3,55	1,93	3,78	1,18	0,56	0,57
Приказ све четири срчане шупљине — „four chamber view”	Врх леве коморе	-0,58	0,69	-0,29	0,92	1,42	0,16
	Леви коронарни жлеб	8,13	1,96	10,32	2,73	3,61	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	12,36	3,47	13,38	4,04	1,07	0,29
	Врх десне коморе	5,29	2,19	5,32	1,80	0,06	0,95
	Предњи међукоморни жлеб	6,47	2,81	6,81	2,24	0,54	0,59

**Табела 12.** Разлика у величини епикардијалног масног ткива између нормално ухрањених и гојазних постменопаузалних испитаница

		Нормална ухрањеност (N=55)		Гојазност (N=103)		t	p
		X	SD	X	SD		
Запремина ЕМТ (ml)		67,19	30,78	99,87	37,77	5,86	<b>0,00</b>
ЕМТ/BSA		65,54	7,14	54,66	6,62	-9,57	<b>0,00</b>
Маса ЕМТ (g)		61,82	28,32	91,88	34,75	5,86	<b>0,00</b>
ЕМТ/масна маса (%)		0,17	0,95	0,10	0,90	-0,43	0,67
ЕМТ/телесна маса (%)		0,10	0,04	0,12	0,04	2,67	<b>0,01</b>
Дебљина ЕМТ (mm):							
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	8,21	2,58	10,47	2,59	5,23	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	1,31	1,23	2,26	1,77	3,91	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	2,17	1,28	3,13	1,56	3,92	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	6,45	2,17	7,18	2,23	1,95	0,05
	Дијафрагмални зид десне коморе	0,01	0,87	0,22	1,02	1,29	0,20
	Десна ивица	-0,09	0,83	0,42	1,06	3,09	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	7,46	2,39	9,09	2,96	3,52	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	6,35	2,18	8,06	2,81	3,90	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	4,79	1,62	5,83	1,76	3,66	<b>0,00</b>
	Приказ све четири срчане шупљине — „four chamber view“	Врх леве коморе	4,64	1,61	4,92	1,89	0,95
Леви коронарни жлеб		10,40	2,69	12,28	2,60	4,30	<b>0,00</b>
Десни коронарни жлеб		14,72	3,81	15,33	4,23	0,89	0,38
Врх десне коморе		6,11	2,44	7,20	2,53	2,61	<b>0,01</b>
Предњи међукоморни жлеб		7,39	2,52	8,04	2,62	1,50	0,13



Слика 17. Величина ЕМТ (плаво обојено) код испитаница различитог степена ухрањености и менструалног статуса: а) нормално ухрањена пременопаузална; б) гојазна пременопаузална; в) нормално ухрањена постменопаузална; г) гојазна постменопаузална

#### 4.3 Показатељи запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива у односу на централну гојазност

Како бисмо установили разлике у запремини и дистрибуцији ЕМТ у односу на централну дистрибуцију масног ткива код пре- и постменопаузалних жена спровели смо низ *Mann-Whitney U* тестова (табеле 13 и 14).

Пременопаузалне испитанице са централном гојазношћу имале су статистички значајно веће вредности запремине ЕМТ у односу на испитанице са обимом струка мањим од 80 cm ( $60,39 \pm 25,12$  vs.  $37,19 \pm 24,68$  ml, Табела 13).

Испитанице са централном гојазношћу имале су значајно већу дебљину ЕМТ на нивоу десне ивице, доњег сегмента предњег слободног зида десне коморе и левог коронарног жлеба срца док на осталим референтним тачкама срца није постојала значајна разлика у дебљини ЕМТ.

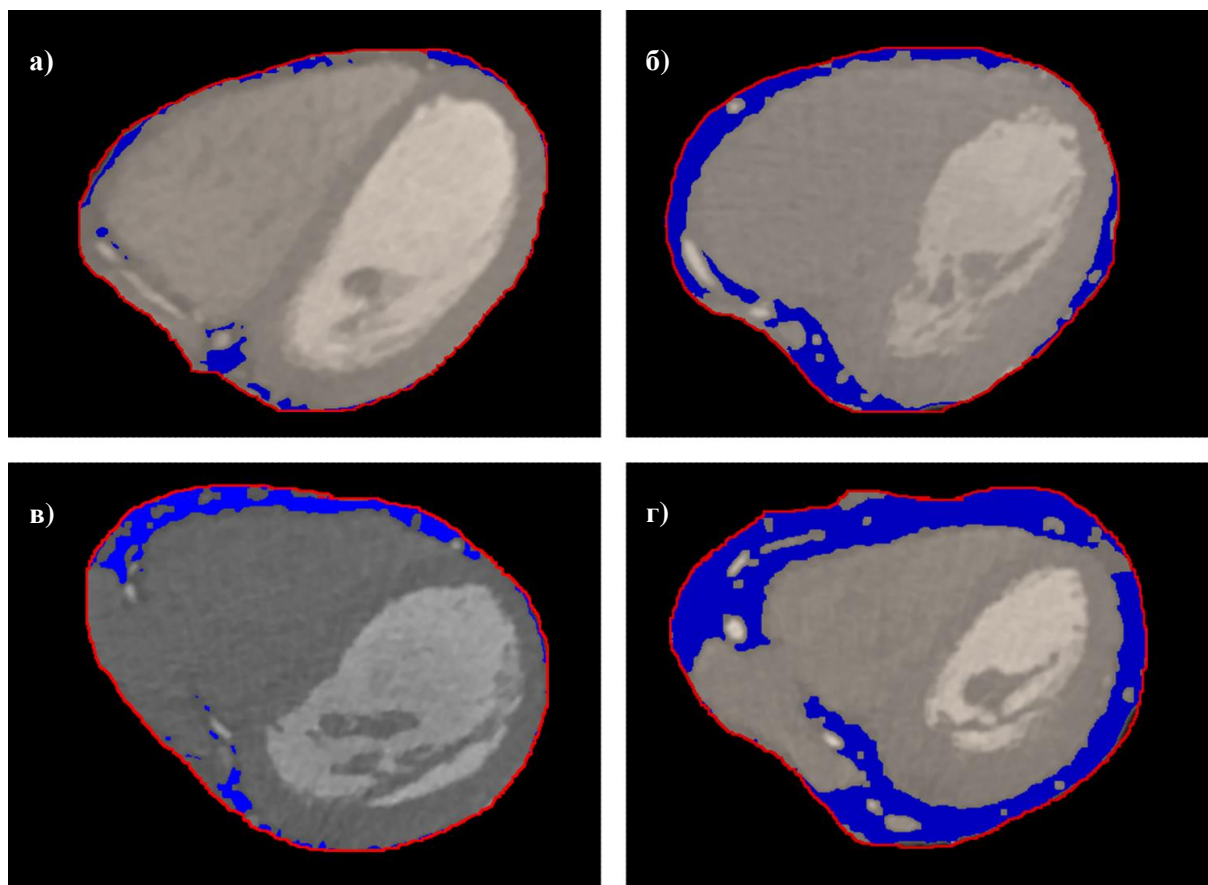
**Табела 13.** Разлике у величини епикардијалног масног ткива пременопаузалних испитаница у односу на обим струка

		Обим струка < 80 cm (N=16)	Обим струка ≥ 80 cm (N=47)	z	U	p
		Рангови	Рангови			
Запремина ЕМТ (ml)		19,69	36,19	-3,11	179,00	<b>0,00</b>
ЕМТ/BSA		48,63	26,34	-4,20	110,00	<b>0,00</b>
Маса ЕМТ (g)		19,69	36,19	-3,11	179,00	<b>0,00</b>
ЕМТ/масна маса (%)		36,44	29,78	-1,27	289,00	0,20
ЕМТ/телесна маса (%)		26,25	33,96	-1,45	284,00	0,15
Дебљина ЕМТ (mm):						
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	24,63	34,51	-1,86	258,00	0,06
	Горњоспољашњи зид леве коморе	25,63	34,17	-1,65	274,00	0,10
	Доњоспољашњи зид леве коморе	29,25	32,94	-0,70	332,00	0,49
	Задњи међукоморни жлеб	29,06	33,00	-0,74	329,00	0,46
	Дијафрагмални зид десне коморе	29,59	32,82	-0,61	337,50	0,54
	Десна ивица	19,25	36,34	-3,22	172,00	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	22,31	35,30	-2,45	221,00	<b>0,01</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	24,25	34,64	-1,96	252,00	0,05
	Горњи зид десне коморе	26,22	33,97	-1,46	283,50	0,14
	Приказ све четири срчане шупљине — „four chamber view“	Врх леве коморе	27,57	32,76	-0,97	293,50
Леви коронарни жлеб		18,44	36,62	-3,43	159,00	<b>0,00</b>
Десни коронарни жлеб		27,97	33,37	-1,02	311,50	0,31
Врх десне коморе		33,17	30,97	-0,41	327,50	0,68
Предњи међукоморни жлеб		29,03	32,29	-0,61	315,50	0,54

Постменопаузалне испитанице са централном гојазношћу имале су значајно већу запремину ЕМТ у односу на испитанице са обимом струка испод 80 cm (Табела 14). Такође, имале су и значајно већу дебљину ЕМТ на 10 од 14 референтних тачака срца при чему је највећа дебљина ЕМТ била у нивоу левог коронарног жлеба и десне ивице срца.

**Табела 14.** Разлике у величини епикардијалног масног ткива постменопаузалних испитаница у односу на обим струка

		Обим струка < 80 cm (N=16)	Обим струка ≥80 cm (N=142)	z	U	p
		Рангови	Рангови			
Запремина ЕМТ (ml)		27,81	85,32	-4,77	309,00	<b>0,00</b>
ЕМТ/BSA		141,69	72,49	-5,73	141,00	<b>0,00</b>
Маса ЕМТ (g)		27,81	85,32	-4,77	309,00	<b>0,00</b>
ЕМТ/масна маса (%)		79,40	78,96	-0,04	1071,00	0,97
ЕМТ/телесна маса (%)		48,53	82,99	-2,87	640,50	<b>0,00</b>
Дебљина ЕМТ (mm):						
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	35,41	84,47	-4,07	430,50	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	36,28	84,37	-3,99	444,50	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	39,16	84,05	-3,72	490,50	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	65,88	81,04	-1,26	918,00	0,21
	Дијафрагмални зид десне коморе	78,91	79,57	-0,05	1126,50	0,96
	Десна ивица	46,84	83,18	-3,01	613,50	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе – доле	49,47	82,88	-2,77	655,50	<b>0,01</b>
	Предњи слободни зид десне коморе – горе	47,84	83,07	-2,92	629,50	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	45,94	83,28	-3,09	599,00	<b>0,00</b>
	Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view“	Врх леве коморе	59,47	81,76	-1,85	815,50
Леви коронарни жлеб		36,84	84,31	-3,93	453,50	<b>0,00</b>
Десни коронарни жлеб		56,22	82,12	-2,15	763,50	<b>0,03</b>
Врх десне коморе		49,53	82,88	-2,76	656,50	<b>0,01</b>
Предњи међукоморни жлеб		67,94	80,80	-1,07	951,00	0,29



**Слика 18.** Величина ЕМТ (плаво обојено) код испитаница нормалног степена ухрањености и различитог менструалног статуса у односу на обим струка: а) пременопаузална са  $OC < 80\text{ cm}$ ; б) пременопаузална са  $OC \geq 80\text{ cm}$ ; в) постменопаузална са  $OC < 80\text{ cm}$ ; г) постменопаузална са  $OC \geq 80\text{ cm}$

#### 4.4 Анализа утицаја старости на показатеље запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива

Како бисмо утврдили повезаност између старости и показатеља величине и дистрибуције ЕМТ урадили смо Пирсонову корелацију (Табела 15).

Установили смо да старост значајно корелира са запремином и дебљином ЕМТ, при чему јака корелација постоји са дебљином ЕМТ у нивоу предњег међукоморног жлеба, десне ивице, предњег слободног зида десне коморе као и горњег зида десне коморе.

Након што смо утврдили да величина ЕМТ у нашем узорку значајно корелира са старашћу поделили смо испитанице у три старосне категорије како бисмо испитали природу старосно условљених промена у волумену и дистрибуцији ЕМТ (табеле 16, 17 и 18). Разлике су анализирале употребом *Kruskal Wallis* теста ( $X^2$  тест, степени слободе, *post-hoc*).

Евидентно је да је постојала статистички значајна разлика у величини и дистрибуцији ЕМТ између испитиваних старосних категорија: најстарије испитанице су имале највеће вредности, потом испитанице средњих година, а најмлађе испитанице су имале најмање вредности запремине ЕМТ. Када погледамо дистрибуцију ЕМТ, односно дебљину ЕМТ на референтним тачкама уочавамо да је за већину испитиваних дебљина постојала разлика између све три старосне категорије и да су најстарије испитанице имале и највеће вредности. Нагомилавање ЕМТ током старења је нарочито доминантно у пределу десне ивице срца, десне коморе и предњег међукоморног жлеба.



Табела 15. Резултати корелације старости и показатеља величине и дистрибуције ЕМТ

ЕМТ	Старост		
	Пирсонов коефицијент корелације	<i>p</i>	
Запремина ЕМТ	0,44	<b>0,00</b>	
Дебљина ЕМТ:			
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	0,49	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	0,38	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	0,39	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	0,24	<b>0,00</b>
	Дијафрагмални зид десне коморе	0,23	<b>0,00</b>
	Десна ивица	0,50	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	0,49	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	0,56	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	0,49	<b>0,00</b>
Приказ све четири срчане шупљине — „four chamber view“	Врх леве коморе	0,25	<b>0,00</b>
	Леви коронарни жлеб	0,40	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	0,23	<b>0,00</b>
	Врх десне коморе	0,31	<b>0,00</b>
	Предњи међукоморни жлеб	0,23	<b>0,00</b>

Табела 16. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на старост испитаница

Варијабле		Старосне групе	N	Рангови
ЕМТ		20-45	33	49,14
		46-65	114	112,26
		>65	74	136,65
ЕМТ/BSA		20-45	33	137,03
		46-65	114	111,43
		>65	74	98,72
Дебљина ЕМТ:				
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	20-45	33	56,30
		46-65	114	107,09
		>65	74	141,42
	Горњоспољашњи зид леве коморе	20-45	33	65,44
		46-65	114	112,04
		>65	74	129,72
	Доњоспољашњи зид леве коморе	20-45	33	66,33
		46-65	114	113,05
		>65	74	127,76
	Задњи међукоморни жлеб	20-45	33	80,65
		46-65	114	113,61
		>65	74	120,51
	Дијафрагмални зид десне коморе	20-45	33	74,61
		46-65	114	114,36
		>65	74	122,06
	Десна ивица	20-45	33	50,86
		46-65	114	103,80
		>65	74	148,91
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	20-45	33	53,79
		46-65	114	106,25
		>65	74	143,83
Предњи слободни зид десне коморе — горе	20-45	33	37,53	
	46-65	114	106,52	
	>65	74	150,66	
Горњи зид десне коморе	20-45	33	46,89	
	46-65	114	108,54	
	>65	74	143,37	
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view“	Врх леве коморе	20-45	32	69,34
		46-65	114	113,66
		>65	74	123,43
	Леви коронарни жлеб	20-45	33	68,26
		46-65	114	104,24
		>65	74	140,48
	Десни коронарни жлеб	20-45	33	82,30
		46-65	114	109,94
		>65	74	125,43
	Врх десне коморе	20-45	32	80,55
		46-65	114	104,10
		>65	74	133,32
Предњи међукоморни жлеб	20-45	32	84,11	
	46-65	114	106,11	
	>65	74	128,68	

Табела 17. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на старост испитаница

Варијабле		$X^2$	$df$	$p$
Запремина ЕМТ		42,84	2	<b>0,00</b>
ЕМТ/BSA		8,20	2	<b>0,02</b>
Дебљина ЕМТ:				
Приказ срчаних шуљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	41,32	2	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	23,35	2	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	21,32	2	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	9,26	2	<b>0,01</b>
	Дијафрагмални зид десне коморе	13,22	2	<b>0,00</b>
	Десна ивица	56,64	2	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	46,56	2	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	72,60	2	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	52,31	2	<b>0,00</b>
Приказ све четири срчане шуљине — “four chamber view”	Врх леве коморе	16,71	2	<b>0,00</b>
	Леви коронарни жлеб	31,76	2	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	10,45	2	<b>0,01</b>
	Врх десне коморе	17,75	2	<b>0,00</b>
	Предњи међукоморни жлеб	12,08	2	<b>0,00</b>

Табела 18. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на старост испитаница

Варијабле		Старосне групе		Средња разлика	p
Запремина ЕМТ		20-45	>65	-6,54	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-4,99	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-2,55	<b>0,03</b>
ЕМТ/BSA		20-45	>65	2,86	<b>0,01</b>
		20-45	46-65	2,03	0,13
		46-65	>65	1,33	0,55
Дебљина ЕМТ:					
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	20-45	>65	-6,36	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-4,02	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-3,60	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	20-45	>65	-4,83	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-3,71	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-1,86	0,19
	Доњоспољашњи зид леве коморе	20-45	>65	-4,59	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-3,70	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-1,54	0,37
	Задњи међукоморни жлеб	20-45	>65	-2,98	<b>0,01</b>
		20-45	46-65	-2,61	<b>0,03</b>
		46-65	>65	-0,72	1
	Дијафрагмални зид десне коморе	20-45	>65	-3,55	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-3,15	<b>0,01</b>
		46-65	>65	-0,81	1
	Десна ивица	20-45	>65	-7,33	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-4,19	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-4,73	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	20-45	>65	-6,73	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-4,15	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-3,94	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	20-45	>65	-8,45	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-5,46	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-4,62	<b>0,00</b>
Горњи зид десне коморе	20-45	>65	-7,21	<b>0,00</b>	
	20-45	46-65	-4,88	<b>0,00</b>	
	46-65	>65	-3,65	<b>0,00</b>	
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view“	Врх леве коморе	20-45	>65	-4,02	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-3,48	<b>0,00</b>
		46-65	>65	-1,03	0,91
	Леви коронарни жлеб	20-45	>65	-5,40	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-2,85	<b>0,01</b>
		46-65	>65	-3,80	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	20-45	>65	-3,22	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-2,19	0,09
		46-65	>65	-1,62	0,31
	Врх десне коморе	20-45	>65	-3,92	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-1,85	0,19
		46-65	>65	-3,07	<b>0,01</b>
	Предњи међукоморни жлеб	20-45	>65	-3,31	<b>0,00</b>
		20-45	46-65	-1,73	0,25
		46-65	>65	-2,38	0,05

#### **4.5 Корелација запремине епикардијалног масног ткива и антропометријских показатеља дистрибуције масног ткива**

Повезаност између запремине ЕМТ и антропометријских показатеља масе и дистрибуције масног ткива, као и соматотипа испитана је корелационом анализом (табеле 19 и 20).

Запремина ЕМТ је значајно корелирала са свим антропометријским показатељима масе и дистрибуције масног ткива, при чему је најјача корелација била са *BMI*, обимом струка и кукова, масном масом и *WHtR* (Табела 19).

Запремина ЕМТ је показала средње јаку корелацију са све три компоненте соматотипа, при чему са ендоморфном и мезоморфном компонентом показује позитивну корелацију док са екторморфном компонентом показује негативну корелацију (Табела 20).

Табела 19. Повезаност запремине ЕМТ и антропометријских параметара

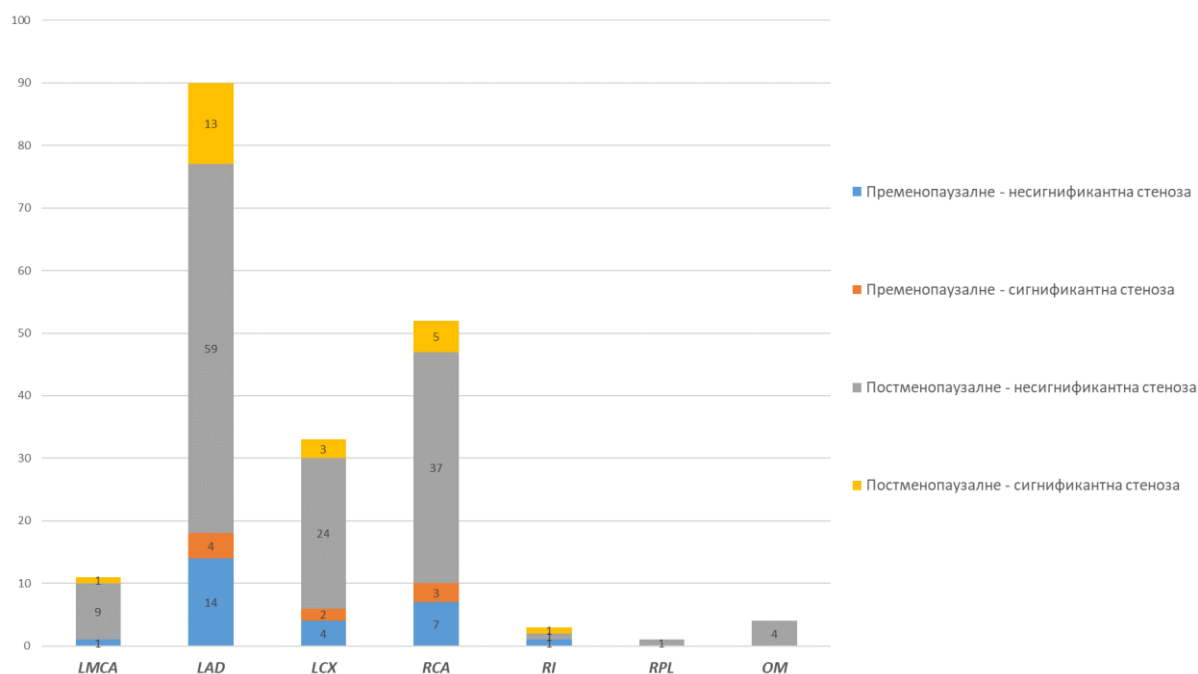
Антропометријски параметри	ЕМТ	
	Пирсонов коефицијент корелације	<i>p</i>
Старост	0,4	<b>0,00</b>
Телесна маса	0,4	<b>0,00</b>
<i>BMI</i>	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
Обим врата	0,4	<b>0,00</b>
Обим надлактице	0,3	<b>0,00</b>
Обим надлактице у флексији	0,3	<b>0,00</b>
Обим подлактице	0,3	<b>0,00</b>
Обим натколенице проксимални	0,2	<b>0,01</b>
Обим натколенице дистални	0,2	<b>0,00</b>
Обим потколенице	0,2	<b>0,00</b>
Обим грудног коша	0,4	<b>0,00</b>
Обим струка	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
Обим кукова	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
Бутни набор	0,2	<b>0,01</b>
Абдоминални набор	0,3	<b>0,00</b>
Супраспинални набор	0,3	<b>0,00</b>
Грудни набор	0,4	<b>0,00</b>
Пазушни набор	0,3	<b>0,00</b>
Подлопатични набор	0,2	<b>0,00</b>
Предњи набор надлактице	0,3	<b>0,00</b>
Задњи набор надлактице	0,2	<b>0,00</b>
Предњи набор подлактице	0,2	<b>0,00</b>
Спољашњи набор подлактице	0,2	<b>0,00</b>
<i>MM%</i>	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
<i>MMkg</i>	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
<i>SAD</i>	0,4	<b>0,00</b>
<i>SADH</i>	0,4	<b>0,00</b>
<i>WHR</i>	0,3	<b>0,00</b>
<i>WHtR</i>	<b>0,5</b>	<b>0,00</b>
<i>WTR</i>	0,4	<b>0,00</b>
<i>BAI</i>	0,4	<b>0,00</b>
<i>BSA</i>	0,3	<b>0,00</b>
<i>ADI</i>	0,3	<b>0,00</b>
<i>CI</i>	0,4	<b>0,00</b>

Табела 20. Повезаност запремине ЕМТ и појединих компонената соматотипа

Компоненте соматотипа	ЕМТ	
	Пирсонов коефицијент корелације	<i>p</i>
Ендоморфна компонента	0,30	<b>0,00</b>
Мезоморфна компонента	0,29	<b>0,00</b>
Ектоморфна компонента	-0,40	<b>0,00</b>

#### 4.6 Показатељи запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива и степен стенозе коронарних артерија

На основу налаза на коронарним артеријама утврдили смо да је 70 (31,67%) испитаница имало несигнификантну стенозу, а 28 (12,67%) испитаница сигнификантну стенозу неке од коронарних артерија. Код 22,62% испитаница био је захваћен само један коронарни крвни суд док је 22,17% имало промене на два или више крвних судова. Преостале испитанице су имале уредан налаз (54,30%), и то 71,43% пременопаузалних и 47,47% постменопаузалних, док за три постменопаузалне испитанице нисмо имали податак. Највећи број испитаница је, независно од степена стенозе и менструалног статуса, имао промене на *ramus interventricularis anterior (left descending artery, LAD*, Графикон 3).



Графикон 3. Структура испитиване групе у односу на промене на коронарним крвним судовима

Како бисмо утврдили социодемографске, репродуктивне и антропометријске разлике између испитаница са различитим налазом на коронарним артеријама (степеном стенозе) користили смо *Kruskal-Wallis* тест ( $X^2$  тест, степени слободе, *post-hoc*).

Испитанице са несигнификантном стенозом биле су значајно старије у односу на испитанице са уредним налазом док се од испитаница са сигнификантном стенозом нису значајно разликовале (табеле 21, 22, 23 и 24).

Такође, испитанице са уредним налазом и несигнификантном стенозом разликовале су се у погледу обима струка, процента масне масе, вредности телесних индекса као и *WHR* и *WHtR*, док се *SADH* разликовао само између оних са уредним налазом и оних са сигнификантном стенозом, а *WTR* између оних са уредним налазом и несигнификантном, али и сигнификантном стенозом. Вредности свих побројаних параметара биле су највеће код испитаница са несигнификантном стенозом, а оне се нису значајно разликовале у односу на испитанице са сигнификантном стенозом.

Испитанице са несигнификантном стенозом су имале највеће вредности запремине ЕМТ, а значајна разлика постојала је између испитаница са уредним налазом и испитаница са несигнификантном стенозом.

Разлике између испитаница са уредним налазом и несигнификантном стенозом су постојале и у дебљини ЕМТ на нивоу предњег међукоморног жлеба, доњоспољашњег зида леве коморе, дијафрагмалног, слободног и горњег зида десне коморе као и левог коронарног жлеба, при чему се горњи сегмент слободног зида десне коморе разликовао и између оних са уредним налазом и сигнификантном стенозом.



**Табела 21.** Приказ социодемографских, репродуктивних и антропометријских разлика испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

Варијабле	Налаз на коронарним артеријама*	N	Просечни рангови	Варијабле	Налаз на коронарним артеријама*	N	Просечни рангови	
Старост	У	120	98,28	<b>Телесни индекси</b>				
	НС	70	130,56	WHR	У	120	96,92	
	СС	28	104,93		НС	70	126,31	
Менарха	У	120	110,65		WHtR	СС	28	121,39
	НС	70	108,96	У		120	97,22	
	СС	28	105,95	НС		70	127,50	
Број трудноћа	У	120	108,81	WTR	СС	28	117,14	
	НС	70	116,01		У	120	92,50	
	СС	28	96,18		НС	70	131,39	
Број порођаја	У	120	104,64	SADH	СС	28	127,64	
	НС	70	118,11		У	120	98,98	
	СС	28	108,82		НС	70	121,83	
Телесна висина	У	120	117,05	BAI	СС	28	123,79	
	НС	70	105,19		У	120	100,11	
	СС	28	87,95		НС	70	122,58	
Телесна маса	У	120	107,22	<b>Дебљина кожних набора</b>				
	НС	70	116,10	Подлопатични	У	120	102,68	
	СС	28	102,79		НС	70	111,90	
BMI	У	120	102,45		Абдоминални	СС	28	132,73
	НС	70	120,03	У		120	102,50	
	СС	28	113,39	НС		70	120,71	
<b>Телесна композиција</b>				Супраспинални	СС	28	111,46	
Масна маса	У	119	100,07		Супраилијачни	У	120	101,77
	НС	69	124,88			НС	70	115,96
	СС	28	103,95	СС		28	126,46	
<b>Телесни обими</b>				Соматотип	У	120	107,16	
Надлактица	У	120	109,91		Ендоморфна компонента	НС	70	113,14
	НС	70	110,50			СС	28	131,09
	СС	28	105,23	Мезоморфна компонента		У	120	106,27
Струк	У	120	99,23		Ектоморфна компонента	НС	70	112,41
	НС	70	125,96			СС	28	116,09
	СС	28	112,38	Телесни дијаметри		У	120	114,20
Кукови	У	120	104,43		SAD	НС	70	103,09
	НС	70	119,45			СС	28	105,41
	СС	28	106,36	У		120	99,40	
Натколеница (проксимални)	У	120	113,23	SAD	НС	69	121,53	
	НС	70	107,99		СС	28	119,25	
	СС	28	97,32					

\*У - уредан налаз; НС - несигнификантна стеноза; СС - сигнификантна стеноза

**Табела 22.** Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

Варијабле	Налаз на коронарним артеријама*	N	Просечни рангови	Варијабле	Налаз на коронарним артеријама*	N	Просечни рангови
ЕМТ	У	120	96,91	Предњи слободни зид десне коморе – доле	У	120	98,20
	НС	70	127,80		НС	70	124,79
	СС	28	117,71		СС	28	119,68
ЕМТ/BSA	У	120	112,85	Предњи слободни зид десне коморе – горе	У	120	93,85
	НС	70	105,07		НС	70	127,95
	СС	28	106,21		СС	28	130,43
Дебљина ЕМТ:				Горњи зид десне коморе	У	120	100,48
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца					НС	70	125,50
Предњи међукоморни жлеб	У	120	97,55		СС	28	108,14
	НС	70	125,60	Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view”			
	СС	28	120,48	Врх леве коморе	У	120	108,17
Горњоспољашњи зид леве коморе	У	120	105,28		НС	70	113,16
	НС	70	116,96		СС	28	102,13
	СС	28	108,93	Леви коронарни жлеб	У	120	96,78
Доњоспољашњи зид леве коморе	У	120	97,35		НС	70	129,29
	НС	70	125,10		СС	28	114,55
	СС	28	122,55	Десни коронарни жлеб	У	120	102,91
Задњи међукоморни жлеб	У	120	105,33		НС	70	120,15
	НС	70	117,60		СС	28	111,13
	СС	28	107,11	Врх десне коморе	У	120	104,76
Дијафрагмални зид десне коморе	У	120	103,15		НС	70	118,19
	НС	70	109,61		СС	28	104,05
	СС	28	136,45	Предњи међукоморни жлеб	У	120	107,27
Десна ивица	У	120	101,14		НС	70	108,30
	НС	70	124,41		СС	28	118,09
	СС	28	108,07				

\*У - уредан налаз; НС - несигнификантна стеноза; СС - сигнификантна стеноза

**Табела 23.** Разлике у социодемографским, репродуктивним и антропометријским карактеристикама између испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

Варијабле		$\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
Старост		11,76	2	<b>0,00</b>
Менарха		0,14	2	0,93
Број трудноћа		2,11	2	0,35
Број порођаја		2,59	2	0,27
Телесна висина		5,31	2	0,07
Телесна маса		1,24	2	0,54
<i>BMI</i>		3,56	2	0,17
Масна маса		7,06	2	<b>0,03</b>
Обим надлактице		0,15	2	0,93
Обим струка		8,01	2	<b>0,02</b>
Обим кукова		2,59	2	0,27
Обим натколенице (проксимални)		1,50	2	0,47
<i>SAD</i>		6,30	2	<b>0,04</b>
<i>WHR</i>		10,77	2	<b>0,01</b>
<i>WHtR</i>		10,68	2	<b>0,01</b>
<i>WTR</i>		19,48	2	<b>0,00</b>
<i>SADH</i>		7,63	2	<b>0,02</b>
<i>BAI</i>		6,07	2	0,05
Дебљина подлопатичног набора		5,30	2	0,07
Дебљина абдоминалног набора		3,72	2	0,16
Дебљина супраспиналног набора		4,56	2	0,10
Дебљина супраилијачног набора		2,85	2	0,24
Ендоморфна компонента		5,06	2	0,08
Мезоморфна компонента		0,77	2	0,68
Ектоморфна компонента		1,77	2	0,41
EMT		11,15	2	<b>0,00</b>
<i>BSA</i>		2,07	2	0,35
EMT/ <i>BSA</i>		0,76	2	0,68
Дебљина EMT:				
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	9,72	2	<b>0,01</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	1,53	2	0,46
	Доњоспољашњи зид леве коморе	9,94	2	<b>0,01</b>
	Задњи међукоморни жлеб	1,72	2	0,42
	Дијафрагмални зид десне коморе	6,33	2	<b>0,04</b>
	Десна ивица	6,03	2	0,05
	Предњи слободни зид десне коморе	8,69	2	<b>0,01</b>
	— доле			
	Предњи слободни зид десне коморе	16,46	2	<b>0,00</b>
	— горе			
Горњи зид десне коморе	6,97	2	<b>0,03</b>	
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view”	Врх леве коморе	0,66	2	0,72
	Леви коронарни жлеб	11,96	2	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	3,32	2	0,19
	Врх десне коморе	2,21	2	0,33
	Предњи међукоморни жлеб	0,69	2	0,71

**Табела 24.** Разлике у социодемографским, репродуктивним и антропометријским карактеристикама између испитаница са уредним налазом, несигнификантном и сигнификантном стенозом коронарних артерија

Варијабле	Налаз на коронарним артеријама*		Средња разлика	<i>p</i>
Старост	У	СС	-0,50	1
	У	НС	-3,40	<b>0,00</b>
	НС	СС	1,82	0,21
ММ (%)	У	СС	-0,29	1
	У	НС	-2,62	<b>0,03</b>
	НС	СС	1,49	0,41
Обим струка	У	СС	-0,99	0,96
	У	НС	-2,82	<b>0,01</b>
	НС	СС	0,96	1
SAD	У	СС	-1,51	0,40
	У	НС	-2,33	0,06
	НС	СС	0,16	1
WHR	У	СС	0,06	0,19
	У	НС	-3,10	<b>0,01</b>
	НС	СС	0,35	1
WHtR	У	СС	0,13	0,40
	У	НС	-3,19	<b>0,00</b>
	НС	СС	0,73	1
WTR	У	СС	0,01	<b>0,02</b>
	У	НС	-4,10	<b>0,00</b>
	НС	СС	0,27	1
SADH	У	СС	-1,90	<b>0,04</b>
	У	НС	-2,44	0,17
	НС	СС	-0,14	1
EMT	У	СС	0,12	0,35
	У	НС	-3,26	<b>0,00</b>
	НС	СС	0,71	1
Предњи међукоморни жлеб	У	СС	0,08	0,25
	У	НС	-2,96	<b>0,01</b>
	НС	СС	0,36	1
Доњоспољашњи зид леве коморе	У	СС	0,06	0,17
	У	НС	-2,93	<b>0,01</b>
	НС	СС	0,18	1
Дијафрагмални зид десне коморе	У	СС	-2,52	1
	У	НС	0,50	<b>0,04</b>
	НС	СС	-1,90	0,17
Предњи слободни зид десне коморе – доле	У	СС	-1,62	0,31
	У	НС	-2,80	<b>0,01</b>
	НС	СС	0,36	1
Предњи слободни зид десне коморе – горе	У	СС	-2,76	<b>0,00</b>
	У	НС	-3,59	<b>0,02</b>
	НС	СС	-0,18	1
Горњи зид десне коморе	У	СС	-0,58	1
	У	НС	-2,64	<b>0,03</b>
	НС	СС	1,23	0,65
Леви коронарни жлеб	У	СС	-1,34	0,54
	У	НС	-3,43	<b>0,00</b>
	НС	СС	1,05	0,89

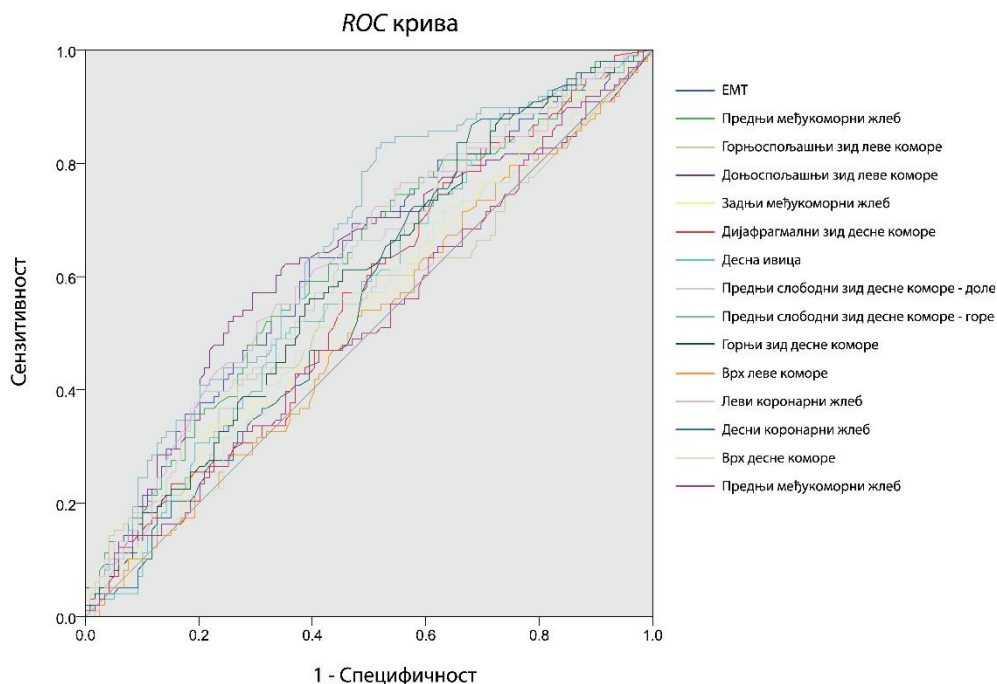
\*У - уредан налаз; НС - несигнификантна стеноза; СС - сигнификантна стеноза

Помоћу *ROC* криве одредили смо предиктивне вредности запремине и дебљине ЕМТ на референтним тачкама у односу на степен стенозе коронарних артерија (Табела 25, Графикон 4).

Установили смо да запремина ЕМТ од 70,97 ml представља граничну вредност која одговара првим променама на коронарним артеријама. Када је у питању регионална дистрибуција ЕМТ, највећа дискриминативна моћ утврђена је за дебљину ЕМТ на седам референтних тачака, при чему предиктивне вредности износе: 9,76 mm на нивоу предњег међукоморног жлеба; 2,49 mm у регији доњоспољашњег зида леве коморе; 9,25 mm у регији горњег и 5,08 mm у регији доњег сегмента предњег слободног зида десне коморе; 4,83 mm на горњем зиду десне коморе и 11,55 mm у нивоу левог коронарног жлеба.

Табела 25. Предиктивна вредност запремине и дебљине ЕМТ

		Површина испод <i>ROC</i> криве	<i>p</i>	Гранична ( <i>cut-off</i> ) вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
Запремина ЕМТ (ml)		0,63	<b>0,00</b>	70,97	63,30	60,80
Дебљина ЕМТ (mm):						
Приказ срчаних шушљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	0,62	<b>0,00</b>	9,76	53,10	67,20
	Горњоспољашњи зид леве коморе	0,54	0,28	0,15	41,80	72,30
	Доњоспољашњи зид леве коморе	0,63	<b>0,00</b>	2,49	57,10	70,60
	Задњи међукоморни жлеб	0,55	0,25	7,89	33,70	78,20
	Дијафрагмални зид десне коморе	0,56	0,12	-0,44	76,50	37,00
	Десна ивица	0,58	<b>0,04</b>	-0,80	87,80	28,60
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	0,61	<b>0,00</b>	9,25	39,80	79,00
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	0,66	<b>0,00</b>	5,08	83,70	47,90
	Горњи зид десне коморе	0,59	<b>0,02</b>	4,83	56,10	60,50
Приказ све четири срчане шушљине „four chamber view”	Врх леве коморе	0,51	0,83	4,27	54,10	51,30
	Леви коронарни жлеб	0,63	<b>0,00</b>	11,55	52,00	69,70
	Десни коронарни жлеб	0,57	0,09	11,55	86,70	31,90
	Врх десне коморе	0,54	0,27	6,06	56,10	55,50
	Предњи међукоморни жлеб	0,52	0,65	11,15	12,2	94,1



**Графикон 4.** ROC крива показатеља величине ЕМТ у процени ризика од коронарне стенозе

Након што смо одредили предиктивну вредност за ЕМТ извршили смо поделу испитаница у две групе ( $EMT < 70,97 \text{ ml}$  vs.  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$ ), како бисмо утврдили да ли се разликују у социодемографским, репродуктивним и антропометријским карактеристикама (Табела 26) као и регионалној дистрибуцији ЕМТ (Табела 27). За испитивање ових разлика користили смо низ  $t$ -тестова за независне узорке.

Испитанице са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  су биле значајно старије од испитаница са  $EMT < 70,97 \text{ ml}$  ( $62,23 \pm 9,63$  vs.  $54,36 \pm 13,04$  год), имале су већи  $BMI$  ( $28,58 \pm 4,24$  vs.  $24,76 \pm 3,79 \text{ kg/m}^2$ ) и то на рачун виших вредности телесне масе, док се у погледу телесне висине нису разликовале.

Испитанице са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  су имале значајно веће вредности свих телесних обима, телесних индекса, дебљине свих кожних набора, изузев набора потколенице, као и значајно више вредности ендоморфне и мезоморфне компоненте соматотипа, док су испитанице са  $EMT < 70,97 \text{ ml}$  имале значајно више вредности екторморфне компоненте соматотипа.

Поменуте две групе нису се разликовале у вредностима калцијум скорa. Испитанице са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  имале су значано већу  $BSA$  ( $1,79 \pm 0,14$  vs.  $1,69 \pm 0,165 \text{ m}^2$ ).

Табела 26. Социодемографске, репродуктивне и антропометријске разлике у односу на запремину ЕМТ

	EMT < 70,97 ml N=105		EMT ≥ 70,97 ml N=116		t	p
	X	SD	X	SD		
Старост (године)	54,36	13,04	62,23	9,63	-5,06	<b>0,00</b>
Менарха (године)	13,44	1,71	13,70	1,72	-1,15	0,25
Број трудноћа	2,76	1,94	2,92	1,69	-0,66	0,51
Број порођаја	1,70	0,99	1,76	0,73	-0,45	0,65
Телесна висина (cm)	162,09	7,58	162,04	6,68	0,05	0,96
Телесна маса (kg)	65,19	11,53	74,93	11,16	-6,38	<b>0,00</b>
BMI kg/m <sup>2</sup>	24,76	3,79	28,58	4,24	-7,03	<b>0,00</b>
<b>Телесна композиција</b>						
Масна маса (%)	32,19	6,90	38,51	5,36	-7,52	<b>0,00</b>
Масна маса (kg)	21,43	7,10	29,25	7,39	-7,97	<b>0,00</b>
<b>Телесни обими (cm)</b>						
Врат	32,02	2,23	33,81	2,04	-6,22	<b>0,00</b>
Надлактица	27,26	3,58	29,59	3,54	-4,84	<b>0,00</b>
Надлактица у флексији	28,20	3,56	30,59	3,49	-5,02	<b>0,00</b>
Подлактица	-0,33	0,99	0,30	0,91	-4,95	<b>0,00</b>
Грудни кош	88,95	7,33	95,43	7,82	-6,34	<b>0,00</b>
Струк	87,23	10,87	98,06	11,46	-7,19	<b>0,00</b>
Кукови	96,86	9,38	105,32	9,16	-6,78	<b>0,00</b>
Натколеница (проксимални)	56,08	6,25	58,68	5,80	-3,21	<b>0,00</b>
Натколеница (средњи)	50,23	5,25	52,05	5,22	-2,58	<b>0,01</b>
Натколеница (дистални)	38,66	4,25	40,57	4,20	-3,35	<b>0,00</b>
Потколеница	34,01	3,38	35,55	3,35	-3,40	<b>0,00</b>
Површина попречног пресека надлактице	64,32	16,61	75,45	17,36	-4,86	<b>0,00</b>
<b>Телесни дијаметри (cm)</b>						
Биепикондиларни - humerus	7,95	0,73	8,30	0,71	-3,61	<b>0,00</b>
Бикондиларни - femur	9,31	0,99	9,69	1,09	-2,70	<b>0,01</b>
SAD	22,18	2,87	24,67	2,99	-6,29	<b>0,00</b>
Сагитални дијаметар грудног коша	11,83	1,98	13,80	1,89	-7,55	<b>0,00</b>
Ширина грудног коша	20,02	2,32	22,08	2,43	-6,44	<b>0,00</b>
<b>Телесни индекси</b>						
WHR	0,90	0,06	0,93	0,06	-3,50	<b>0,00</b>
WHtR	0,54	0,07	0,61	0,08	-6,84	<b>0,00</b>
WTR	1,56	0,16	1,67	0,22	-4,28	<b>0,00</b>
SADH	0,14	0,02	0,15	0,02	-5,68	<b>0,00</b>
BAI	29,04	4,91	33,22	5,49	-5,94	<b>0,00</b>
BSA	1,69	0,16	1,79	0,14	-5,08	<b>0,00</b>
ADI	0,40	0,05	0,42	0,05	-4,00	<b>0,00</b>
CI	1,27	0,09	1,32	0,09	-4,76	<b>0,00</b>
<b>Дебљина кожных набора (mm)</b>						
Надлактица-предњи	14,14	7,27	18,47	7,54	-4,34	<b>0,00</b>
Надлактица-задњи	26,41	8,66	30,71	8,27	-3,77	<b>0,00</b>
Подлактица – предњи	10,28	3,92	12,31	4,19	-3,69	<b>0,00</b>
Подлактица - спољашњи	10,59	3,59	12,14	3,15	-3,41	<b>0,00</b>
Натколеница	34,79	10,91	37,95	11,33	-2,11	<b>0,04</b>
Потколеница	17,81	7,14	16,35	7,99	1,43	0,16
Грудни	19,96	8,01	24,75	7,02	-4,71	<b>0,00</b>
Пазушни	21,540	8,63	26,94	9,07	-4,52	<b>0,00</b>
Подлопатични	22,20	10,32	27,69	9,02	-4,22	<b>0,00</b>
Абдоминални	34,27	12,91	42,53	11,71	-4,98	<b>0,00</b>
Супраспинални	20,85	8,50	24,56	8,97	-3,14	<b>0,00</b>
Супраилијачни	32,66	12,66	36,60	10,47	-2,51	<b>0,01</b>
Задњи набор надлактице/подлопатични	1,31	0,42	1,18	0,35	2,53	<b>0,01</b>
<b>Соматотип</b>						
Ендоморфна компонента	6,56	1,77	7,53	1,44	-4,45	<b>0,00</b>
Мезоморфна компонента	5,67	1,93	6,85	1,93	-4,52	<b>0,00</b>
Ектоморфна компонента	1,48	1,11	0,85	0,71	5,01	<b>0,00</b>

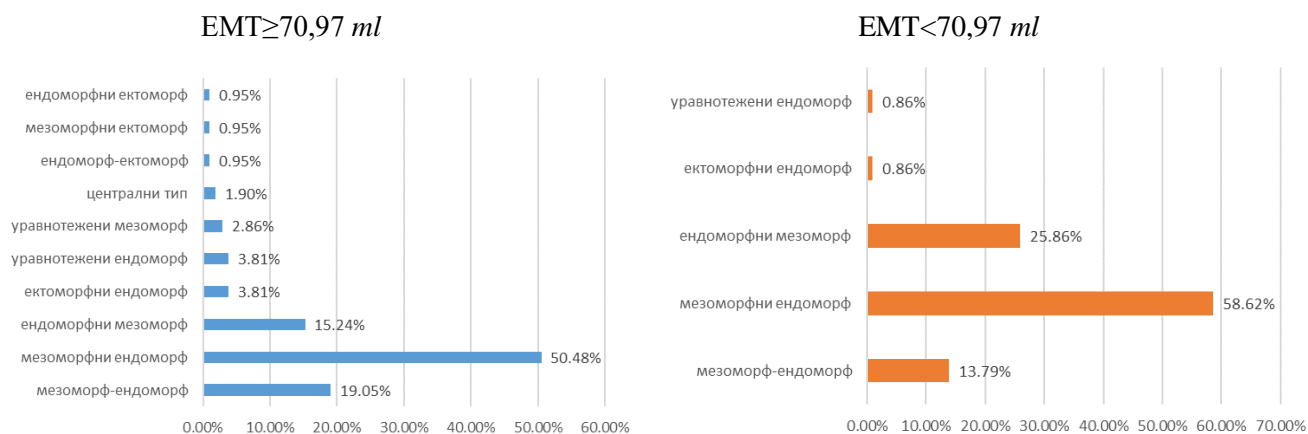
Испитанице са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  имале су значајно веће вредности дебљине EMT на свим мереним референтним тачкама у односу на испитанице са  $EMT < 70,97 \text{ ml}$  (Табела 27).

Табела 27. Разлике у регионалној дистрибуцији EMT у односу на његову запремину

		EMT < 70,97 ml N=105		EMT ≥ 70,97 ml N=116		t	p
		X	SD	X	SD		
EMT/BSA		62,32	9,03	56,70	7,82	4,95	<b>0,00</b>
Дебљина EMT (mm):							
Приказ срчаних шушљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	7,21	1,96	10,58	2,53	-11,12	<b>0,00</b>
	Горњоспољашњи зид леве коморе	-0,47	0,63	0,43	1,08	-7,66	<b>0,00</b>
	Доњоспољашњи зид леве коморе	1,49	1,03	3,20	1,55	-9,77	<b>0,00</b>
	Задњи међукоморни жлеб	5,83	1,90	7,30	2,40	-5,09	<b>0,00</b>
	Дијафрагмални зид десне коморе	-0,30	0,82	0,27	1,07	-4,36	<b>0,00</b>
	Десна ивица	-0,43	0,77	0,39	1,03	-6,64	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе – доле	6,27	2,26	9,13	3,01	-8,01	<b>0,00</b>
	Предњи слободни зид десне коморе – горе	5,09	2,10	8,02	2,76	-8,91	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	3,86	1,26	5,95	1,84	-9,90	<b>0,00</b>
Приказ све четири срчане шушљине – “four chamber view”	Врх леве коморе	3,99	1,21	5,01	2,05	-4,52	<b>0,00</b>
	Леви коронарни жлеб	9,75	2,67	12,05	2,71	-6,34	<b>0,00</b>
	Десни коронарни жлеб	13,12	3,50	15,72	4,26	-4,97	<b>0,00</b>
	Врх десне коморе	5,11	1,76	7,55	2,49	-8,44	<b>0,00</b>
	Предњи међукоморни жлеб	6,54	2,20	8,33	2,69	-5,38	<b>0,00</b>



Међу испитаницама са  $EMT < 70,97 \text{ ml}$  најзаступљенији соматотип био је мезоморфни ендоморф (50,48%), а потом мезоморф-ендоморф (19,05%) и ендоморфни мезоморф (15,24%). Међу испитаницама са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  најзаступљенији соматотип био је мезоморфни ендоморф (58,62%), а потом ендоморфни мезоморф (25,86%) и мезоморф-ендоморф (13,79%, Графикон 5).



Графикон 5. Заступљеност појединих соматотипова у односу на запремину ЕМТ

#### 4.7 Вредности калцијум скорa у односу на степен ухрањености, менструални статус, централну гојазност и запремину и дистрибуцију епикардијалног масног ткива

С обзиром да је калцијум скор (КС) показао нехомогену дистрибуцију, за потребе свих параметарских тестова коришћени су његови стандардизовани *Z*-скорови.

Табела 28. Вредности калцијум скорa свих испитаница и у односу на менструални статус

		Све испитанице					
		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
КС		0,00	5427,00	185,76	524,37	6,36	52,78
		Пременопаузалне					
		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
КС		0,00	190,00	14,56	39,15	3,32	10,96
		Постменопаузалне					
		<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>X</i>	<i>SD</i>	<i>Sk</i>	<i>Ku</i>
КС		0,00	5427,00	254,02	606,83	5,43	38,45

Како бисмо испитали разлику у вредностима КС у односу на менструални статус и степен ухрањености спровели смо низ *t*-тестова за независне узорке (табеле 29, 30, 31 и 32).

Постојала је статистички значајна разлика у вредностима КС у односу на менструални статус при чему су постменопаузалне испитанице имале веће вредности КС у односу на пременопаузалне (табеле 28 и 29). Међу пременопаузалним испитаницама просечна вредност КС износила је  $14,55 \pm 39,15$  *HU* при чему је највиша вредност била 190 *HU* што указује да ниједна испитаница није имала висок коронарни ризик (Табела 28). Међу постменопаузалним испитаницама је постојао широк распон у вредностима КС (просечна вредност:  $254,02 \pm 606,83$  *HU*) при чему су поједине испитанице имале изразито високе вредности КС.

**Табела 29.** Разлике у вредности калцијум скорa између пременопаузалних и постменопаузалних испитаница

	Пременопаузалне (N=63)		Постменопаузалне (N=158)		t	p
	X	SD	X	SD		
КС	-0,33	0,07	0,13	1,16	-4,93	<b>0,00</b>

Калцијум скор се није значајно разликовао у односу на степен ухрањености како међу пременопаузалним тако ни међу постменопаузалним испитаницама (табеле 30 и 31). Такође, није постојала значајна разлика у вредностима КС у односу на обим струка како код међу пре- тако ни међу постменопаузалним испитаницама (табеле 32 и 33).

**Табела 30.** Разлике у вредностима калцијум скорa између нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних испитаница

	Пременопаузалне				t	p
	Нормална ухрањеност (N=30)		Гојазност (N=33)			
	X	SD	X	SD		
КС	-0,34	0,03	-0,31	0,10	1,50	0,14

**Табела 31.** Разлике у вредностима калцијум скорa нормално ухрањених и гојазних постменопаузалних испитаница

	Постменопаузалне				t	p
	Нормална ухрањеност (N=55)		Гојазност (N=103)			
	X	SD	X	SD		
КС	0,09	0,85	0,15	1,30	1,50	0,75

Како бисмо испитали разлике у вредностима КС у односу на обим струка код пре- и постменопаузалних жена спровели смо низ *Mann-Whitney U* тестова (табеле 32 и 33), док је његова повезаност са ЕМТ испитана применом корелационе анализе (Табела 34).

**Табела 32.** Разлике у вредностима калцијум скора пременопаузалних испитаница у односу на обим струка

	Пременопаузалне		z	U	p
	Обим струка < 80 cm (N=16)	Обим струка ≥ 80 cm (N=47)			
	Ранг	Ранг			
КС	27,69	33,47	-1,39	307,00	0,16

**Табела 33.** Разлике у вредности калцијум скора постменопаузалних испитаница у односу на обим струка

	Постменопаузалне		z	U	p
	Обим струка < 80 cm (N=16)	Обим струка ≥ 80 cm (N=142)			
	Ранг	Ранг			
КС	92,09	78,08	-1,18	934,50	0,24

Испитанице са централном гојазношћу се нису значајно разликовале у вредностима КС од оних са нормалним вредностима обима струка, како у групи пременопаузалних, тако и у групи постменопаузалних жена.

Калцијум скор није значајно корелирао са укупном запремином ЕМТ, а значајна корелација је постојала само са дебелином ЕМТ у пределу горњег дела предњег слободног зида десне коморе срца и ниског је интензитета (Табела 34).

Укупно 30 испитаница је имало висок ризик (КС>400) и све су биле у постменопаузалном периоду. У поређењу са испитаницама са ниским ризиком оне су имале значајно већу дебелину ЕМТ само у нивоу десне ивице и горњег дела слободног зида десне коморе срца (Табела 35). За испитивање ових разлика између испитаница са  $КС \leq 400$  и  $КС > 400$  користили смо серију *Mann-Whitney U* тестова.

Табела 34. Повезаност вредности калцијумског скорa и величине епикардијалног масног ткива

ЕМТ	КС		
	Пирсонов коэффициент корелације	<i>p</i>	
Запремина ЕМТ ( <i>ml</i> )	0,11	0,09	
ЕМТ/ <i>BSA</i>	0,00	0,96	
Дебљина ЕМТ ( <i>mm</i> ):			
Приказ срчан их шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	0,10	0,13
	Горње спољашњи зид леве коморе	0,06	0,35
	Доње спољашњи зид леве коморе	0,11	0,10
	Задњи међукоморни жлеб	0,00	0,99
	Дијафрагмални зид десне коморе	-0,00	0,98
	Десна ивица	0,03	0,62
	Предњи слободни зид десне коморе – доле	0,01	0,85
	Предњи слободни зид десне коморе – горе	0,14	<b>0,04</b>
	Горњи зид десне коморе	0,05	0,43
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view”	Врх леве коморе	-0,02	0,80
	Леви коронарни жлеб	0,03	0,70
	Десни коронарни жлеб	0,04	0,54
	Врх десне коморе	0,04	0,59
	Предњи међукоморни жлеб	-0,02	0,78

Табела 35. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на вредности калцијум скора

		КС ≤ 400	КС > 400	<i>z</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
		Рангови	Рангови			
Запремина ЕМТ ( <i>ml</i> )		108,42	127,43	-1,51	2372,00	0,13
ЕМТ/ <i>BSA</i>		110,01	117,30	-0,58	2676,00	0,56
Дебљина ЕМТ ( <i>mm</i> ):						
Приказ срчаних шуљљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	108,22	128,68	-1,63	2334,00	0,10
	Горњоспољашњи зид леве коморе	109,39	121,25	-0,95	2557,00	0,34
	Доњоспољашњи зид леве коморе	108,83	124,83	-1,27	2450,00	0,20
	Задњи међукоморни жлеб	112,02	104,48	-0,60	2669,00	0,55
	Дијафрагмални зид десне коморе	110,86	111,90	-0,08	2838,00	0,93
	Десна ивица	107,20	135,18	-2,23	2139,50	<b>0,03</b>
	Предњи слободни зид десне коморе – доле	107,61	132,60	-1,99	2217,00	0,05
	Предњи слободни зид десне коморе – горе	106,61	138,95	-2,57	2026,50	<b>0,01</b>
	Горњи зид десне коморе	108,19	128,88	-1,65	2328,50	0,10
Приказ све четири срчане шуљљине – „four chamber view“	Врх леве коморе	109,23	118,57	-0,75	2608,00	0,45
	Леви коронарни жлеб	110,02	117,27	-0,58	2677,00	0,56
	Десни коронарни жлеб	109,86	118,23	-0,67	2648,00	0,51
	Врх десне коморе	109,44	117,20	-0,62	2649,00	0,53
	Предњи међукоморни жлеб	109,26	118,37	-0,73	2614,00	0,47

Када се узме у обзир стратификација вредности КС на три нивоа: низак (0-100), средњи (101-400) и висок (>400), уочава се да није постојала статистички значајна разлика у запремини ЕМТ између испитиваних група (табеле 36, 37 и 38). За испитивање ових разлика користили смо *Kruskal Wallis* тест ( $X^2$  тест, степени слободе, *post-hoc*).

Постојала је разлика у дебљини ЕМТ између испитаница са ниским и средњим вредностима КС на три референтне тачке (доњоспољашњи зид леве коморе и горњи и доњи део предњег слободног зида десне коморе), при чему су испитанице са средњим нивоом ризика имале више вредности ЕМТ.

Табела 36. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на вредности калцијум скора

Варијабле		КС	N	Просечни рангови
ЕМТ		0-100	161	105,10
		101-400	30	126,22
		>400	30	127,43
Дужина срца		0-100	161	115,74
		101-400	30	93,22
		>400	30	103,35
BSA		0-100	161	114,13
		101-400	30	116,35
		>400	30	88,83
ЕМТ/BSA		0-100	161	113,24
		101-400	30	92,67
		>400	30	117,30
Дебљина ЕМТ:				
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	0-100	161	104,87
		101-400	30	126,20
		>400	30	128,68
	Горњоспољашњи зид леве коморе	0-100	161	107,38
		101-400	30	120,18
		>400	30	121,25
	Доњоспољашњи зид леве коморе	0-100	161	103,08
		101-400	30	139,68
		>400	30	124,83
	Задњи међукоморни жлеб	0-100	161	110,34
		101-400	30	121,07
		>400	30	104,48
	Дијафрагмални зид десне коморе	0-100	161	106,26
		101-400	30	135,53
		>400	30	111,90
	Десна ивица	0-100	161	105,28
		101-400	30	117,53
		>400	30	135,18
	Предњи слободни зид десне коморе – доле	0-100	161	104,25
		101-400	30	125,60
		>400	30	132,60
	Предњи слободни зид десне коморе – горе	0-100	161	100,27
		101-400	30	140,63
		>400	30	138,95
Горњи зид десне коморе	0-100	161	104,54	
	101-400	30	127,77	
	>400	30	128,88	
Приказ све четири срчане шупљине – „four chamber view“	Врх леве коморе	0-100	160	109,78
		101-400	30	106,27
		>400	30	118,57
	Леви коронарни жлеб	0-100	161	106,75
		101-400	30	127,53
		>400	30	117,27
	Десни коронарни жлеб	0-100	161	110,48
		101-400	30	106,57
		>400	30	118,23
	Врх десне коморе	0-100	160	107,63
		101-400	30	119,10
		>400	30	117,20
Предњи међукоморни жлеб	0-100	161	108,09	
	101-400	30	115,48	
	>400	30	118,37	

Табела 37. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на вредности калцијум скора

Варијабле		$\chi^2$	$df$	$p$
Запремина ЕМТ		5,05	2	0,08
ЕМТ/ <i>BSA</i>		2,95	2	0,23
Дебљина ЕМТ:				
Приказ срчаних шупљина у пројекцији на кратку осу срца	Предњи међукоморни жлеб	5,47	2	0,07
	Горњоспољашњи зид леве коморе	1,93	2	0,38
	Доњоспољашњи зид леве коморе	9,92	2	<b>0,01</b>
	Задњи међукоморни жлеб	1,07	2	0,59
	Дијафрагмални зид десне коморе	5,31	2	0,07
	Десна ивица	5,89	2	0,05
	Предњи слободни зид десне коморе — доле	6,78	2	<b>0,03</b>
	Предњи слободни зид десне коморе — горе	16,71	2	<b>0,00</b>
	Горњи зид десне коморе	6,05	2	0,05
Приказ све четири срчане шупљине — <i>four chamber view</i>	Врх леве коморе	0,63	2	0,73
	Леви коронарни жлеб	3,01	2	0,22
	Десни коронарни жлеб	0,54	2	0,76
	Врх десне коморе	1,21	2	0,55
	Предњи међукоморни жлеб	0,87	2	0,65

Табела 38. Разлике у волумену и дистрибуцији ЕМТ у односу на вредности калцијум скора

Варијабле	КС		Средња разлика	$p$
	0-100	>400		
Доњоспољашњи зид леве коморе	0-100	>400	0,09	0,26
	0-100	101-400	-2,88	<b>0,01</b>
	101-400	>400	0,90	1,00
Предњи слободни зид десне коморе — доле	0-100	>400	-2,23	0,28
	0-100	101-400	-1,68	<b>0,08</b>
	101-400	>400	-0,42	1,00
Предњи слободни зид десне коморе — горе	0-100	>400	-3,04	0,01
	0-100	101-400	-3,17	<b>0,01</b>
	101-400	>400	0,10	1,00



Предиктивна вредност запремине ЕМТ израчуната је на основу граничне вредности КС и тако је добијена вредност од 92,43 ml (Табела 39). Међутим, вредност површине испод *ROC* криве износила је 0,59, што није било у рангу статистичке значајности, те смо за сва даља истраживања у обзир узели вредност од 70,97 ml, која је претходно добијена на основу предикције стенозе коронарних артерија.

Табела 39. Предиктивна вредност запремине ЕМТ у односу на вредности калцијум скора

	Површина испод <i>ROC</i> криве ( <i>AUC</i> )	<i>p</i>	Гранична ( <i>cut-off</i> ) вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
ЕМТ	0,59	0,13	92,43 ml	50,00	70,50

За испитивање повезаности вредности КС са старошћу и антропометријским параметрима користили смо корелациону анализу (Табела 40).

Резултати корелације показали су да вредности КС корелирају само са старошћу и неколико антропометријских параметара који су издвојени у Табели 38. Са већином параметара корелација је била ниског интензитета, док је са *WTR* била средњег. Проксимални обим натколенице, дебљина спољашњег кожног набора подлактице, натколенице и потколенице су негативно корелирали са КС.

Како бисмо утврдили како се вредност КС мења са старењем урадили смо *Kruskal Wallis* тест ( $X^2$  тест, степени слободе, *post-hoc*, табеле 41,42 и 43).

Најстарије испитанице су имале највеће вредности КС док су најмлађе имале најмање вредности (Табела 41). Вредност КС се значајно повећавала са годинама (Табела 43).

Табела 40. Повезаност вредности калцијум скора са старашћу и антропометријским параметрима

Варијабле	КС	
	Пирсонов коефицијент корелације	<i>p</i>
Старост (године)	0,24	<b>0,00</b>
Обим врата ( <i>cm</i> )	0,15	<b>0,02</b>
Обим натколенице проксимални ( <i>cm</i> )	-0,14	<b>0,04</b>
<i>SD</i> грудног коша ( <i>cm</i> )	0,16	<b>0,02</b>
Кожни набор натколенице ( <i>mm</i> )	-0,21	<b>0,00</b>
Кожни набор потколенице ( <i>mm</i> )	-0,20	<b>0,00</b>
Спољашњи набор подлактице ( <i>mm</i> )	-0,13	0,05
<i>WHR</i>	0,16	<b>0,02</b>
<i>WHtR</i>	0,14	<b>0,04</b>
<i>WTR</i>	0,25	<b>0,00</b>
<i>ADI</i>	0,17	<b>0,01</b>
<i>CI</i>	0,15	<b>0,03</b>

Табела 41. Разлике у вредностима калцијум скора у односу на старост испитаница

	Старосне групе	<i>N</i>	Просечни рангови
КС	20-45	33	58,58
	46-65	114	108,29
	>65	74	138,55

Табела 42. Разлике у вредностима калцијум скора у односу на старост испитаница

	$\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>
КС	39,03	2	<b>0,00</b>

Табела 43. Разлике у вредностима калцијум скорa у односу на старост испитаница

	Старосне групе		Средња разлика	p
	20-45	>65		
КС	20-45	>65	-6,21	<b>0,00</b>
	20-45	46-65	-4,09	<b>0,00</b>
	46-65	>65	-3,29	<b>0,00</b>

Разлике у вредностима КС код испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија испитивали смо помоћу *Kruskal Wallis* теста ( $X^2$  тест, степени слободе, *post-hoc*, табеле 44, 45, 46).

Највише вредности КС имале су испитанице са сигнификантном стенозом, а најмање испитанице са уредним налазом. Значајна разлика је постојала између испитаница са уредним налазом и несигнификантном стенозом и уредним налазом и сигнификантном стенозом док између испитаница са несигнификантном и сигнификантном стенозом није уочена разлика.

Табела 44. Приказ вредности калцијум скорa испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

	Налаз на коронарним артеријама*	N	Просечни рангови
КС	У	120	76,87
	НС	70	145,66
	СС	28	158,95

\*У - уредан налаз; НС - несигнификантна стеноза; СС - сигнификантна стеноза

Табела 45. Разлике у вредностима калцијум скорa испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

	$X^2$	df	p
КС	78,20	2	<b>0,00</b>

**Табела 46.** Разлике у вредностима калцијум скора испитаница са различитим степеном стенозе коронарних артерија

	Налаз на коронарним артеријама*		Средња разлика	p
	У	СС		
КС	У	СС	-6,45	<b>0,00</b>
	У	НС	-7,54	<b>0,00</b>
	НС	СС	-0,98	0,98

\*У - уредан налаз; НС - несигнификантна стеноза; СС - сигнификантна стеноза

Разлике у вредностима КС код испитаница са  $EMT < 70,97 \text{ ml}$  и  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  испитивали смо помоћу Студентовог *t*-теста за независне узорке (Табела 47).

Калцијум скор се није разликовао у односу на запремину ЕМТ, тј. предиктивну вредност од  $70,97 \text{ ml}$ .

**Табела 47.** Вредности калцијум скора у односу на запремину ЕМТ

	$EMT < 70,97 \text{ ml}$ N=105		$EMT \geq 70,97 \text{ ml}$ N=116		t	p
	X	SD	X	SD		
КС	-0,09	0,65	0,08	1,23	-1,25	0,21

#### 4.8 Анализа утицаја фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести на запремину епикардијалног масног ткива

Међу факторима ризика за развој кардиоваскуларних болести, тј. високих вредности запремине ЕМТ испитали смо конзумацију алкохола, пушења цигарета, присуство позитивне породичне анамнезе и физичку неактивност.

За испитивање заступљености високих вредности ЕМТ у односу на факторе ризика за развој кардиоваскуларних болести користили смо *Crosstabs*  $\chi^2$  тестове (табеле 48, 49, 50 и 51).

Заступљеност високих вредности запремине ЕМТ није била у вези са конзумирањем алкохола, пушењем, породичним ризиком и физичком активношћу (табеле 48, 49, 50 и 51).

Табела 48. Учесталост конзумирања алкохола у односу на вредности запремине ЕМТ

Алкохол		ЕМТ<70,97 ml	ЕМТ≥70,97 ml	Укупно	$\chi^2$	$p$
		N=105	N=116	221	3,85	0,05
Не конзумира	N	59	81	140		
	%	42,1	57,9	100		
<i>Standardized Residual</i>		-0,9	0,9			
Конзумира	N	46	35	81		
	%	56,8	43,2	100		
<i>Standardized Residual</i>		1,2	-1,2			

Табела 49. Учесталост конзумирања цигарета у односу на вредности запремине ЕМТ

Цигарете		ЕМТ<70,97 ml	ЕМТ≥70,97 ml	Укупно	$\chi^2$	$p$
		N=105	N=116	221	0,65	0,72
Никада	N	50	49	99		
	%	50,5	49,5	100		
<i>Standardized Residual</i>		0,4	-0,4			
Бивши пушач	N	18	22	40		
	%	45	55	100		
<i>Standardized Residual</i>		-0,2	0,2			
Активни пушач	N	37	45	82		
	%	45,1	54,9	100		
<i>Standardized Residual</i>		-0,3	0,3			

Табела 50. Утицај породичне анамнезе на запремину ЕМТ

Породични ризик		ЕМТ<70,97 ml	ЕМТ≥70,97 ml	Укупно	$\chi^2$	$p$
		N=105	N=116	221	0,00	1
Породична анамнеза -	N	46	50	96		
	%	47,9	52,1	100		
<i>Standardized Residual</i>		0,1	-0,1			
Породична анамнеза +	N	59	66	125		
	%	47,2	52,8	100		
<i>Standardized Residual</i>		-0,1	0			

Табела 51. Заступљеност физичке активности у односу на вредности запремине ЕМТ

Физичка активност		ЕМТ < 70,97 ml	ЕМТ ≥ 70,97 ml	Укупно	X <sup>2</sup>	p
		N=105	N=116	221		
Физичка активност -	N	83	104	187	3,98	0,05
	%	44,4	55,6	100		
<i>Standardized Residual</i>		-0,6	0,6			
Физичка активност +	N	22	12	34		
	%	64,7	35,3	100		
<i>Standardized Residual</i>		1,5	-1,4			

#### 4.9 Израда предиктивних модела

У циљу дефинисања параметара који су најбољи предиктори запремине ЕМТ креирали смо четири модела хијерархијске регресије (Табела 52):

- модел 1: социодемографске и репродуктивне карактеристике,
- модел 2: социодемографске, репродуктивне и антропометријске карактеристике,
- модел 3: социодемографске, репродуктивне, антропометријске карактеристике и фактори кардиоваскуларног ризика,
- модел 4: социодемографске, репродуктивне, антропометријске карактеристике, фактори кардиоваскуларног ризика и дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе.

У моделу 1 старост је била значајан предиктор запремине ЕМТ.

Када смо у моделу 2 додали и антропометријске параметре, утицај старости на запремину ЕМТ је остао, а број порођаја и обим струка су у новој комбинацији променљивих такође постали значајни предиктори запремине ЕМТ.

У моделу 3 смо додали и факторе кардиоваскуларног ризика и тада се изгубио утицај броја порођаја, остао је утицај старости и обима струка, а као значајни предиктори запремине ЕМТ су се показали и пушење цигарета и дужина времена проведеног у седећем положају.

У моделу 4 смо додали и утицај дебљине ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца јер је то референтна тачка ЕМТ која је показала најбољу корелацију са запремином ЕМТ и на крају су се као најбољи предиктори запремине ЕМТ показали обим струка и дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца док се утицај старости, пушења цигарета и дужине времена проведеног у седећем положају изгубио.

Социодемографске, репродуктивне и антропометријске карактеристике и фактори ризика (модел 3) објашњавају 39% варијансе. Међутим, када се у обзир узме и вредност дебљине ЕМТ добија се још поузданији податак о укупној запремини ЕМТ и модел 4 објашњава чак 64% варијансе (Табела 53).

Табела 52. Предиктивни модели запремине ЕМТ

Модел	Променљиве	Стандардизовани коефицијент бета	<i>p</i>	<i>Tolerance</i>	<i>VIF</i>
Модел 1	Менструални статус	-0,13	0,21	0,38	2,66
	Старост	0,36	<b>0,00</b>	0,37	2,72
	Број порођаја	-0,08	0,21	0,95	1,05
Модел 2	Менструални статус	-0,15	0,11	0,37	2,74
	Старост	0,21	<b>0,03</b>	0,34	2,99
	Број порођаја	-0,12	<b>0,03</b>	0,94	1,09
	Обим струка	0,40	<b>0,00</b>	0,40	2,49
	Проксимални обим натколенице	0,01	0,84	0,69	1,46
	Дебљина подлопатичног кожног набора	-0,00	0,98	0,55	1,83
Модел 3	Менструални статус	-0,13	0,17	0,33	3,07
	Старост	0,26	<b>0,01</b>	0,28	3,48
	Број порођаја	-0,10	0,08	0,89	1,13
	Обим струка	0,38	<b>0,00</b>	0,38	2,62
	Проксимални обим натколенице	0,21	0,76	0,65	1,54
	Дебљина подлопатичног кожног набора	0,01	0,91	0,54	1,87
	Конзумирање алкохола	-0,00	0,94	0,89	1,12
	Пушење цигарета	0,12	<b>0,04</b>	0,88	1,14
	Породична анамнеза	-0,06	0,27	0,89	1,12
	Физичка активност	-0,09	0,13	0,91	1,10
	Седење	0,13	<b>0,03</b>	0,90	1,11
	Калцијум скор	-0,04	0,53	0,87	1,14
Модел 4	Менструални статус	-0,07	0,37	0,32	3,09
	Старост	0,03	0,68	0,27	3,69
	Број порођаја	-0,07	0,12	0,88	1,13
	Обим струка	0,24	<b>0,00</b>	0,37	2,69
	Проксимални обим натколенице	0,03	0,54	0,65	1,54
	Дебљина подлопатичног кожног набора	0,01	0,91	0,54	1,87
	Конзумирање алкохола	0,01	0,73	0,89	1,13
	Пушење цигарета	0,07	0,10	0,87	1,15
	Породична анамнеза	0,00	0,93	0,88	1,13
	Физичка активност	-0,05	0,30	0,91	1,10
	Седење	0,09	0,05	0,89	1,12
	Калцијум скор	0,03	0,48	0,86	1,16
	Дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца	0,61	<b>0,00</b>	0,68	1,47

**Табела 53.** Показатељи квалитета и значајности регресионе анализе у оквиру одабраних предиктивних модела запремине ЕМТ

Модел	<i>R Square</i>	<i>R Square Change</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
1	0,21	0,21	3	18,77	<b>0,00</b>
2	0,35	0,14	6	19,03	<b>0,00</b>
3	0,39	0,04	12	11,09	<b>0,00</b>
4	0,64	0,25	13	28,80	<b>0,00</b>

Одређивањем *cut-off* вредности параметара који су се показали као најбољи предиктори запремине ЕМТ (у моделима 3 и 4) која кореспондира са коронарном стенозом утврдили смо старосну границу од 60,50 година, границу за обим струка од 90,10 *cm* као и за дебљину ЕМТ у нивоу горњег зида десне коморе од 5,17 *mm* док се *cut-off* вредност за седење (3,25 часова на дан) није показала као значајна (Табела 54).

**Табела 54.** Граничне вредности параметара који су најбољи предиктори запремине ЕМТ

	Површина испод <i>ROC</i> криве ( <i>AUC</i> )	<i>p</i>	Гранична ( <i>cut-off</i> ) вредност	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
Старост	0,68	<b>0,00</b>	60,50	62,90	66,70
Седење	0,57	0,09	3,25	75,90	39,00
Обим струка	0,75	<b>0,00</b>	90,10	77,60	65,70
Дебљина ЕМТ на горњем зиду десне коморе	0,83	<b>0,00</b>	5,17	63,80	89,50



## 5. Дискусија

### 5.1 Запремина и дистрибуција епикардијалног масног ткива, гојазност и кардиоваскуларни ризик

Преваленција гојазности достиже алармантно висок ниво како у развијеним тако и у неразвијеним земљама. Ова чињеница је довела и до експанзије научних истраживања у области биологије масног ткива и његове улоге у патофизиологији компликација гојазности. Масно ткиво више се не сматра само инертним липидним депоом већ метаболички динамичним органом способним да синтетише биолошки активне компоненте које регулишу метаболичку хомеостазу и друге биолошке функције [319,320,321,322].

Познато је да је висцерална гојазност важан фактор ризика за развој метаболичких поремећаја као и атеросклеротских кардиоваскуларних обољења [323,324], док је акумулација масти у глутеофеморалној регији повезана са нижим ризиком од развоја ових поремећаја [325,326]. Студије су показале да у гојазности долази и до увећања волумена ЕМТ, као висцералног депоа [327,328]. Увећање ЕМТ показује позитивну корелацију са компонентама метаболичког синдрома, укључујући пораст нивоа глукозе и инсулина, инсулинску резистенцију, атерогени липидни профил и систолни крвни притисак [329,330]. *Iacobellis* и сарадници [228] истичу да је увећање ЕМТ праћено променама у морфологији и функцији срца као што су увећање масе леве коморе, увећање шупљине десне коморе, увећање преткомора и дијастолна дисфункција. Иако ове промене могу бити последица и гојазношћу индукованих хемодинамских промена, ниског степена инфламације и оксидативног стреса, све је више доказа о директној улози ЕМТ у њиховом развоју [331,332]. Резултати нашег истраживања показали су да је запремина ЕМТ већа код гојазних жена у односу на нормално ухрањене, како у пременопаузалном периоду тако и након менопаузе, с тим да је ова разлика била статистички значајна само међу постменопаузалним испитаницама. Гојазне пременопаузалне испитанице, иако нису имале статистички значајно већу запремину ЕМТ у односу на нормално ухрањене, ипак су имале статистички значајно већи удео ЕМТ у укупној масној маси тела док се проценат ЕМТ у укупној телесној маси није статистички значајно разликовао. Са друге стране, гојазне постменопаузалне испитанице су имале значајно више вредности ЕМТ ( $99,87 \pm 37,77 \text{ ml}$ ) у односу на нормално ухрањене ( $67,19 \pm 30,78 \text{ ml}$ ). Гојазне постменопаузалне испитанице су имале и виши проценат ЕМТ у односу на укупну телесну масу док у уделу ЕМТ у

укупној масној маси тела није постојала статистички значајна разлика што је, претпостављамо, последица равномерног увећања масноткивних депоа. С обзиром да су гојазне испитанице имале више вредности мезоморфне компоненте соматотипа претпостављамо да су код њих постојали ектопични депои масног ткива у скелетним мишићима.

Неки аутори истичу како у гојазности долази до хроничне инфламације која погађа како кардиоваскуларни систем тако и остале системе и органе и праћена је значајном акумулацијом ЕМТ [333,334]. Сем тога, ЕМТ је више подложно липогенези него други висцерални масноткивни депои [335], што се објашњава присуством мобилних развојних мезенхималних ћелија које су извор прогенитора кардиомиоцита током феталног развоја, али доприносе и развоју адипоцита у одраслој доби [336,337]. Системска инфламација такође штетно утиче на биологију ЕМТ, посебно периваскуларног ЕМТ које окружује коронарне артерије [338,339,340] и доводи до испољавања његових проинфламаторних карактеристика. У стањима хроничне инфламације, акумулација ЕМТ је уско повезана са појавом и степеном коронарне болести без обзира на степен ухрањености и висцералну гојазност, тако да и обољења која су праћена хроничном инфламацијом (реуматоидни артритис, инфекција вирусом хумане имунодефицијенције) могу довести до настанка коронарне болести [341-345]. Такође, повећање телесне масе у гојазности праћено је повећаном секрецијом алдостерона, како од стране надбубрежних жлезда тако и адипоцита [346-348]. Хипералдостеронизам сам по себи може довести до повећане акумулације ЕМТ и његове дисфункције [349]. Управо из ових разлога у нашу студију нису биле укључене испитанице које болују од инфламаторних болести или су на терапији антиинфламаторним лековима.

С обзиром да између ЕМТ и миокарда не постоји механичка баријера и да деле исту циркулацију, сматра се да вазокрина и паракрина секреција адипокина од стране ЕМТ има кључну улогу у развоју атеросклеротских промена у коронарним крвним судовима, тј. развоју коронарне болести [221,224, 350,351]. Ова повезаност између ЕМТ и патолошких промена на коронарним крвним судовима условљена је превасходно његовом нехомогеном дистрибуцијом на површини срца јер се ЕМТ првенствено накупља у нивоу срчаних жлебова у којима се налазе коронарни крвни судови [352]. У прилог овој тврдњи су и истраживања која су показала различита својства перикоронарног и перивентрикуларног ЕМТ, при чему је перикоронарно ЕМТ

непосредније укључено у формирање атеросклеротских плакова експримирајући гене који су укључени у ћелијску пролиферацију и метаболизам сфинголипида који представљају липидну компоненту атерома и способни су да врше ретенцију оксидованих *LDL* и *VLDL* (*very-low-density lipoproteins, VLDL*) у субендотелијалном простору. Насупрот томе, перивентрикуларно ЕМТ у већој мери експримира гене који регулишу инфламаторне процесе, а периатријално ЕМТ гене који регулишу енергетски метаболизам, контрактилност кардиомиоцита и унутарћелијске калцијумске сигнале [353]. Такође, *Spiroglou* и сарадници [354] су показали истраживањима на молекуларном нивоу различите профиле експресије адипокина (адипонектина, висфатина, хемерина, васпина) перикоронарног и апикалног ЕМТ, при чему нису нашли корелацију између коронарне атеросклерозе и експресије адипокина апикалног ЕМТ. Када узмемо у обзир регионалну дистрибуцију ЕМТ уочавамо да су наше гојазне пременопаузалне испитанице у поређењу са нормално ухрањеним испитаницама имале већу дебљину ЕМТ на свим нивоима мерења, али је она била статистички значајно већа само у регији десне ивице срца (нормална ухрањеност:  $6,29 \pm 2,04$  mm vs. гојазност:  $8,01 \pm 2,16$  mm) и левог коронарног жлеба (нормална ухрањеност:  $8,13 \pm 1,96$  mm vs. гојазност:  $10,32 \pm 2,73$  mm). Такође, гојазне постменопаузалне испитанице имале су већу дебљину ЕМТ на свим референтним тачкама, при чему је та разлика била статистички значајна у регији предњег међукоморног и левог коронарног жлеба као и око слободних зидова десне и леве коморе. Највећа дебљина ЕМТ измерена је у нивоу левог коронарног жлеба (нормално ухрањене:  $10,39 \pm 2,69$  mm vs. гојазне:  $12,28 \pm 2,60$  mm).

Неки аутори тврде да је повезаност између ЕМТ и коронарне болести независна од степена ухрањености и дистрибуције масног ткива, укључујући и абдоминалну гојазност [355]. *Mahabadi* и сарадници су у свом раду истакли да је волумен ЕМТ повезан са развојем коронарне болести независно од *BMI* и обима струка [356], док *Bettencourt* и сарадници [357] истичу да волумен ЕМТ позитивно и независно корелира са вредностима калцијум скорa. У нашем истраживању, није постојала значајна разлика у вредностима калцијум скорa у односу на степен ухрањености, нити је његова вредност корелирала са запремином ЕМТ. Запремина ЕМТ се није значајно разликовала између испитаница са ниским, средњим и високим вредностима калцијум скорa.

*Iwayama* и сарадници [258] су доказали да нормално ухрањене особе са коронарном болешћу имају већу запремину ЕМТ у поређењу са нормално ухрањеним особама које немају коронарну болест. Код њих је разлика у запремини ЕМТ у односу

на коронарну болест била присутна само међу нормално ухрањеним испитаницима и када се ти резултати упореде са резултатима других студија [256,352] намеће се закључак да гојазност можда само прикрива патогенетски утицај ЕМТ на прогресију коронарне болести. *Strissel* и сарадници [358] упућују на претпоставку да се мењају фактори који посредују у односу између ЕМТ и коронарне болести у гојазности, те да повећана секреција проинфламаторних и проатерогених адипокина од стране ЕМТ у гојазности доприноси развоју коронарне болести. Такође, *Greif* и сарадници [359] су доказали да сегменти коронарних артерија који пролазе кроз сам миокард и нису у контакту са ЕМТ нису захваћени процесом атеросклерозе, док су *McKenney* и сарадници [360] на моделу свиње показали да хируршко одстрањивање дела ЕМТ који прекрива атеросклеротски измењене коронарне судове доводи до слабљења прогресије ових промена *in vivo*. У прилог овим тврдњама говоре и резултати клиничке студије у којој су *Sinhaa* и сарадници [361] показали да пацијенти са стенозом неког од коронарних крвних судова имају највећу дебљину ЕМТ мерену на нивоу слободног зида десне коморе. Најчешће стенозиран коронарни крвни суд у њиховој студији био је *ramus interventricularis anterior*, грана леве коронарне артерије, који се пружа дуж предњег међукоморног жлеба. Слично томе, *Hirata* и сарадници [362] предложили су да се ултрасонографски измерена дебљина ЕМТ у нивоу предњег међукоморног жлеба користи као маркер за присуство и процену озбиљности коронарне болести. На овај начин брзо и здравствено безбедно били би на време препознати ризични пацијенти, а правовременим увођењем статина у њихову терапију као и осталих превентивних мера у виду кориговане исхране и увођења физичке активности могли би да се превенирају нежељени кардиолошки исходи. Међутим, оно што је недостатак ултрасонографског мерења је што може да се изведе само у пределу слободног зида десне коморе и што може да се јави диференцијално дијагностички проблем у разликовању ЕМТ од перикардног излива или течности те је у овом случају поузданија метода *СТ* коронарографија која може тачно да издиференцира ЕМТ и која омогућује мерење његове дебљина на више референтних тачака и одређивање укупне запремине ЕМТ. Након извршене анализе нашег узорка у односу на налазе *СТ* коронарографије, тј. присуство промена на коронарним крвним судовима, поделивши испитанице у три групе: са уредним налазом, са несигнификантном стенозом и са сигнификантном стенозом, испоставило се да су испитанице са несигнификантном стенозом имале највише вредности запремине ЕМТ, потом оне са сигнификантном стенозом, а очекивано, најниже вредности испитанице са уредним налазом. Статистички значајна

разлика постојала је између испитаница са несигнификантном стенозом и уредним налазом, док између испитаница са несигнификантном и сигнификантном стенозом практично није постојала разлика. Између ове три групе испитаница није постојала разлика у индексу телесне масе, што се слаже и са резултатима студије коју су објавили *La Grutta* и сарадници [363] који тврде да ЕМТ независно од степена ухрањености доприноси развоју коронарне болести. У њиховој студији је постојала слаба корелација између запремине ЕМТ и степена ухрањености. Ипак, у нашој студији постојала је разлика у масној маси где су опет највише вредности биле међу испитаницама са несигнификантном стенозом, али се нису значајно разликовале од вредности код испитаница са сигнификантном стенозом, док је значајна разлика постојала у вредностима између оних са уредним налазом и оних са несигнификантном стенозом, што нас наводи на закључак да увећање масне масе, а самим тим и ЕМТ, доприноси развоју патолошких промена на крвним судовима, али да даља прогресија тог процеса и степен стенозе зависе не само од ЕМТ већ и од других фактора, на првом месту од природе плака, тј. да ли је мекоткивни или садржи и калцијумску компоненту. Када у обзир узмемо дебљине ЕМТ на мереним тачкама између ове три групе испитаница значајна разлика је постојала на нивоу предњег међукоморног жлеба, доњоспољашњег зида леве коморе, дијафрагмалног зида десне коморе, слободног зида десне коморе, горњег зида десне коморе и левог коронарног жлеба, при чему су у свим случајевима статистички значајне разлике постојале између групе испитаница са уредним налазом и групе са несигнификантном стенозом. Може се рећи да је разлика у дебљини ЕМТ на нивоу предњег међукоморног жлеба била очекивана с обзиром да је највећи број испитаница са стенозом имао промене на *ramus interventricularis anterior* леве коронарне артерије (40,7%) док је друга најчешће погођена артерија била десна коронарна артерија, што кореспондира са значајно већом дебљином ЕМТ у пределу десне коморе. Такође, највеће вредности калцијум скорa имале су испитанице са сигнификантном стенозом, а потом оне са несигнификантном стенозом. Статистички значајна разлика постојала је између испитаница са уредним налазом и обе групе испитаница са променама, док се последње две групе међусобно нису значајно разликовале. Са друге стране, у студији *La Gruttae* и сарадника [363] нису нађене значајне разлике у вредностима калцијум скорa између ове три групе испитаница.

Како бисмо утврдили која је то предиктивна вредност за волумен ЕМТ која одговара првим променама на коронарним крвним судовима урадили смо *ROC* криву и

добијена је вредност од 70,97 ml. Исту вредност, од 71 ml, и под истим критеријумима, добили су и *Alexopoulos* и сарадници [267]. Они су доказали да испитаници са мешовитим и некалцификованим плаковима имају више вредности запремине ЕМТ у односу на испитанике без промена и са калцификованим плаковима. Сличне резултате и са истом методологијом добили су и *Schlett* и сарадници [53] где је вредност ЕМТ од 74,8 ml била детерминишућа за присуство промена на коронарним крвним судовима. *La Grutta* и сарадници [363] су као предиктивну вредност ЕМТ за присуство промена на коронарним артеријама на постконтрастним скеновима СТ коронарографије добили 77,5 ml. Како је већина аутора предиктивне вредности за волумен ЕМТ израчунавала на основу вредности калцијум скорa, тако смо и ми одредили предиктивну вредност на овај начин која је износила 92,43 ml. Сличне резултате добили су и *Sarin* и сарадници [364] као и *Iwasaki* и сарадници [365] док су *Spearman* и сарадници [366] као граничну вредност за ЕМТ изнели 125 ml, што значи да су наше испитанице са много нижим вредностима запремине ЕМТ од препоручене имале присутну стенозу на коронарним артеријама. Овде је неопходно поменути да је недостатак калцијум скорa то што детектује само плакове који имају калцификације и није довољно осетљив за некалцификоване плакове. *Ito* и сарадници [265] су радили студију са преко 1300 испитаника који су имали калцијум скор 0, где су на основу налаза СТ коронарографије утврдили да је њих 7% имало опструктивну стенозу, а 5% значајну стенозу и нестабилни плак, при чему су пацијенти са нестабилним плаком имали веће вредности ЕМТ него пацијенти са опструкцијом и пацијенти који нису имали плакове (133,0±40,2 ml vs. 124,3±43,2 ml vs. 95,1±40,3 ml). Такође, Америчко удружење кардиолога (АНА) препоручује да се код пацијената са високим вредностима калцијум скорa (КС>400) уведе аспирин као редовна терапија у циљу спречавања даљег развоја коронарне болести [367]. У нашем узорку се испитанице са ниским ризиком (КС<400) и високим ризиком (КС≥400) нису разликовале у погледу запремине ЕМТ, чак ни када смо извршили поделу на низак (КС 0-100), средњи (КС 101-400) и висок ризик (КС>400). Једино је између оних са ниским и оних са средњим ризиком постојала разлика у дебљини ЕМТ у пределу доњоспољашњег зида леве коморе и слободног зида десне коморе.

С обзиром да у нашем истраживању разлика у запремини ЕМТ добијеног на основу ова два начина процене предиктивне вредности ЕМТ износи више од 20 ml, одређени број наших испитаника са стенозом био би непрепознат као ризичан уколико би се придржавали вредности ЕМТ добијених на основу КС. Имајући у виду да је циљ

нашег истраживања да развијемо предиктивне моделе који би омогућили правовремено детектовање особа са повишеним ризиком одлучили смо да у даљем истраживању користимо строжи критеријум, тј. запремину ЕМТ од 70,97 ml. Резултати поређења испитаница са вредностима мањим и већим од 70,97 ml показали су да су испитанице са вредностима ЕМТ < 70,97 ml имале значајно ниже вредности *BMI* ( $24,76 \pm 3,79 \text{ kg/m}^2$  vs.  $28,58 \pm 4,24 \text{ kg/m}^2$ ). Ова разлика у степену ухрањености је била на рачун телесне масе јер се нису разликовале у погледу телесне висине, иако се телесна висина сматра показатељем кардиоваскуларног ризика [368]. Такође, испитанице са ЕМТ < 70,97 ml су имале значајно нижу масну масу ( $32,19 \pm 6,90$  vs.  $38,51 \pm 5,36\%$ ). Испитанице са ЕМТ  $\geq 70,97 \text{ ml}$  имале су ниже вредности индекса ЕМТ/*BSA* на рачун виших вредности *BSA*.

*Picard* и сарадници [369] су у свом истраживању доказали да је између испитаница са променама на коронарним крвним судовима и оних са уредним налазом била детерминишућа дебљина ЕМТ на спољашњем зиду леве коморе срца и као предиктивну вредност су добили 2,8 mm што је слично нашим резултатима где је предиктивна вредност била 2,5 mm. *Demircelic* и сарадници [370,371] су добили *cut-off* вредност за слободни зид десне коморе од 6,8 mm док је код нас *cut-off* вредност за доњи сегмент истог зида 9,25 mm, а за горњи сегмент 5,08 mm. Код њих је *cut-off* за десни коронарни жлеб 13,8 mm, а код нас 11,55 mm, али није била статистички значајна. У нашем истраживању највећу корелацију са запремином ЕМТ, као и највећу предиктивну вредност у регресивном моделу показала је дебљина ЕМТ у регији горњег зида десне коморе.

С обзиром да су у процени ризика од развоја кардиоваскуларних компликација важне како телесна маса тако и телесна конституција, анализирали смо соматотип наших испитаница. Најзаступљенији соматотип у целој групи био је мезоморфни ендоморф који подразумева доминацију ендоморфне компоненте соматотипа, док је вредност мезоморфне компоненте већа у односу на екторморфну, што указује да су наше испитанице имале склоност ка депозицији масти и развоју гојазности. Овај тип соматотипа карактерише већа релативна запремина абдомена док су удови тањи [199]. Међу пременопаузалним испитаницама други најзаступљенији соматотип био је мезоморф-ендоморф независно од степена ухрањености што значи да су ове испитанице имале практично једнаку заступљеност мезоморфне и ендоморфне компоненте док је екторморфна компонента била мање заступљена. Међу нормално ухрањеним

пременопаузалним испитаницама код малог броја њих је доминирала екторморфна компонента. Екторморфна компонента соматотипа одражава линеарност тела, а познато је да телесна висина стоји у обрнутој корелацији са кардиометаболичким ризиком [372]. Неки аутори ово објашњавају слабијом исхрањеношћу током интраутериног живота која условљава репрограмирање ткива у правцу који ће касније омогућити убрзање атеросклеротског процеса и развој инсулинске резистенције [373]. Просечна телесна маса на рођењу код наших испитаница износила је  $3208,89 \pm 866,80$  g (минимална 860 g, максимална 5500 g), при чему није постојала значајна разлика како у односу на степен ухрањености тако ни у односу на менструални статус, те можемо рећи да телесна маса на рођењу није утицала на већу вредност екторморфне компоненте код пременопаузалних испитаница. Међу постменопаузалним испитаницама други најзаступљенији соматотип био је ендоморфни мезоморф независно од степена ухрањености, што говори да су ове испитанице имале доминацију мезоморфне компоненте док је вредност ендоморфне била већа од вредности екторморфне компоненте. Доминација мезоморфне компоненте описује остеомускуларну развијеност којој одговарају физички аспекти као што су чврстина тела, релативна запремина грудне дупље и обим мишића. Мезоморфи се описују као особе атлетске грађе, добро развијеног грудног коша и ужег обима струка. Имају развијену мускулатуру, нарочито дисталних сегмената екстремитета, масивне кости и крупне зглобове [200]. Због ефекта тестостерона на мишићну масу, доминантно мезоморфни тип је чешћи међу мушкарцима него међу женама. Претпостављамо да већа вредност мезоморфне компоненте упућује на већу мишићну масу и одражава бољи метаболички капацитет скелетних мишића. Међутим, код повећаног енергетског уноса или смањене енергетске потрошње, масти се најпре депонују у поткожном масном ткиву и уколико је оно способно да прими енергетски вишак не долази до развоја компликација. Ипак, уколико је капацитет поткожног масног ткива ограничен, енергетски вишак у облику масти се депонује у висцералном масном ткиву или чак долази до формирања ектопичних масних депоа, чак и у скелетним мишићима, што може да објасни веће вредности мезоморфне компоненте код одређеног броја гојазних испитаница [374,375]. Такође, анализирали смо соматотип и у односу на степен стенозе коронарних артерија и испоставило се да су испитанице са сигнификантном стенозом имале највеће вредности ендоморфне и мезоморфне компоненте, док су испитанице са уредним налазом имале најмање вредности ове две компоненте, али имале су највећу вредност екторморфне компоненте. Међутим, ове разлике нису биле статистички значајне. Међу испитаницама са  $EMT < 70,97$  ml највише њих (50,5%) било је



мезоморфни ендоморф, затим мезоморф-ендоморф (19,05%) док је трећи тип по реду био ендоморфни мезоморф (15,24%). Међу испитаницама са  $EMT \geq 70,97 \text{ ml}$  најзаступљенији соматотип био је мезоморфни ендоморф (58,62%), а потом ендоморфни мезоморф (25,86%) и мезоморф-ендоморф (13,79%). Интересантно је да смо анализом у односу на менструални статус и граничну вредност  $EMT$  од  $70,97 \text{ ml}$  добили једнаку заступљеност соматотипова што се може образложити изнетом чињеницом да са старењем физиолошки долази до увећања запремине  $EMT$ , као и делимичним преклапањем узорка.

## 5.2 Епикардијално масно ткиво и централна гојазност

Према препорукама СЗО главни индиректни критеријум за процену телесне ухрањености је  $BMI$  иако он не даје податак о уделу и односу масне, мишићне и коштане масе, као ни о регионалној дистрибуцији масног ткива. Резултати бројних истраживања су показали да су најпоузданији показатељи централне гојазности обим струка, сагитални абдоминални дијаметар,  $WHR$ ,  $WHtR$ ,  $WTR$  као и  $SADH$  [376]. У нашем истраживању користили смо обим струка за процену величине висцералног масног ткива, тј. централне гојазности. Као граничну вредност узели смо  $80 \text{ cm}$  према препорукама  $IDF$ -а [203]. Резултати су показали да је чак 85,52% испитаница имало обим струка  $\geq 80 \text{ cm}$ , (74,60% пременопаузалних и 88,73% постменопаузалних), што упућује да су и нормално ухрањене испитанице имале тенденцију централног депоновања масти.

Централну гојазност карактерише увећање волумена не само абдоминалног него и осталих висцералних масноткивних депоа, укључујући и  $EMT$ . Накупљање масног ткива око органа, а првенствено  $EMT$ , у вези је са развојем коморбидитета гојазности, укључујући и коронарну болест. Поред тога, епидемиолошке студије су доказале да је релативно велика запремина  $EMT$  ( $> 300 \text{ ml}$ ) повезана са четири пута већим ризиком за развој коронарне болести док пушење и дијабетес повећавају тај ризик за 1,6, односно три пута [359].

У нашем истраживању утврдили смо да пременопаузалне испитанице са обимом струка изнад  $80 \text{ cm}$  имају значајно више вредности запремине  $EMT$ , док се запремина  $EMT$  није значајно разликовала између нормално ухрањених и гојазних жена. Пременопаузалне испитанице са обимом струка  $\geq 80 \text{ cm}$  имале су значајно ниже вредности индекса  $EMT/BSA$ , као и значајно више вредности дебљине  $EMT$  на нивоу

десне ивице срца, слободног зида десне коморе и левог коронарног жлеба. И међу постменопаузалним испитаницама постојала је значајна разлика у запремини и дебљини ЕМТ у односу на обим струка, при чему су испитанице са већим вредностима обима струка имале значајно више вредности ЕМТ. Испитанице са централном гојазношћу су имале већу дебљину ЕМТ у регији предњег међукоморног, левог и десног коронарног жлеба и у регији слободног зида десне и леве коморе. Постменопаузалне испитанице са обимом струка  $\geq 80$  cm имале су и већи удео ЕМТ у укупној телесној маси као и нижи индекс ЕМТ/*BSA*, на рачун веће *BSA*. У студији коју су спровели *Munoz* и сарадници [377] међу постменопаузалним испитаницама просечна вредност обима струка износила је  $88,7 \pm 14,9$  cm при чему су такође имале највећу дебљину ЕМТ на нивоу предњег међукоморног жлеба, док је у нашој студији просечна вредност обима струка била нешто већа,  $95,03 \pm 12,21$  cm.

Када узмемо у обзир налаз на коронарним артеријама и показатеље гојазности, као што смо већ напоменули, *BMI* се није значајно разликовао између три групе испитаница (са уредним налазом, са несигнификантном стенозом и са сигнификантном стенозом), али су се зато параметри централне гојазности, укључујући обим струка, *WHR*, *WTR*, *WHtR* и *SADH*, значајно разликовали, при чему су обим струка, *WHR*, *WTR*, *WHtR* били значајно већи код испитаница са несигнификантном стенозом у односу на оне са уредним налазом. Однос обима струка и обима натколенице (*WTR*) је био значајно већи у обе групе испитаница са стенозом у односу на оне са уредним налазом, док се *SADH* разликовао само између испитаница са уредним налазом и сигнификантном стенозом.

Иако неки аутори истичу да је ЕМТ независни показатељ ризика од коронарне болести без обзира на *BMI* и обим струка [356], у нашем истраживању се обим струка показао као врло ефикасан параметар у откривању испитаница са високим вредностима ЕМТ које су корелирале са променама на коронарним крвним судовима. Обим струка је био значајан предиктор веће запремине ЕМТ у свим регресионим моделима при чему је предиктивна вредност за јављање првих промена на крвним судовима износила  $90,10$  cm. Волумен ЕМТ је показао јаку позитивну корелацију и са обимом кукова и *WHtR*, док је са *WHR* и *WTR* показао средњу корелацију. *Šram* и сарадници [378] су у свом истраживању такође доказали позитивну корелацију између дебљине ЕМТ и *BMI*, обима струка, обима кукова и *WHtR*, док са *WHR* није показао значајну корелацију. Такође,

*Shetty* и сарадници [379] су у свом истраживању указали да дебљина ЕМТ и *BMI*, али и обим струка показују јаку позитивну корелацију како код мушкараца тако и код жена.

### 5.3 Епикардијално масно ткиво, пол, старост и менструални статус

Евидентно је да мушкарци имају мању масну масу у односу на жене у репродуктивном периоду и да је оно преобладајуће депоновано у пределу трупа. Стога, код мушкараца у гојазности долази до увећања висцералног масног ткива и последично чешћег развоја кардиометаболичких компликација. Гојазност код мушкараца је удружена са смањењем концентрације тестостерона и повећањем концентрације естрадиола, тј. хиперестрогеним хипогонадотропним хипогонадизмом. Естрадиол се у физиолошким условима синтетише у малој количини и код мушкараца, у тестисима и кори надбубрежне жлезде. Повишена концентрација естрадиола у крви доводи до разградње мишића и повећања масне масе, те настаје *circulus vitiosus* гојазности и хипогонадизма [380]. Такође, и код нормално ухрањених мушкараца физиолошки, са старењем, услед смањења нивоа базалног метаболизма, смањене физичке активности и хронично позитивног калоријског баланса, као и смањења нивоа тестостерона, долази до додатног увећања поткожних и висцералних масноткивних депоа абдомена [381]. Ниво тестостерона достиже свој пик у пубертету [382], затим се смањује за 1% годишње у раздобљу између 20. и 30. године, да би после 70. године достигао свој најнижи ниво. Сматра се да тестостерон потпомаже липолизу и делује инхибиторно на нагомилавање липида те отуда смањење његове синтезе доводи до формирања масних наслага [380].

С друге стране, жене током репродуктивног периода депонују масти у поткожном масном ткиву глутеофеморалне регије, што само по себи носи мањи кардиоваскуларни ризик и сматра се кардиопротективним [383]. Ово је последица повећане експресија естрогенских  $\alpha$  рецептора и естрогеном индуковане активности липопротеинске липазе у акумулацији триацилглицерола у адипоцитима глутеофеморалне регије [380]. Међутим, после менопаузе долази до смањења концентрације естрогена, док однос андрогена и естрогена расте што доводи до редистрибуције масног ткива и његовог повећаног накупљања у висцералним компартманима и последично повећаног кардиометаболичког ризика [380,384]. Као што смо раније споменули повишен однос андрогена и естрогена присутан је и у пременопаузалном периоду код жена које имају синдром полицистичних јајника, што је такође праћено акумулацијом висцералне масти и повећаним кардиометаболичким ризиком.

Резултати нашег истраживања показали су да је запремина ЕМТ, као и његова дебљина на свим референтним тачкама, значајно већа код жена у постменопаузалном периоду у поређењу са женама у репродуктивном периоду. Просечна запремина ЕМТ у групи пременопаузалних жена износила је  $54,50 \pm 26,82 \text{ ml}$  док је у групи постменопаузалних жена износила  $88,50 \pm 38,69 \text{ ml}$ . Постменопаузалне испитанице су имале и статистички значајно више вредности антропометријских показатеља димензија тупа као и свих показатеља централне дистрибуције масног ткива, док су пременопаузалне испитанице имале значајно више вредности средњег обима натколенице као показатеља периферне дистрибуције масног ткива (пременопаузалне:  $52,65 \pm 6,08 \text{ cm}$  vs. постменопаузалне:  $50,60 \pm 4,86 \text{ cm}$ ). Ове разлике у вредностима ЕМТ и антропометријских параметара између пременопаузалних и постменопаузалних испитаница намећу закључак да до ових промена долази због смањења активности липопротеинске липазе и снижене серумске концентрације естрогена, као и његове компензаторне локалне секреције у висцералном масном ткиву током старења.

Старење има значајан утицај на капацитет депоновања липида и дистрибуцију масног ткива. Као што је већ поменуто, са годинама, како код мушкараца тако и код жена, услед смањења концентрације полних хормона долази до увећања висцералног масног ткива [385]. Сматра се да до смањења капацитета депоновања масти у периферном масном ткиву долази и услед смањења функције прогениторних, мезенхималних ћелија и повећања броја „истрошених“ ћелија које не могу да одговоре метаболичким захтевима у масном ткиву [386]. Наиме, мезенхималне ћелије се нормално налазе у стромалној васкуларној фракцији и могу да се диференцирају у преадипоците. Међутим, мезенхималне ћелије изоловане из масног ткива старијих особа показују смањену функцију као и способност диференцирања у преадипоците. Такође, уочено је да постоји акумулација и других „истрошених“, „остарелих“ ћелија које не могу да одговоре на метаболичке захтеве [387,388]. Са старењем долази и до нарушавања равнотеже у секрецији проинфламаторних и антиинфламаторних адипокина, у смислу пораста секреције проинфламаторних адипокина. У поређењу са младим особама старије особе са истим процентом масног ткива имају више концентрације свих проинфламаторних адипокина [389].

Познато је да ЕМТ трпи структурне промене већ у најранијој животној доби. Резултати биопсија ЕМТ код хуманих фетуса и мале деце доказали су присуство мултилокуларних, мрких адипоцита у перикардијалном и епикардијалном масном

ткиву, али убрзо по рођењу долази до смањења њиховог удела на рачун унилокуларних, белих адипоцита масног ткива, тј. до транзиције мрког у бело масно ткиво, док неки аутори истичу да ЕМТ има особине беж масног ткива. Фетално ЕМТ показује изразиту експресију *UCP-1* протеина који су карактеристични за мрко масно ткиво, али се њихова активност већ у дечјем узрасту губи [107,219,221,225]. Експерименталне студије на животињама су доказале смањење сигнала *UCP-1* већ 28. дана живота [188,232]. Иако се ЕМТ одраслих особа сматра белим масним ткивом оно има и одређене карактеристике мрког масног ткива, које се првенствено огледају у његовој улози у терморегулацији. Терморегулаторна функција је једна од првих која се смањује током старења [188]. Са годинама долази и до смањења експресије гена који регулишу секрецију *IL-6* и адипонектина, али и активност макрофага. Експерименталне студије на пацовима су показале да старење више утиче на наведене промене у функцији ЕМТ код женки него код мужјака [390].

Резултати нашег истраживања показали су да старост значајно корелира са свим показатељима величине ЕМТ, при чему јака корелација постоји са дебљином ЕМТ у нивоу предњег међукоморног жлеба, десне ивице, доњег и горњег аспекта предњег слободног зида десне коморе, као и горњег зида десне коморе. Када смо извршили поделу испитаница у три старосне категорије показало се да се оне значајно разликују у запремини ЕМТ. Такође, постојала је разлика у величини индекса *EMT/BSA* између најмлађих и најстаријих испитаница, при чему се групе нису разликовале у *BSA*. Овај резултат нас наводи на закључак да се у нашем узорку запремина ЕМТ увећавала независно од *BSA*, тј. била је условљена самим старењем.

Резултати велике епидемиолошке студије (*Framingham Heart Study*) [294] са асимптоматским индивидуама показали су да се запремина и маса ЕМТ мерена на снимцима *CT* коронарографије повећава са старењем код оба пола, али више код мушкараца. Запремина ЕМТ код жена старости 35-44 године била је у распону 49-150 *ml*, док је код жена старости 75-84 године била 66-206 *ml*. Код мушкараца истих старосних категорија запремина ЕМТ је износила 63-173 *ml*, односно 63-254 *ml*. Код наших испитаница у старосној категорији 20-45 година просечна запремина ЕМТ је износила  $44,85 \pm 22,81$  *ml* (5,94-100,5 *ml*), у категорији 46-65 година  $78,75 \pm 36,37$  *ml* (12-209,31 *ml*), док је код старијих од 65 година износила  $94,02 \pm 38,87$  *ml* (22,97-178,72 *ml*), што кореспондира са резултатима наведене студије.

#### 5.4 Епикардијално масно ткиво и фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести

Факторе ризика за развој кардиоваскуларних обољења делимо на оне који могу да се модификују и оне који не могу. Фактори на које може да се утиче су телесна маса, вредности крвног притиска, ниво липида и липопротеина у крви, пушење цигарета и конзумирање алкохола. Свака индивидуа може да мењањем својих навика смањи или елиминише утицај ових фактора [391-394]. Са друге стране, фактори који не могу да се модификују су генетски фактори, етничка припадност, пол и старост.

Пушење цигарета представља независан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести [395]. Доказано је да дим цигарете садржи преко 400 компонената, од којих најзначајнију улогу у развоју васкуларне инфламације има никотин [396]. Такође, доказано је да никотин доводи до пораста систолног крвног притиска и срчане фреквенције [397]. С обзиром да никотин има висок афинитет везивања за никотинске ацетилхолинске рецепторе, различитим биоактивним ефектима остварује утицај на ћелије које су укључене у формирање и прогресију атеросклеротских плакова [398]. Наиме, никотин повећава експресију адхезионих молекула на површини ендотелних ћелија те долази до трансмиграције моноцита у васкуларни зид [399], нарушавања интегритета ендотелијалних ћелија и развоја васкуларне ендотелијалне дисфункције, чему су посебно подложне младе особе [400]. Сем тога, никотин повећава и експресију *CD36* рецептора моноцита/макрофага [401], те на тај начин стимулисани макрофаги појачано секретују инфламаторне цитокине, као што су *TNF $\alpha$* , *IL-6* и хемокини, и ствара се проинфламаторна средина у субендотелијалном простору [402]. Доказан је и повећан раст и миграција глатких мишићних ћелија у васкуларном зиду, што доводи до стварања пенастих ћелијских формација [403]. Овај процес захвата ендотел те долази до формирања плака [398]. Даљим напредовањем овог процеса долази до активирања тромбоцита, стимулације коагулационе каскаде и антикоагулантне фибринолизе што последично доводи до формирања тромба и могућих фаталних исхода [404].

Пушење цигарета не само што поспешује развој атеросклерозе већ и директно делује на ЕМТ доводећи до значајног пораста нивоа *TNF $\alpha$*  и *IL-6* у ЕМТ. У студији коју су спровели *Mach* и сарадници [405] активни пушачи су имали значајно више концентрације *TNF $\alpha$*  и *IL-6* у ЕМТ у односу на бивше пушаче и непушаче, док се бивши пушачи и непушачи нису разликовали, што говори да престанак пушења сам по себи

може да смањи морбидитет и морталитет од кардиоваскуларних болести. Ниво лептина, адипонектина и *CRP* се није разликовао између ове три категорије испитаника. Такође, *Monti* и сарадници [406] су испитивали утицај пушења цигарета на развој метаболичког синдрома где се испоставило да су пушачи имали значајно више вредности калцијумског скора у односу на непушаче (94 *HU* vs. 4 *HU*), као и више вредности запремине ЕМТ (138,5 vs. 101 *ml*). Сем тога, резултати мултиваријационе регресије у њиховој студији показали су да је пушење варијабли која је најбољи предиктор за вредност калцијумског скора као показатеља ризика од коронарне болести. У нашој испитиваној групи било је 37,10% активних пушача, 18,10% бивших пушача док 44,8% испитаница никада није пушило. Испитивањем доприноса пушења на високе вредности ЕМТ испоставило се да он није био значајан, међутим, у моделу хијерархијске регресије показало се да је пушење, уз обим струка, значајан предиктор запремине ЕМТ.

Алкохол представља део људске исхране још од појаве првих цивилизација, али ипак је још увек пуно контроверзи око његовог утицаја на кардиоваскуларни систем. Прекомерно конзумирање алкохола доводи се у везу са настанком озбиљних обољења (артеријска хипертензија, хиперхолестеролемија, хронични панкреатитис, цироза јетре и карциноми) и смртним исходом. Свакодневно неумерено конзумирање алкохола доводи до развоја оксидативног стреса у бројним ткивима укључујући и масно ткиво. Заправо, разградња алкохола посредована активацијом *CYP2E* доводи до развоја оксидативног стреса, а оксидативни стрес ендоплазматског ретикулума [407] може озбиљно да поремети нормалне функције масног ткива изазивањем смрти адипоцита, мењањем профила секреције адипокина, проинфламаторних медијатора и слободних масних киселина из масног ткива, који имају важне директне и индиректне ефекте на патогенезу алкохолне болести јетре (*alcohol liver disease, ALD*) [408]. Са друге стране, конзумирање умерене количине алкохола се сматра кардиопротективним [409]. Сматра се да умерено свакодневно конзумирање алкохола доводи до снижења стопе морталитета, смањења ризика од можданих удара, да побољшава прогнозу након прележаног акутног инфаркта миокарда, побољшава коагулацију, да има антиоксидантне и антиинфламаторне ефекте, доводи до снижења нивоа *LDL* холестерола, а повећања нивоа *HDL* холестерола [410-414]. Нека истраживања су чак показала да редовно умерено конзумирање алкохола смањује атеросклеротске промене у почетним сегментима грудне аорте [415]. Међутим, мало је студија које прецизно квантификују ниво промена на крвним судовима и количину конзумираног алкохола.

*Chagas* и сарадници [416] су у свом истраживању са пацијентима који су ишли на прегледе *СТ* коронарографије показали да је од укупног броја испитаника њих 30,58% редовно и умерено, а 6,34% прекомерно конзумирало алкохол док остали испитаници нису узимали алкохол. Резултати су показали да су испитаници који су редовно умерено конзумирали алкохол имали бољи налаз на коронарним крвним судовима у односу на испитанике који су прекомерно конзумирали, али и оне који уопште нису пили алкохол. Сличне резултате су добили и *Kiechl* и сарадници [417]. Резултати нашег истраживања су показали да међу нашим испитаницама није било оних које су прекомерно и свакодневно конзумирале алкохол, а оне које су конзумирале алкохол су то чиниле само повремено и њих је било 36,65%, док остале испитанице никада не конзумирају алкохол. Такође, повећана запремина ЕМТ која је у вези са развојем атеросклеротских промена, се није чешће јављала код пацијената који конзумирају алкохол. Испитивањем доприноса конзумирања алкохола већим вредностима ЕМТ испоставило се да оно није било значајно, што се слаже и са резултатима из литературе.

Од модификујућих фактора у нашем истраживању испитивали смо и утицај физичке активности. Опште је познато да физичка неактивност доприноси развоју гојазности и њених коморбидитета. Свега 15,38% испитаница у нашој студији је практиковало редовну физичку активност, у смислу да су вежбале бар два пута недељно по сат времена. Просечно време које су проводиле у седентарним активностима у току дана износило је  $5,46 \pm 2,83$  часа. Резултати *Crosstabs X2* теста показали су да сама физичка неактивност није доприносила вишим вредностима запремине ЕМТ. Међутим, време које испитанице проведу у седентарним активностима се у регресионом моделу показало као значајан предиктор за високе вредности ЕМТ. *Kim* и сарадници [418,419] су у својим истраживањима утврдили да увођење физичке активности уз непромењен калоријски унос доводи како до смањења телесне масе тако и до смањења дебљине ЕМТ. Њихови испитаници су за три месеца редовног аеробног тренинга редуковали телесну масу за 3,6 kg, при чему је дошло и до смањења дебљине ЕМТ са 8,11 mm на 7,39 mm. Сличне резултате добили су и *Wilund* и сарадници [420] у чијем истраживању су пацијенти редовним вежбањем средњег интензитета у трајању од 45 минута, три пута недељно, смањили *BMI* за  $0,2 \text{ kg/m}^2$ , док се дебљина ЕМТ смањила за 0,60 mm. *Fu* и сарадници [421] су показали да је код гојазних особа са метаболичким синдромом које су биле подвргнуте дијететском режиму дошло до смањења *BMI* за  $3,1 \text{ kg/m}^2$  док се дебљина ЕМТ смањила за 0,81 mm. *Gaboritt* и сарадници [353] су показали да су



пацијенти који су били подвргнути баријатријској хирургији желуца смањили *BMI* за око  $10,8 \text{ kg/m}^2$  при чему им се запремина ЕМТ смањила за око  $39 \text{ ml}$ . Сличне резултате добили су и други аутори у чијим истраживањима су пацијенти били подвргнути дијететском режиму или хируршким процедурама [418,422,423].

У погледу утицаја наслеђа на развој кардиоваскуларних компликација, резултати *Framingham* студије [294] показали су да уколико је само један родитељ имао неку од кардиоваскуларних болести код мушкараца се ризик удвостручује, док се код жена увећава за 70% независно од година старости и фактора ризика који спадају у групу модификујућих [424]. У нашем истраживању је 56,56% испитаница имало бар једног мушког рођака који је имао кардиоваскуларно обољење у узрасту млађем од 55 година, односно женску рођаку која је имала кардиоваскуларно обољење у узрасту млађем од 65 година. *Jermendy* и сарадници [425] спровели су истраживање са монозиготним и дизиготним близанцима где су помоћу *СТ* снимака детектовали сличности и разлике у депоновању поткожног, висцералног и епикардијалног масног ткива. Резултати њихове студије показали су да генетски фактор има суштински значај у начину депоновања масног ткива док фактори из окружења имају далеко мањи допринос: на запремину ЕМТ генетски фактор утиче са 80%, на поткожно масно ткиво са 78%, а на висцерално масно ткиво са 70%. Такође, резултати студије спроведене у Финској [426] показали су да је код монозиготних близанаца код којих је разлика у *BMI* била већа за  $3 \text{ kg/m}^2$  гојазни близанац имао значајно веће вредности дебљине ЕМТ на слободном зиду десне коморе док код монозиготних близанаца који су се разликовали за мање од  $3 \text{ kg/m}^2$  у *BMI* разлика у дебљини ЕМТ није била значајна. Сем тога, гојазни пар је имао и већу концентрацију *CRP*, из чега произилази закључак да је величина овог депоа условљена генетским факторима, те да гојазност прати увећање ЕМТ, као једног од висцералних масноткивних депоа. Међу нашим испитаницама, иако је њих 56,56 % имало позитивну породичну анамнезу у погледу кардиоваскуларних болести, резултати *Crosstabs X<sup>2</sup>* теста су показали да породични ризик није условљавао више вредности ЕМТ као показатеља ризика од коронарне болести, а у узорку нисмо имали близнакиње те нисмо могли да испитујемо генетски утицај.

## 6. Закључци

На основу резултата нашег истраживања можемо извести следеће закључке:

- Запремина ЕМТ се код жена значајно увећава након менопаузе. Увећање ЕМТ је равномерно на свим предилекционим местима.
- У пременопаузалном периоду гојазност не утиче на пораст укупне запремине ЕМТ, али је праћена регионалним променама у смислу увећања дебљине ЕМТ у регији десне ивице срца и левог коронарног жлеба.
- У постменопаузалном периоду гојазност карактерише значајан пораст запремине ЕМТ, нарочито на рачун депозиције ЕМТ у регији предњег међукоморног и левог коронарног жлеба, као и слободног зида леве и десне коморе срца.
- Централна гојазност је повезана са значајним увећањем запремине ЕМТ, независно од менопаузалног статуса.
- Предилекциона места депоновања ЕМТ која прате централну гојазност у пременопаузалном периоду су десна ивица срца, доњи сегмент предњег слободног зида десне коморе и лева половина коронарног жлеба, док се у постменопаузалном периоду дебљина ЕМТ увећава и на другим местима.
- Старост значајно корелира са запремином и дебљином ЕМТ, нарочито у нивоу предњег међукоморног жлеба, десне ивице, предњег слободног зида десне коморе као и горњег дела зида десне коморе.
- Запремина ЕМТ значајно позитивно корелира са свим антропометријским показатељима масе и дистрибуције масног ткива, при чему је најјача корелација са *BMI*, обимом струка и кукова, масном масом и *WHtR*.
- Запремина ЕМТ позитивно корелира са вредностима ендоморфне и мезоморфне компоненте соматотипа, док са ектоморфном компонентом има негативну корелацију.
- Почетна, несигнификантна стеноза коронарних крвних судова праћена је значајним увећањем запремине ЕМТ. Увећање запремине ЕМТ резултат је пораста дебљине периваскуларног ЕМТ које прати стенозом захваћене коронарне артерије, посебно у подручју предњег међукоморног жлеба. Даља прогресија атеросклеротског процеса није условљена увећањем ЕМТ.
- Запремина ЕМТ од *70,97 ml* представља граничну вредност која кореспондира са почетном стенозом коронарних артерија.

- Предиктивне вредности дебљине ЕМТ које кореспондирају са почетном стенозом коронарних артерија износе: 9,76 *mm* на нивоу предњег међукоморног жлеба; 2,49 *mm* у доњем аспекту спољашњег зида леве коморе; 9,25 *mm* у регији горњег и 5,08 *mm* у регији доњег сегмента предњег слободног зида десне коморе; 4,83 *mm* на горњем зиду десне коморе и 11,55 *mm* у нивоу левог коронарног жлеба.
- Калцијум-скор не корелира значајно са укупном запремином ЕМТ, а значајна слаба корелација постоји само са дебљином ЕМТ у пределу горњег дела предњег слободног зида десне коморе срца.
- Предиктивна вредност запремине ЕМТ израчуната на основу вредности калцијум скорa већа је у односу на ону добијену на основу повезаности са процентом коронарне стенозе и износи 92,43 *ml*. Како калцијум скор корелира тек са сигнификантном стенозом и старосно условљеним променама, поменута предиктивна вредност запремине ЕМТ је мање препоручљива у процени ризика.
- Конзумирање алкохола, пушење, наслеђе и физичка активност немају значајан утицај на запремину ЕМТ.
- Најбољи предиктори увећане запремине ЕМТ која кореспондира са коронарном стенозом су обим струка изнад 90,10 *cm*, старост преко 60,50 година и дебљина ЕМТ на нивоу горњег зида десне коморе срца преко 5,17 *mm*.

## 7. Литература

1. World Health Organization (homepage on the Internet). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 (updated 2021 December 20; cited 2021 December 23). Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Институт за јавно здравље Војводине (homepage on the Internet). Epidemiološka situacija u Srbiji. (updated 2021 December 20; cited 2021 December 22). Available from: <http://www.izjzv.org.rs>
3. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021; 42(20):1289-1367.
4. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018; 13(3):143-63.
5. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012; 1(1):60-74.
6. Ibanez B, Vilahur G, Badimon J. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:292-9.
7. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: Diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84:1130-46.
8. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58(6):676-92.
9. Bailey G, Meadows J, Morrison AR. Imaging Atherosclerotic Plaque Calcification: Translating Biology. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18(8):51.
10. Barrett HE, Van der Heiden K, Farrell E, Gijzen FJH, Akyildiz AC. Calcifications in atherosclerotic plaques and impact on plaque biomechanics. *J. Biomech*. 2019; 87:1-12.
11. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, et al. M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018; 276:98-108.

12. Boström KI, Yao J, Guihard PJ, Blazquez-Medela AM, Yao Y. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerotic lesion calcification. *Atherosclerosis*. 2016; 253:124-7.
13. Shi X, Gao J, Lv Q, Cai H, Wang F, Ye R, et al. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? *Front Physiol*. 2020; 11:56.
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15:827-32.
15. Alani A, Budoff MJ. Coronary calcium scoring and computed tomography angiography: current indications, future applications. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(11): 529-39.
16. Rabkin S. The Relationship Between Epicardial Fat and Indices of Obesity and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12:31-42.
17. Kumar Sinha S, Thakur R, Jitendra Jha M, Goel A, Kumar V, Kumar A, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2016; 8(5):410-19.
18. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakarborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019; 234:16812-23.
19. Eckel RH, Barouch WW, Erchow AG. Report of the National Heart Lung and Blood Institute - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on the Pathophysiology of Obesity-Associated Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002; 105:2923-8.
20. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):12-85.
21. Medina RA, Aranda E, Verdugo C. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biol Res*. 2003; 36:325-41.
22. Sattler AM, Soufi M, Maisch B, Schaefer JR. Lipids and lipoproteins in women. *Herz*. 2005; 30(5):368-74.

23. Yosefy C, Feingold M. Continuation of hormone replacement therapy during acute myocardial infarction after the women's health initiative study. Is it the time for change? *Int J Cardiol.* 2006; 107:293-8.
24. Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 2002; 89(12):28-34.
25. Koh KK, Sakuma I. Should progestins be blamed for the failure of hormone replacement therapy to reduce cardiovascular events in randomized controlled trials? *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2004; 24(7):1171-9.
26. Miniño AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2006; 54(19):1-49.
27. Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(9):1143-58.
28. White RE, Darkow DJ, Lang JL. Estrogen relaxes coronary arteries by opening BKCa channels through a cGMP-dependent mechanism. *Circulation Research.* 1995; 77:936-42.
29. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med.* 2003; 3:69-84.
30. Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345:1787-93.
31. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3):CD010813.
32. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(2):217-225.
33. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Bouma BN, Grobbee DE. Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestogens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* 2002; 87(2):199-205.
34. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):4-8.
35. Gordon EM, Johnson TR, Ramos LP, Schmeidler-Sapiro KT. Enhanced expression of factor XII (Hageman factor) in isolated livers of estrogen- and prolactin-treated rats. *J Lab Clin Med.* 1991; 117(5):353-8.

36. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):9-14.
37. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011; 118(8):2055-61.
38. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depotmedroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(11):2297-300.
39. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med.* 2007; 167(3):282-9.
40. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321-33.
41. Grady D. Postmenopausal hormones—therapy for symptoms only. *N Engl J Med.* 2003; 348(19):1835-7.
42. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019; 364:k4810.
43. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA.* 2005; 294:2751-7.
44. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost.* 2002; 87(5):791-5.
45. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects

- of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? *Circulation*. 2003; 107(9):1260-4.
46. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-33.
  47. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000; 343(1):16-22.
  48. Eastwood J, Doering LV. Gender differences in coronary artery disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005; 20:340-51.
  49. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Comitee, American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96:3248-50.
  50. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(5):1581-3.
  51. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(21):984-1010.
  52. Reis JP, Allen N, Gunderson EP, Lee JM, Lewis CE, Loria CM, et al. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:879-85.
  53. Schlett CL, Ferencik M, Kriegel MF, Bamberg F, Ghoshhajra BB, Joshi SB, et al. Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis*. 2012; 222(1): 129-34.
  54. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R, Nakanishi R, Otaki Y, Cheng VY, et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013; 7(2):125-32.



55. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2011; 34(3):166-71.
56. World Health Organization (homepage on the Internet). Obesity and overweight (updated 2021 December 20; cited 2021 December 23). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
57. Paragraf Lex (homepage on the Internet). Nacionalni program za prevenciju gojaznosti kod dece i odraslih (updated 2021 December 18; cited 2021 December 20). Available from <http://demo.paragraf.rs/WebParagrafDemo/?did=421024>
58. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018; 48:6-17.
59. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(6):1453-6.
60. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011; 6(5):e19657.
61. Faienza MF, Wang DQ, Fruhbeck G, Garruti G, Portincasa P. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2016; 11(2):175-82.
62. World Health Organization (homepage on the Internet). Obesity (updated 2021 December 20; cited 2021 December 23). Available from: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
63. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(7):646-53.
64. Alberti KG, Eckel RG, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome----a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120:1640-5.

65. Manu P, Ionescu Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmetabolic signals in “metabolically healthy” obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2012; 6(1):9-20.
66. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7):4145-50.
67. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1617-24.
68. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35(7):971-81.
69. Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, Lundbom J, Vuolteenaho K, Saarinen L, et al. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia.* 2014; 57(1):167-76.
70. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14:9.
71. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1609-16.
72. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(3):651-9.
73. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013; 36(8):2388-94.
74. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2010; 31(6):737-46.

75. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Kim OY, Lim HH, et al. Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(4):784-9.
76. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(8):1881-6.
77. Cauley JA. An overview of sarcopenic obesity. *J Clin Densitom*. 2015; 18(4):499-505.
78. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010; 33(7):1652-4.
79. Kim TN, Choi KM. The implications of sarcopenia and sarcopenic obesity on cardiometabolic disease. *J Cell Biochem*. 2015; 116(7):1171-8.
80. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; 16(2):155-66.
81. Van der Merwe. Obesity in women-a life cycle of medical risk. *JEMDSA*. 2009; 14(3):139-42.
82. Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 481-6.
83. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17: 961-9.
84. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(1):171-7.
85. WHO. Maternal anthropometry for prediction of pregnancy outcomes: Memorandum from a USAID/WHO/PAHO/ Mother-Care meeting. *WHO Bull* 1991;69:523-3.
86. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl Med*. 1999; 341:427-34.
87. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; 46:287-95.
88. Jousilahti P, Variainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. *Circulation*. 1999; 99:1165-72.

89. Wang L, Southerland J, Wang K, Bailey BA, Alamian A, Stevens MA, et al. Ethnic Differences in Risk Factors for Obesity among Adults in California, the United States. *J Obes.* 2017; 2017:2427483.
90. Scherer PE. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes.* 2006; 55:1537-45.
91. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010; 11(1):11-8.
92. Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougald OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J Lipid Res.* 2012; 53(2):227-46.
93. Ràfols ME. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61:100-12.
94. Knittle JL, Timmers K, Ginsberg-Fellner F, Brown RE, Katz DP. The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest.* 1979; 63(2):239-46.
95. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008; 453(7196):783-7.
96. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, Scherer PE. Adipose tissue biology and cardiomyopathy: translational implications. *Circ Res.* 2012; 111(12):1565-77.
97. Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhawal deh K, Alavi A, Torigian DA. Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* 2007; 37:195-205.
98. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology.* 2012; 58(1):15-23.
99. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007; 131:242-56.
100. Mattson MP: Perspective: does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev.* 2010; 9:69-76.
101. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 297(5): 977-86.
102. Vargas-Castillo A, Torres N, Tovar AR, Chapter 12 - Endocrine Regulation of Brown and Beige Adipose Tissue, Editor(s): Alfredo Ulloa-Aguirre, Ya-Xiong Tao, *Cellular Endocrinology in Health and Disease (Second Edition)*, Academic Press, 2021. 247-259, ISBN 9780128198018.

103. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(5):159-71.
104. Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells.* 2019; 8(7):662.
105. Rousseau C, Bourbouloux E, Champion L, Fleury N, Bridji B, Chatal JF, et al. Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial 18 F-FDG PET/CT scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33:785-91.
106. Lee P, Ho KK, Fulham MJ. The importance of brown adipose tissue. *N Engl J Med.* 2009; 361:418-20.
107. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3611-15.
108. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lai J, Sinav A, Oral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity Res.* 2003; 11:5-16.
109. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(7):481-90.
110. Rodríguez A, Becerril S, Wenting Hernández-Pardos A, Frühbeck A. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle. *Curr Opin Pharmacol.* 2020; 52 (4):1-8.
111. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell.* 2014; 156(1-2):304-16.
112. Grove KL, Fried SK, Greenberg AS, Xiao XQ, Clegg DJ. A microarray analysis of sexual dimorphism of adipose tissues in high-fat-diet-induced obese mice. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34(6):989-1000.
113. Karastergiou K, Fried SK, Xie H, Lee MJ, Divoux A, Rosencrantz MA, et al. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1):362-71.
114. Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martínez-Estrada OM, Qing W, Lee M, et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(4):367-75.

115. Krueger KC, Costa MJ, Du H, Feldman BJ. Characterization of Cre recombinase activity for in vivo targeting of adipocyte precursor cells. *Stem Cell Reports*. 2014; 3(6):1147-58.
116. Sanchez-Gurmaches, J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nat. Commun*. 2014; 5:4099.
117. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab*. 2008; 7(5):410-20.
118. Shi H, Akunuru S, Bierman JC, Hodge KM, Mitchell MC, Foster MT, Seeley RJ, Reizes O. Diet-induced obese mice are leptin insufficient after weight reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(9):1702-9.
119. Hisra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*. 2003; 19:457-66.
120. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intra-abdominal adipose tissue in men. *Metabolism*. 1992; 41:1241-48.
121. Mitzutani T, Nishikawa Y, Adachi H, Enomoto T, Ikegami H, Kurachi H, et al. Identification of estrogen receptor in human adipose tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:950-54.
122. Pedersen SB, Hansen PS, Lund S, Andersen PH, Odgaard A, Richelsen B. Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26:259.
123. Bjorntrop P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities. *Obes Rev*. 2001; 2:73-86.
124. Imbeault P, Couillard C, Tremblay A, Després J-P, Mauriège P. Reduced alpha (2)-adrenergic sensitivity of subcutaneous abdominal adipocytes as a modulator of fasting and post-prandial triglyceride levels in men. *J Lipid Res*. 2000; 41:1367.
125. Krief S, Lönnqvist F, Raimbault S, Baude B, Van Spronsen A, Arner P, et al. Tissue distribution of b3-adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest*. 1993; 91:344-9.
126. Hellmer J, Marcus C, Sonnfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:15-20.
127. Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnegard M. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest* 1990; 86:1595-600.

128. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 402:113-9.
129. Canello R, Zulian A, Gentilini D, Maestrini S, Della Barba A, Invitti C et al. Molecular and morphologic characterization of superficial- and deep-subcutaneous adipose tissue subdivisions in human obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(12):2562-70.
130. Marinou K, Hodson L, Vasan SK, Fielding BA, Banerjee R, Brismar K et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men. *Diabetes Care.* 2014; 37(3):821-9.
131. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2015; 132(17):1639-47.
132. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21:697-738.
133. Freedland ES. Role of critical visceral adipose tissue threshold in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab.* 2004; 1:12.
134. Björntorp P. The android woman—a risky condition. *J Intern Med.* 1996; 239: 105-10.
135. Johannsen DL, Tchoukalova Y, Tam CS, Covington JD, Xie W, Schwarz JM, et al. Effect of 8 weeks of overfeeding on ectopic fat deposition and insulin sensitivity: testing the “adipose tissue expandability” hypothesis. *Diabetes Care.* 2014; 37(10):2789-97.
136. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(4):193-200.
137. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299(3):506-15.
138. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801:338-49.
139. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993; 44:121-31.
140. Blüher M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21:38-43.

141. Gonçalves N, Silva AF, Rodrigues PG, et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in “subclinical” obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310:655-66.
142. Ortega FJ, Fernández-Real JM. Inflammation in adipose tissue and fatty acid anabolism: when enough is enough! *Horm Metab Res*. 2013; 45:1009-19.
143. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002; 18(2):10-15.
144. Liberale L, Bonaventura A, Vecchie A, Matteo C, Dallegri F, Montecucco F, et al. The role of adipocytokines in coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19(2):10.
145. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265:621-36.
146. Lessard J, Tchernof A. Depot- and obesity-related differences in adipogenesis. *Clin Lipidol*. 2012; 7:587-96.
147. Lessard J, Laforest S, Pelletier M, Leboeuf M, Blackburn L, Tchernof A. Low abdominal subcutaneous preadipocyte adipogenesis is associated with visceral obesity, visceral adipocyte hypertrophy, and a dysmetabolic state. *Adipocyte*. 2014; 3:197-205.
148. Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, Jaiswal A, Oparil S. Visceral Adipose Tissue Accumulation and Residual Cardiovascular Risk. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(9):77.
149. Tchernof A, Bélanger C, Morisset AS, Richard C, Mailloux J, Laberge P, et al. Regional differences in adipose tissue metabolism in women: minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes*. 2006; 55(5):1353-60.
150. Kisselbal AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1989; 5:83-109.
151. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and the risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ*. 1984; 289:1257-61.
152. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA*. 1991; 266:1808-11.
153. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG, et al. Effect of family history, body-fat distribution and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 1992; 326:1323-9.



154. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjomtorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res.* 1989; 21:391-7.
155. Killinger DW, Perel E, Daniilescu D, Kharlip L, Lindsay WRN. Influence of adipose tissue distribution on the biological activity of androgens. *Ann N Y Acad Sci.* 1990; 595:199-211.
156. Hodson L, Banerjee R, Rial B, Arlt W, Adiels M, Boren J, et al. Menopausal status and abdominal obesity are significant determinants of hepatic lipid metabolism in women. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(10):e002258.
157. Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Caan BJ, Rohan TE, et al. Association of Normal-Weight Central Obesity With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(7):e197337.
158. Bea JW, Thomson CA, Wertheim BC, Nicholas JS, Ernst KC, Hu C, et al. Mortality According to Body Mass Index and Body Composition Among Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol.* 2015; 182(7):585-96.
159. Chen Z, Klimentidis YC, Bea JW, Ernst KC, Hu C, Jackson R, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, and Mortality in a Large Multiethnic Postmenopausal Cohort—Results from the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(9):1907-15.
160. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1):71-82.
161. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016; 353:i2156.
162. Thomson CA, Garcia DO, Wertheim BC, Hingle MD, Bea JW, Zaslavsky O, et al. Body shape, adiposity index, and mortality in postmenopausal women: Findings from the Women's Health Initiative. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(5):1061-9.
163. Barakat R, Oakley O, Kim H, Jin J, Ko CJ. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB Rep.* 2016; 49(9):488-96.
164. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 38(3):476-9.

165. Blankenstein MA, Szymczak J, Daroszewski J, Milewicz A, Thijssen JH. Estrogens in plasma and fatty tissue from breast cancer patients and women undergoing surgery for non-oncological reasons. *Gynecol Endocrinol.* 1992; 6(1):13-7.
166. Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, Blankenstein MA, Daroszewski J. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids.* 1998; 63(5-6):319-21.
167. Simpson ER, Clyne C, Speed C, Rubin G, Bulun S. Tissue-specific estrogen biosynthesis and metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949:58-67.
168. Bracht JR, Vieira-Potter VJ, De Souza Santos R, Öz OK, Palmer BF, Clegg DJ. The role of estrogens in the adipose tissue milieu. *Ann N Y Acad Sci.* 2020; 1461(1):127-43.
169. Sjostrom L, Smith U, Krotkiewski M, Bjorntorp P. Cellularity in different regions of adipose tissue in young men and women. *Metabolism.* 1972; 21:1143-53.
170. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase--possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:101-7.
171. Arner P, Lithell H, Wahrenberg H, Bronnegard M. Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res.* 1991; 32:423-9.
172. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstrom L, Bjorntorp P. Metabolism of mammary abdominal and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism.* 1986; 35:792-7.
173. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N, Lonroth P, Abrahamsson L, Smith U, et al. Fat cell metabolism in different regions in women. *J Clin Invest.* 1985; 75:1973-6.
174. Edens NK, Fried SK, Kral JG, Hirsch J, Leibel RL. In vitro lipid synthesis in human adipose tissue from three abdominal sites. *Am J Physiol.* 1993; 265:374-9.
175. Farnier C, Krief S, Blache M, Diot-Dupuy F, Mory G, Ferre P, et al. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27:1178-86.
176. Ostman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L. Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism.* 1979; 28:1198-1205.
177. Reynisdottir S, Dausats M, Thorne A, Langin D. Comparison of hormonesensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4162-6.

178. Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism*. 1989; 38:453-8.
179. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46:2347-55.
180. Murano I, Rutkowski JM, Wang QA, Cho YR, Scherer PE, Cinti S. Time course of histomorphological changes in adipose tissue upon acute lipotrophy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(8):723-31.
181. Blüher M, Bashan N, Shai I, Harman-Boehm I, Tarnowski T, Avinoach E, et al. Activated Ask1-MKK4-p38MAPK/JNK stress signaling pathway in human omental fat tissue may link macrophage infiltration to whole-body Insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7):2507-15.
182. Kovsan J, Blüher M, Tarnowski T, Klötting N, Kirshtein B, Madar L, et al. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:268-77.
183. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013; 93:359-404.
184. Michaud A, Tordjman J, Pelletier M, Liu Y, Laforest S, Noël S, et al. Relevance of omental pericellular adipose tissue collagen in the pathophysiology of human abdominal obesity and related cardiometabolic risk. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40:1823-31.
185. Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2240-7.
186. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; 52:301-13.
187. Michaud A, Drolet R, Noël S, Paris G, Tchernof A. Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women. *Metabolism*. 2012; 61:689-98.
188. Iacobellis G. Aging Effects on Epicardial Adipose Tissue. *Front Aging*. 2021; 2:1-5.

189. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(5):1443-50.
190. Wu FZ, Huang YL, Wang YC, Lin HS, Chen CS, Ju YJ, et al. Impact of location of epicardial adipose tissue, measured by coronary artery calcium-scoring computed tomography on obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013; 112(7):943-9.
191. Alam MS, Green R, Kemp R, Beanlands RS, Chow BJW. Epicardial adipose tissue thickness as a predictor of impaired microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2013; 92:35-42.
192. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med.* 1995; 27:435-8.
193. Björntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis.* 1990; 10(4):493-6.
194. Mauriege P, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M. Heterogeneous distribution of beta and alpha-2 adrenoceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: functional consequences. *Eur J Clin Invest.* 1987; 17(2):156-65.
195. Hellmér J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(1):15-20.
196. Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med.* 2001; 49:119-26.
197. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010; 59:105-9.
198. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Internl J of Mol Sciences.* 2019; 20(2):10-15.
199. Eston R, Reilly T (Eds). *Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual: test, procedures and data. Vol 1: Anthropometry.* Routledge Taylor&Francis Gropu London and New York 2001:17-87.
200. Delavier F. Women's strength training anatomy. *Human Kinetics.* 2002:5-10.

201. Mazess RB, Barden HS, Bissek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51(6):1106-12.
202. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(4):187-96.
203. Aldworth J, Patterson C, Jacobs E, Misra A, Snoufer EB, Piemonte L, et al (2017) International diabetes federation, 8th edn. *IDF Diabetes Atlas*, Brussels
204. Ashwell M. Waist to height ratio and the Ashwell1 shape chart could predict the health risks of obesity in adults and children in all ethnic groups. *Nutr Food Sci.* 2005; 35(5):359-64.
205. Junqueira Vasques AC, Matos Souza JR, Yamanaka A, Oliveira MS, Satake Novaes F, Pareja JC, et al. Sagittal abdominal diameter as a marker for epicardial adipose tissue in premenopausal women. *Metabolism.* 2013; 62(5):1032-6.
206. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hults DE, Silbert CK, Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr.* 1982; 36:172-7.
207. Sjöström L, Kvist H, Cederblad A, Tylén U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am J Physiol.* 1986; 250:736-45.
208. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes.* 1983; 7: 437-45.
209. Woldemariam MM, Evans KD, Butwin AN, Pargeon RL, Volz KR, Spees C. Measuring abdominal visceral fat thickness with sonography: a methods paper. *J Diagn Med Sonography.* 2018; 34(2):91-6.
210. Côté JA, Nazare JA, Nadeau M, Leboeuf M, Blackburn L, Després JP, et al. Computed tomography-measured adipose tissue attenuation and area both predict adipocyte size and cardiometabolic risk in women. *Adipocyte.* 2016; 5(1):35-42.
211. Pescatori LC, Savarino E, Mauri G, Silvestri E, Cariati M, Sardanelli F, et al. Quantification of visceral adipose tissue by computed tomography and magnetic resonance imaging: reproducibility and accuracy. *Radiol Bras.* 2019; 52(1):1-6.
212. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303:937-49.
213. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial fat in maintenance of cardiovascular health. *Houston Methodist J.* 2017; 13:20-4.

214. Gudović R. Srce: Gudović R, urednik. Anatomija grudnog koša: sistemska i topografska. Novi Sad: Ortomedics. 2003; 165.
215. Argan, O, Avci E, Yildirim T, Safak O. Epicardial adipose tissue is a predictor of ascending aortic dilatation in hypertensive patients, but not paracardial adipose tissue. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1):142.
216. Toemen L, Santos S, Roest A, Vernooij MW, Helbing WA, Gaillard R, et al. Pericardial adipose tissue, cardiac structures, and cardiovascular risk factors in school-age children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22(3):307-13.
217. Lavie CJ, Oktay AA, Pandey A. Pericardial fat and CVD: is all fat created equally? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10:1028-30.
218. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, Langefeld CD, Lenchik L, Wagenknecht LE, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol.* 2005; 40(2):97-101.
219. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1448-55.
220. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol.* 1978; 66:579-85.
221. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007; 153(6):907-17.
222. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014; 4(6):416-29.
223. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:1311-9.
224. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004; 13(6):313-6.
225. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38:879-87.
226. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108:2460-6.

227. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007; 8:253-61.
228. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22:450-7.
229. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009; 104(4):541-9.
230. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Salgado-Somoza A, Couso E, García-Caballero T, Sierra J, et al. Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP-1 expression. *Cytokine.* 2010; 51(2):207-12.
231. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Olioso D, Rossi A, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovasc Pathol.* 2011; 20(5):153-6.
232. Fainberg HP, Birtwistle M, Alagal R, Alhaddad A, Pope M, Davies G, et al. Transcriptional analysis of adipose tissue during development reveals depot-specific responsiveness to maternal dietary supplementation. *Sci Rep.* 2018; 8(1):9628.
233. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat.* 1972; 112:35-43.
234. Cinti S. Between brown and white: Novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med.* 2011; 43:104-15.
235. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Depot-specific overexpression of proinflammatory, redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial fat adjacent to severe stable coronary atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011; 9(6):433-9.
236. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res.* 2004; 146:279-89.
237. Levi-Montalcini R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann NY Acad Sci.* 1952; 55:330-43.
238. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006; 5:1-7.

239. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4620-7.
240. Fain JN, Sacks HS, Bahouth SW, Tichansky DS, Madan AM, Cheema PS. Human epicardial adipokine mRNAs: Comparisons with their expression in substernal, subcutaneous and omental fat. *Metabolism.* 2010; 59:1379-86.
241. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(2):268-74.
242. Karastergiou K, Evans I, Ogston N, Miheisi N, Nair D, Kaski JC, et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(7):1340-6.
243. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005; 29(6):251-5.
244. Iacobellis G, Tiziana di Gioia C, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial Adipose Tissue Adiponectin Expression Is Related to Intracoronary Adiponectin Levels. *Horm Metab Res.* 2009; 41:227-31.
245. Lopaschuk GD. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail Rev.* 2002; 7:149-59.
246. Lima-Martínez MM, Blandenier C, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: more than a simple fat deposit? *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:320-8.
247. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B.* 1989; 94:225-32.
248. Salami SS, Tucciarone M, Bess R, Kolluru A, Szpunar S, Rosman H, et al. Race and epicardial fat: the impact of anthropometric measurements, percent body fat and sex. *Ethn Dis.* 2013; 23(3):281-5.
249. Adams DB, Narayan O, Munnur RK, Cameron JD, Wong DT, Talman AH, et al. Ethnic differences in coronary plaque and epicardial fat volume quantified using computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33(2):241-9.



250. Moharram MA, Aitken-Buck HM, Reijers R, Hout IV, Williams MJ, Jones PP, et al. Correlation between epicardial adipose tissue and body mass index in New Zealand ethnic populations. *N Z Med J.* 2020; 133(1516):22-32.
251. El Khoudary SR, Shields KJ, Janssen I, Budoff MJ, Everson-Rose SA, Powell LH et al. Postmenopausal Women With Greater Pericardial Fat Have More Coronary Artery Calcification Than Premenopausal Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Cardiovascular Fat Ancillary Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(2):e004545.
252. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003; 19: 457-66.
253. Misso ML, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, Bell R, et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas.* 2005; 51(3):299-306.
254. Iozzo P. Myocardial, perivascular and epicardial fat. *Diabetes Care.* 2011; 34:371-9.
255. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci.* 2017; 13(4):864-74.
256. Iwayama T, Nitobe J, Watanabe T, Ishino M, Tamura H, Nishiyama S, et al. Role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease in non-obese patients. *J Cardiol.* 2014; 63(5):344-9.
257. Shioji K, Moriguchi A, Moriwaki S, Manabe K, Takeuchi Y, Uegaito T, et al. Hypoadiponectinemia implies the development of atherosclerosis in carotid and coronary arteries. *J Cardiol.* 2005; 46(3):105-12.
258. McLean DS, Stillman AE. Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker. *Clin Lipidol.* 2009; 4:55-62.
259. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105(9):1135-43.
260. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y, Kiguchi H, Shimada K. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. *Mod Pathol.* 1991; 4(4):424-31.
261. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol.* 1998; 185(1): 4-9. 105:1135-43.
262. Tanaka K, Sata M). Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Front Physio.* 2018; 9(3):2-7.

263. Han SH, Sakuma I, Shin EK, Koh KK. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 52(2):126-40.
264. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(6):1155-62.
265. Ito T, Suzuki Y, Ehara M, Matsuo H, Teramoto T, Terashima M, et al. Impact of epicardial fat volume on coronary artery disease in symptomatic patients with a zero calcium score. *Int J Cardiol*. 2013; 167(6):2852-8.
266. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006; 114(16):1761-91.
267. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1):150-4.
268. Blankstein R, Ferencik M. The vulnerable plaque: Can it be detected with Cardiac CT? *Atherosclerosis* 2010; 211:386-9.
269. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010; 209(2):573-8.
270. Kim TH, Yu SH, Choi SH, Yoon JW, Kang SM, Chun EJ, et al. Pericardial fat amount is an independent risk factor of coronary artery stenosis assessed by multidetector-row computed tomography: the Korean Atherosclerosis Study 2. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(5):1028-34.
271. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983; 50:127-34.
272. Wu FZ, Chou KJ, Huang YL, Wu MT. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Disord*. 2014; 14:62-72.

273. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010; 11:103-8.
274. Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(10):570-6.
275. Centurión OA, Battilana Dhoedt JA, Garcia Bello LB. The Association of Epicardial Fat Thickness to Cardiovascular Clinical Outcomes. *M J Cardiol*. 2016; 1(2):1-4.
276. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14:281-7.
277. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*. 2006; 144(7):517-24.
278. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(4):1784-9.
279. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, Recalde A, Sanna F, Herdman L, et al. Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR- $\gamma$ /Adiponectin Signalling. *Circ Res*. 2016; 118(5):842-55.
280. Laurikka A, Vuolteenaho K, Toikkanen V, Rinne T, Leppänen T, Tarkka M, et al. Adipocytokine resistin correlates with oxidative stress and myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46(4):729-36.
281. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 15(8):937-49.
282. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(10):784-8.
283. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(3):230-6.
284. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(17):1745-51.

285. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Sakamoto M, Taguchi H, et al. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J*. 2012; 76(12):2748-54.
286. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, Şahiner L, Kaya EB, et al. Association of epicardial and peri-atrial adiposity with the presence and severity of non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(3):649-57.
287. Stojanovska J, Kazerooni EA, Sinno M, Gross BH, Watcharotone K, Patel S, et al. Increased epicardial fat is independently associated with the presence and chronicity of atrial fibrillation and radiofrequency ablation outcome. *Eur Radiol*. 2015; 25(8):2298-309.
288. Kanazawa H, Yamabe H, Enomoto K, Koyama J, Morihisa K, Hoshiyama T, et al. Importance of pericardial fat in the formation of complex fractionated atrial electrogram region in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014; 174(3):557-64.
289. Greif M, von Ziegler F, Wakili R, Tittus J, Becker C, Helbig S, et al. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102(8):555-62.
290. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22(6):647-55.
291. Lin YK, Chen YC, Chen JH, Chen SA, Chen YJ. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2012; 107(5):293.
292. Zghaib T, Ipek EG, Zahid S, Balouch MA, Misra S, Ashikaga H, et al. Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: Electrophysiologic substrates for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016; 13(12):2333-9.
293. Tsao HM, Hu WC, Wu MH, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol*. 2011; 107(10):1498-503.
294. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(4):345-50.

295. Toczyłowski K, Gruca M, Baranowski M. Epicardial adipose tissue and its role in cardiac physiology and disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013; 67:584-93.
296. Bihan H, Heidar R, Beloeuvre A, Allard L, Ouedraogo E, Tatulashvili S, et al. Epicardial adipose tissue and severe Coronavirus Disease 19. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1):147.
297. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obes Silver Spring Md*. 2020; 28(7):1195-9.
298. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 22(369):1966.
299. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47(1):60-73.
300. Caër C, Rouault C, Le Roy T, Poitou C, Aron-Wisnewsky J, Torcivia A, et al. Immune cell-derived cytokines contribute to obesity-related inflammation, fibrogenesis and metabolic deregulation in human adipose tissue. *Sci Rep*. 2017; 7(1):3000.
301. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(7):341-2.
302. Malavazos AE, Goldberger JJ, Iacobellis G. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? *Eur Heart J*. 2020; 41(24):2333.
303. Grodecki K, Lin A, Razipour A, Cadet S, McElhinney PA, Chan C, et al. Epicardial adipose tissue is associated with extent of pneumonia and adverse outcomes in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020; 115:154436.
304. Deng M, Qi Y, Deng L, Wang H, Xu Y, Li Z, et al. Obesity as a potential predictor of disease severity in young COVID-19 patients: a retrospective study. *Obes Silver Spring Md*. 2020; 28(10):1815-25.
305. Zhao L. Obesity Accompanying COVID-19: The Role of Epicardial Fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8):1367.
306. Nakazato R, Shmilovich H, Tamarappoo BK, Cheng VY, Slomka PJ, Berman DS, et al. Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat

- measurement from noncontrast cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2011; 5(3):172-9.
307. Nerlekar N, Thakur U, Lin A, Samuel Koh JQ, Potter E, Liu D, et al. The Natural history of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation: A long-term prospective cohort follow-up study. *Sci Rep.* 2020;10:7109.
308. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018; 39(35):3322-30.
309. Gronemeyer SA, Steen RG, Kauffman WM, Reddick WE, Glass JO. Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI. *Magn Reson Imaging.* 2000; 18(7):815-8.
310. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2005; 21(4):455-62.
311. Du Bois D, Du Bois EF. "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known". *Archives of Internal Medicine.* 1916;17(6):863-71.
312. Carter JL, Heath BH. *Somatotyping: development and applications.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
313. Sun Z. Coronary CT angiography with prospective ECG-triggering: an effective alternative to invasive coronary angiography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2(1):28-37.
314. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Köhl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(4):870-8.
315. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transeptal arrhythmia ablation. *Eur J Radiol.* 2006; 57(3):417-22.
316. Zlokolica V, Krstanović L, Velicki L, Popović B, Janev M, Obradović R, et al. Semiautomatic epicardial fat segmentation based on fuzzy c-means clustering and geometric ellipse fitting. *J Healthc Eng.* 2017;2017:5817970.
317. Radiology Key (homepage on the Internet). Step-by-Step Analysis of Cardiac Chambers in CT (updated 2021 December 20; cited 2021 December 23). Available from <https://radiologykey.com/step-by-step-analysis-of-cardiac-chambers-in-ct/>

318. Kumar P, Bhatia M. Coronary Artery Disease Reporting and Data System: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Imaging*. 2022; 30(1):1-24.
319. Guglielmi V, Sbraccia P. Epicardial adipose tissue: at the heart of the obesity complications. *Acta Diabetol*. 2017; 54(9):805-12.
320. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(10):772-83.
321. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013; 9(2):191-200.
322. Guglielmi V, D'Adamo M, Bellia A, Ciotto RT, Federici M, Lauro D, et al. Iron status in obesity: An independent association with metabolic parameters and effect of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(6):541-7.
323. Marucci A, Menzaghi C, Copetti M, Vinciguerra F, Baratta R, Salvemini L, et al. Strong evidence of sexual dimorphic effect of adiposity excess on insulin sensitivity. *Acta Diabetol*. 2015; 52(5):991-8.
324. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(19):1877-86.
325. Lombardi F, Gullotta F, Columbaro M, Filareto A, D'Adamo M, Vielle A, et al. Compound heterozygosity for mutations in LMNA in a patient with a myopathic and lipodystrophic mandibuloacral dysplasia type A phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4467-71.
326. Guglielmi V, D'Adamo M, D'Apice MR, Bellia A, Lauro D, Federici M, et al. Elbow deformities in a patient with mandibuloacral dysplasia type A. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(11):2711-3.
327. Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30(6):459-64.
328. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11):5163-8.
329. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol*. 2008; 128(3):424-6.

330. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. 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; 70(6):876-82.
331. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016; 109(4):502-9.
332. Guglielmi V, Maresca L, Lanzillo C, Marinoni GM, D'Adamo M, Di Roma M, et al. Relationship between Regional Fat Distribution and Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158892.
333. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014; 37(4):1337-53.
334. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; 96:939-49.
335. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes*. 1990; 14:1013-22.
336. von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res*. 2012; 110:1628-45.
337. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, Rucker-Martin C, Dilanian G, Fradet M, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114(5):771-80.
338. Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2007; 75:690-701.
339. Mach L, Bedanova H, Soucek M, Karpisek M, Konecny T, Nemecek P, et al. Impact of cardiopulmonary bypass surgery on cytokines in epicardial adipose tissue: comparison with subcutaneous fat. *Perfusion*. 2017; 32(4):279-84.
340. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2011; 52(3):139-42.
341. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ, Goel A, Kumar V, Kumar A, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2016; 8(5):410-9.



342. Bo X, Ma L, Fan J, Jiang Z, Zhou Y, Zhang L, et al. Epicardial fat volume is correlated with coronary lesion and its severity. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(3):4328-34.
343. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, et al. Epicardial adipose tissue thickness correlates with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in stable patients with chest pain. *PLoS One*. 2014; 9(10):e110005.
344. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 220(1):223-30.
345. Okada K, Ohshima S, Isobe S, Harada K, Hirashiki A, Funahashi H, et al. Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15(5):384-90.
346. Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, Seely EW, Hopkins PN, Williams GH, et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4472-5.
347. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015; 132(22):2134-45.
348. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012; 59(5):1069-78.
349. Iacobellis G, Petramala L, Marinelli C, Calvieri C, Zinamosca L, Concistrè A, et al. Epicardial Fat Thickness and Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2016; 48(4):238-41.
350. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005; 365(9473):1817-20.
351. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*. 2013; 169(3):166-76.
352. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. 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*. 2008; 197(2):896-903.
353. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, Pelloux V, Gariboldi V, Leprince P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res*. 2015; 108(1):62-73.
354. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(2):115-30.
355. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(9):2223-34.
356. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009; 30(7):850-6.
357. Bettencourt N, Toshke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol*. 2012; 158(1):26-32.
358. Strissel KJ, Denis GV, Nikolajczyk BS. Immune regulators of inflammation in obesity-associated type 2 diabetes and coronary artery disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21(5):330-8.
359. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl UC, et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(5):781-6.
360. McKenney ML, Schultz KA, Boyd JH, Byrd JP, Alloosh M, Teague SD, et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9:2.
361. Sinha SK, Thakur R, Jha MJ, Goel A, Kumar V, Kumar A, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness and Its Association With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Clinical Setting: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2016; 8(5):410-9.
362. Hirata Y, Yamada H, Kusunose K, Iwase T, Nishio S, Hayashi S, et al. Clinical Utility of Measuring Epicardial Adipose Tissue Thickness with Echocardiography Using a

- High-Frequency Linear Probe in Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(10):1240-6.
363. La Grutta L, Toia P, Farruggia A, Albano D, Grassedonio E, Palmeri A, et al. Quantification of epicardial adipose tissue in coronary calcium score and CT coronary angiography image data sets: comparison of attenuation values, thickness and volumes. *Br J Radiol.* 2016; 89(1062):20150773.
364. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2008; 102:767-71.
365. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2011; 34(3):166-71.
366. Spearman JV, Meinel FG, Schoepf UJ, Apfaltrer P, Silverman JR, Krazinski AW, et al. Automated quantification of epicardial adipose tissue using CT angiography: evaluation of a prototype software. *Eur Radiol.* 2014; 24:519-26.
367. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation.* 2020; 141(19):1541-53.
368. Mayor S. Shorter adult height is linked to raised risk of coronary artery disease, study shows. *BMJ.* 2015; 350:h1875.
369. Picard FA, Gueret P, Laissy JP, Champagne S, Leclercq F, Carrié D, et al. Epicardial adipose tissue thickness correlates with the presence and severity of angiographic coronary artery disease in stable patients with chest pain. *PLoS One.* 2014; 9(10):e110005.
370. Taha DA, El Shafey RAA., Hamesa MF. Relationship between epicardial fat volume measured by multi-detector computed tomography and coronary artery disease. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2021; 52:235.
371. Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM, Selcoki Y, Atar IA, Bozkurt A, et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69(6):388-92.

372. Forsen T, Eriksson J, Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, Tuomilehto J. Short stature and coronary heart disease: a 35-year follow-up of the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *J Intern Med.* 2000; 248(4):326-32.
373. Paajanen TA, Oksala NKJ, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010; 31(14):1802-9.
374. Karelis AD. Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6:456-7.
375. Srdić B, Stokić E, Tomić-Naglić D, Karaba-Jakovljević D. Antropometrijske odlike metabolički zdravih žena sa prekomernom telesnom masom i gojaznošću. *Glasnik Antropološkog društva Srbije.* 2011; 46:41-7.
376. Wang S, Wang Z, Chen C, Zhu L, Gu S, Qin L, et al. Contribution of epicardial and abdominopelvic visceral adipose tissues in Chinese adults with impaired glucose regulation and diabetes. *Acta Diabetol.* 2019; 56(9):1061-71.
377. Fernández Muñoz MJ, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, Vázquez Martínez AL, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014; 67(6):436-41.
378. Šram M, Vrselja Z, Lekšan I, Ćurić G, Selthofer-Relatić K, Radić R. Epicardial Adipose Tissue Is Nonlinearly Related to Anthropometric Measures and Subcutaneous Adipose Tissue. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:456293.
379. Chetty R, Vivek G, Naha K, Nayak K, Goyal A, Dias LS. Correlation of epicardial fat and anthropometric measurements in Asian-Indians: A community based study. *Avicenna J Med.* 2012; 2(4):89-93.
380. Frank AP, de Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. *J Lipid Res.* 2018; 10:86975.
381. Siervo M, Lara J, Celis-Morales C, Vacca M, Oggioni C, Battezzati A, et al. Age-related changes in basal substrate oxidation and visceral adiposity and their association with metabolic syndrome. *Eur J Nutr.* 2016; 55:1755-67.
382. Tchernof A, Brochu D, Maltais-Payette I, Mansour MF, Marchand GB, Carreau AM, et al. Androgens and the regulation of adiposity and body fat distribution in humans. *Compr Physiol.* 2018; 8:1253-90.

383. Seidell JC, Pérusse L, Després J-P, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:315-21.
384. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol.* 2018; 125:1881-7.
385. Schwartz RS, Shuman WP, Bradbury VL, Cain KC, Fellingham GW, Beard JC, et al. Body fat distribution in healthy young and older men. *J Gerontol.* 1990; 45:181-5.
386. Tchkonina T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrbale H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell.* 2010; 9:667-84.
387. Caso G, McNurlan MA, Mileva I, Zemlyak A, Mynarcik DC, Gelato MC. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism.* 2013; 62:337-40.
388. Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, Chan G, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 280:1772-80.
389. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11:85-97.
390. Fei J, Cook C, Blough E, Santanam N. Age and Sex Mediated Changes in Epicardial Fat Adipokines. *Atherosclerosis.* 2010; 212:488-94.
391. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125(1):2-220.
392. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(2):191-212.
393. Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, Hennig B. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(1):119-25.
394. Delaney JA, Daskalopoulou SS, Brophy JM, Steele RJ, Opatrny L, Suissa S. Lifestyle variables and the risk of myocardial infarction in the general practice research database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007; 7:38.
395. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2002; 162:273-9.

396. Préfontaine D, Morin A, Jumarie C, Porter A. In vitro bioactivity of combustion products from 12 tobacco Mediators of Inflammation 7 constituents. *Food Chem Toxicol.* 2006; 44(5):724-38.
397. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011; 2015(2):281-3.
398. Egleton RD, Brown KC, Dasgupta P. Angiogenic activity of nicotinic acetylcholine receptors: implications in tobacco-related vascular diseases. *Pharmacol Ther.* 2009; 121(2):205-23.
399. Heesch C, Weis M, Cooke JP. Nicotine promotes arteriogenesis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(3):489-96.
400. Li H, Srinivasan SR, Chen W, Xu JH, Li S, Berenson GS. Vascular abnormalities in asymptomatic, healthy young adult smokers without other major cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 2005; 18(3):319-24.
401. Zhou MS, Chadipiralla K, Mendez AJ, Jaimes EA, Silverstein RL, Webster K, et al. Nicotine potentiates proatherogenic effects of oxLDL by stimulating and upregulating macrophage CD36 signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(4):563-74.
402. Lau PP, Li L, Merched AJ, Zhang AL, Ko KW, Chan L. Nicotine induces proinflammatory responses in macrophages and the aorta leading to acceleration of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor(-/-) mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26(1):143-9.
403. Cucina A, Sapienza P, Corvino V, Borrelli V, Randone B, Santoro-D'Angelo L, et al. Nicotine induces platelet-derived growth factor release and cytoskeletal alteration in aortic smooth muscle cells. *Surgery.* 2000; 127(1):72-8.
404. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10(4):219-30.
405. Mach L, Bedanova H, Soucek M, Karpisek M, Nemecek P, Orban M. Tobacco smoking and cytokine levels in human epicardial adipose tissue: Impact of smoking cessation. *Atherosclerosis.* 2016; 255:37-42.
406. Monti M, Monti A, Murdolo G, Di Renzi P, Pirro MR, Borgognoni F, et al. Correlation between epicardial fat and cigarette smoking: CT imaging in patients with metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J.* 2014; 48(5):317-22.
407. Kema VH, Mojerla NR, Khan I, Mandal P. Effect of alcohol on adipose tissue: a review on ethanol mediated adipose tissue injury. *Adipocyte.* 2015; 4(4):225-31.

408. Parker R, Kim SJ, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1):50-9.
409. Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation*. 1981; 64(3):27-31.
410. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2006; 37:13-9.
411. Brügger-Andersen T, Pönitz V, Snapinn S, Dickstein K. Moderate alcohol consumption is associated with reduced long-term cardiovascular risk in patients following a complicated acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009; 133(2):229-32.
412. Mukamal KJ, Mackey RH, Kuller LH, Tracy RP, Kronmal RA, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and lipoprotein subclasses in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7):2559e66.
413. Perissinotto E, Buja A, Maggi S, Enzi G, Manzato E, Scafato E, et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk factors in older lifelong wine drinkers: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(9):647-55.
414. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999; 319(7224):1523-8.
415. Kohsaka S, Jinb Z, Rundek T, Hommaa S, Saccod RL, Di Tullio MR. Alcohol consumption and atherosclerotic burden in the proximal thoracic aorta. *Atherosclerosis*. 2011; 219:794-8.
416. Chagas P, Mazocco L, Piccoli JDCE, Ardenghi TM, Badimon L, Caramori PRA, et al. Association of alcohol consumption with coronary artery disease severity. *Clin Nutr*. 2017; 36:1036-9.
417. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation?: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*. 1998; 29:900-7.
418. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol*. 2009; 106(1):5-11.
419. Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(11):760-6.

- 
420. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu PT, Ryong Chung H, Vallurupalli S, Lakshminarayanan B, et al. Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(8):2695-701.
421. Fu CP, Sheu WH, Lee IT, Tsai IC, Lee WJ, Liang KW, et al. Effects of weight loss on epicardial adipose tissue thickness and its relationship between serum soluble CD40 ligand levels in obese men. *Clin Chim Acta*. 2013; 421:98-103.
422. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(7):1693-7.
423. Kokkinos A, Alexiadou K, Liaskos C, Argyrakopoulou G, Balla I, Tentolouris N, et al. Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg*. 2013; 23(1):31-8.
424. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004; 291(18):2204-11.
425. Jermendy AL, Kolossvary M, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, et al. Assessing genetic and environmental influences on epicardial and abdominal adipose tissue quantities: a classical twin study. *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42(2):163-8.
426. Granér M, Seppälä-Lindroos A, Rissanen A, Hakkarainen A, Lundbom N, Kaprio J, et al. Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Cardiol*. 2012; 109(9):1295-302.



## 8. План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
„Повезаност показатеља запремине и дистрибуције епикардијалног масног ткива са антропометријским показатељима масе и дистрибуције укупног масног ткива у односу на степен ухрањености, менструални статус и ризик од коронарне болести код жена“
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Медицински факултет Универзитета у Новом Саду б) Институт за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Докторске академске студије – Клиничка истраживања, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду
<b>1. Опис података</b>
<p>1.1 Врста студије</p> <p>Ова докторска дисертација представља проспективну студију пресека која је спроведена на Клиници за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици у периоду од јула 2018. године до марта 2020. године. У истраживању су учествовале пунолетне женске особе које су од стране кардиолога биле упућене на снимање коронарних крвних судова компјутеризованом томографијом (СТ коронарографија). Све испитанице су добровољно пристале да учествују у истраживању и задовољиле унапред утврђене критеријуме за укључивање у студију. Од испитаница су пре самог снимања узети анамнестички подаци, а потом су биле подвргнуте антропометријским мерењима и анализи телесне композиције. Снимци СТ коронарографије коришћени су за израчунавање калцијумског индекса (КС), запремине епикардијалног масног ткива (ЕМТ), као и за мерење његове дебљине. Обрада података урађена је на Заводу за анатомију Медицинског факултета у Новом Саду. Циљ истраживања био је анализа масе и дистрибуције укупног масног ткива, запремине и дистрибуције ЕМТ у односу на степен ухрањености, менструални статус и ризик од развоја коронарне болести код жена.</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <b>квантитативни</b> б) <b>квалитативни</b></p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови б) <b>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</b> в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту _____ ђ) <b>снимци, фотографије: DICOM, JPG</b> е) <b>текст, навести врсту: оригинални чланци, уџбеници, тј. сва наведена литература</b> ж) мапа, навести врсту _____ з) остало: описати</p> <p>1.3 Формат података, употребљене скале, количина података</p> <p>1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:</p> <p>а) <b>Excel фајл, датотека .xlsx</b></p>

- b) *SPSS* фајл, датотека .sav
- c) *PDF* фајл, датотека .pdf
- d) Текст фајл, датотека .docx
- e) *JPG* фајл, датотека .jpg
- f) Остало, датотека *DICOM*

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли: велики број варијабли
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 221 испитаница, 221 преглед компјутеризоване томографије

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је \_\_\_\_\_
- б) варијабле које се више пута мере односе се на \_\_\_\_\_
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

- a) **Да**
- б) **Не**

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- a) експеримент, навести тип
- б) **корелационо истраживање**, навести тип - **трансверзално корелационо истраживање**
- ц) анализа текста, навести тип \_\_\_\_\_
- д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

2.1.2 *Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

*GPM антропометар (Sieber&Hegner, Zürich, Switzerland), Holtain флексибилна мерна трака (Holtain Ltd, Croswell, UK), Holtain Kahn абдоминални калипер (Holtain Ltd, Crymch, UK), Holtain Bicondylar Vernier калипер (Holtain Ltd, Croswell, UK), апарат Omron BF-511 (Omron Matsusaka Co, Ltd, Matsusaka, Japan) за мерење биоелектричне импеданције, Siemens SOMATOM Dual Source 256 - slice scanner*

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- a) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_

- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не  
 в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
- 

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Сви анамнестички и антропометријски подаци су прикупљени кроз директну, индивидуалну сарадњу аутора дисертације са пацијентима, док је снимање пацијената, анализа прегледа и креирање софтвера надзирано од стране аутора лично.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу спроведена је применом одговарајућих статистичких тестова и поређењем добијених података са литературним.

### 3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) **Да (са сваком појединачном публикацијом)**

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---



---

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен?

---

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---



---

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

---



---

## 3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? неограничено3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача?

**Да (након дозволе аутора)** Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

**Да** Не

Образложити

## 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

## 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности

([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етички одбор Института за кардиоваскуларне болести Војводине, 14.6.2018. године

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да** Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) **Подаци су анонимизирани**
- ц) Остало, навести шта

## 5. Доступност података

## 5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**б) *доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области*ц) *затворени*

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

---

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално. Дозвољава се умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Зорка Дрвенција, [zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs](mailto:zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs)

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Зорка Дрвенција, [zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs](mailto:zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs)

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Зорка Дрвенција, [zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs](mailto:zorka.drvenzija@mf.uns.ac.rs)