

Epikardijalno masno tkivo i koronarna bolest srca

Epicardial Fat Tissue and Coronary Artery Disease

MIROSLAV ŠRAM¹, DAMIR MIHIĆ¹, DAVOR ZEC¹, MLADEN UGLJAREVIĆ²

¹Odjel za intenzivno liječenje internističkih bolesnika, Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Osijek, Ul. Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

²Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica Vukovar, Bolnička 5, 32000 Vukovar

SAŽETAK Epikardijalno masno tkivo (EMT) ekstraabdominalno je visceralno masno tkivo smješteno između miokarda i visceralnog lista perikarda s kojima je embriološki, anatomski i funkcionalno povezano. Debljina epikardijalnoga masnog tkiva danas je prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik koronarne bolesti srca (KBS), o čemu svjedoči sve veći broj kliničkih studija. Povećani volumen epikardijalnoga masnog tkiva povezan je s kroničnom upalom i povećanim lučenjem proupalnih citokina koji pogoduju i promoviraju proces aterogeneze. Standardiziranim postupkom ultrazvučnog mjerenja debljine epikardijalnoga masnog tkiva lateralnog zida desnog ventrikula može se s velikom sigurnošću predvidjeti postojanje KBS-a, a uz pomoć kompjutorizirane tomografije ili magnetske rezonancije predvidjeti i rizik od mogućega koronarnog događaja. Povezanost debljine i upale epikardijalnoga masnog tkiva s KBS-om nameće ideju o potencijalnim terapijskim intervencijama radi usporavanja procesa aterogeneze.

KLJUČNE RIJEČI: epikardijalno masno tkivo, pretilost, kardiovaskularni rizik, koronarna bolest srca

SUMMARY Epicardial fat tissue is extraabdominal visceral fat tissue located between the myocardial muscle and the visceral pericard and connected to it embryonally and functionally. A large number of clinical studies support the claim that the epicardial adipose tissue thickness is an independent risk factor for coronary disease. The enlarged volume of the epicardial fat tissue is connected to chronic inflammation and strong production of anti-inflammatory cytokines which entice the atherogenesis. Coronary disease can be predicted by standard measurement of the epicardial fat thickness of the right ventricle lateral wall. Thus it is possible to predict the risk of a coronary incident by conducting a CT or MR scan. The correlation between epicardial fat thickness and inflammation of the fat tissue suggests the possibility of potential therapeutical interventions with the aim to delay atherogenesis.

KEY WORDS: epicardial fat tissue, coronary disease, adiposity, cardiovascular risk



Pretilost

Pretilost je stanje prekomjerne tjelesne težine, odnosno prevelike akumulacije masnog tkiva. U svijetu se prevalencija pretilosti naglo povećava, a trenutačno se procjenjuje da je oko 20% svjetske populacije pretilo (1). Velika prevalencija pretilosti veoma je važna s obzirom na to da je ona povezana s razvojem povišenoga krvnog tlaka, hiperlipidemije, šećerne bolesti tipa 2 te koronarne bolesti srca (KBS). Prema *World Health Reportu*, gotovo 60% slučajeva šećerne bolesti i 20% ishemijskih bolesti srca povezano je s povišenim indeksom tjelesne mase. Problem rastućeg broja oboljelih od šećerne bolesti i KBS-a posebno je izražen u državama srednje i istočne Europe, a u to područje pripada i Hrvatska. Masno tkivo nakuplja se u potkožju i oko pojedinih organa. Potkožno masno tkivo uglavnom je smješteno u područjima ekstremiteta, pretežno u glutealnoj regiji, a visceralno masno tkivo nalazi se nakupljeno oko pojedinih organa. Ono može biti smješteno abdominalno (intra-

peritonealno i retroperitonealno) te ekstraabdominalno, pretežno u obliku depozita u torakalnoj šupljini. Do prije dvadesetak godina masno se tkivo smatralo samo jednom od vrsta rahloga vezivnog tkiva, koje ima ulogu veziva, izolatora te skladišta energije, no otkrićem adipokina leptina (adipokini – citokini koje luči masno tkivo) otkrivena je i endokrina uloga masnog tkiva. Leptin ili hormon sitosti zadužen je za regulaciju količine pohranjenoga masnog tkiva, dok su drugi adipokini, poput adiponektina, visfatina i kemerina, uključeni u modulaciju endotelne funkcije, regulaciju imunskog odgovora te aktivaciju upalnih stanica. Genskim analizama utvrđeno je da masno tkivo, osobito visceralno masno tkivo, eksprimira mnogobrojne proteine, a više od 30% ekspimiranih gena jesu sekretorni proteini (2). Pretilost, odnosno prekomjerna ukupna količina masnog tkiva, povezana je s metaboličkim sindromom i KBS-om (3 – 5). Osim ukupne količine masnog tkiva veoma je važna i njegova distribucija. U osoba s predominantnim

potkožnim masnim tkivom uočena je znatno slabija povezanost s odrednicama metaboličkog sindroma i KBS-om; za razliku od osoba s predominantnim visceralnim masnim tkivom koje imaju znatno veći rizik od nastanka navedenih poremećaja.

Kardiovaskularni rizik i epikardijalno masno tkivo

Epidemiološke studije pokazale su da sama pretilost ne objašnjava potpuno povećani kardiometabolički rizik. Prostorna distribucija masnog tkiva veoma je važna za razvoj određenih patoloških stanja (6, 7) pa je tako povećana količina visceralnoga masnog tkiva jasno povezana s aterosogenim profilom (inzulinska rezistencija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, niski HDL, visoki LDL te ekspresija upalnih medijatora). Određeni broj studija pokazuje da kardiovaskularni rizici proizlaze ponajprije iz povećanog volumena visceralnoga masnog tkiva, no neosporan je i učinak epikardijalnoga masnog tkiva (lokalnog depozita oko koronarnih arterija) na razvoj vaskularnih kalcifikata i ateroskleroze (8, 9). Velike studije, kao što su *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* i *Framingham Heart Study*, prepoznale su volumen epikardijalnoga masnog tkiva (EMT) kao nezavisni rizični čimbenik KBS-a (10, 11). Povećani volumen epikardijalnoga masnog tkiva povezan je s važnim koronarnim događajem u roku od četiri godine (12), a u jednoj su velikoj studiji pacijenti s većom količinom epikardijalnoga masnog tkiva imali pet puta veći rizik od smrtnog ishoda zbog koronarnog događaja, odnosno nefatalne ishemije miokarda (11). Studije također pokazuju da mjerenje EMT-a može pomoći u procjeni kardiometaboličkog rizika, no za prediktivne mogućnosti volumena (debljine) epikardijalnoga masnog tkiva potrebne su prospektivne studije. Trenutačno ne postoje izravni dokazi o uzročnosti, no epikardijalno masno tkivo sigurno ima lokalni odnosno parakrini učinak na miokard i koronarnu cirkulaciju s obzirom na to da ono proizvodi proupalne citokine, čije razine nisu sistemski povišene (13).

Anatomija i embriologija epikardijalnoga masnog tkiva

Epikardijalno masno tkivo (EMT) dio je ekstraabdominalnoga visceralnoga masnog tkiva te ga je potrebno razlikovati od parakardijalnoga masnog tkiva. EMT nastaje od mezoderma povezanog s probavnim traktom, a parakardijalno masno tkivo nastaje iz primitivnih torakalnih mezenhimskih stanica (14). Nalazi se između miokarda i visceralnog lista perikarda te dijeli mikrocirkulaciju s miokardom (15). Manja količina EMT-a seže od epikardijalne površine u miokardu te prati adventiciju ogranaka koronarnih arterija (14). Parakardijalno masno tkivo nalazi se na vanjskoj površini parijetalnog perikarda te se još naziva medijastinalno

ili torakalno masno tkivo (15). EMT opskrbljuju grane koronarnih arterija, a parakardijalno masno tkivo opskrbljuju perikardofrenične arterije (16).

Specifičnosti metabolizma epikardijalnoga masnog tkiva te njegova protektivna funkcija

Za razliku od ostaloga visceralnog masnog tkiva EMT ima veći kapacitet za oslobađanje i spremanje slobodnih masnih kiselina te troši manje količine glukoze u svojem metabolizmu (17). EMT pokazuje smanjenu ekspresiju enzima uključenih u metabolizam glukoze od potkožnoga masnog tkiva (18). Izraženiji metabolizam masti veoma je važan za miokard s obzirom na to da slobodne masne kiseline, koje kolaju koronarnim arterijama, podmiruju oko 70% metaboličkih potreba miokarda (19). Također, ovdje je regulacija zapreme slobodnih masnih kiselina veoma važna jer one mogu utjecati na generaciju i propagaciju kontraktinog ciklusa srca te dovesti do ventrikularnih aritmija i promjena u repolarizaciji (20). S obzirom na anatomsku blizinu i zajedničku mikrocirkulaciju, EMT može modulirati rad miokarda i koronarnih arterija putem adipokina (citokini iz masnog tkiva) (17). Masno tkivo luči mnogobrojne adipokine poput adiponektina, leptina, omentina, dušikova oksida i prostaciklina, a oni imaju protektivni učinak na vaskularne strukture, odnosno potiču vazodilataciju i sprječavaju vazokonstrukciju (tablica 1.).

TABLICA 1. Vazoaktivni adipokini koje ekspirira epikardijalno masno tkivo

ADIPOKINI	UČINAK
Adiponektin	Povećava sintezu NO
	Smanjuje ekspresiju endotelnih adhezijskih molekula
	Blokira sintezu TNF- α
	Blokira sintezu IL-6
	Smanjuje hipertrofiju srčanih mišićnih stanica
	Sprječava pjenušavu transformaciju
Leptin	Sprječava proliferaciju glatkomišićnih stanica
Dušikov oksid	Dilatacija otpornih arterija ovisna o endotelu
Prostaciklin	Dilatacija otpornih arterija ovisna o endotelu
PVATRF*	Sprječava acetilkolinску vazokonstrukciju
	Dilatacija putem kalijevih kanala neovisna o endotelu

*PVATRF – *perivascular adipose tissue derived relaxing factor*

Od drugih protektivnih učinaka pretpostavlja se da epikardijalno masno tkivo stišava tenzijske i torzijske sile, koje nastaju arterijskim pulsom u koronarnim arterijama (21). Također, smatra se da u slučajevima gdje postoji stenoza lumena koronarnih arterija do 40%, EMT omogućuje njihovo širenje (22). EMT eksprimira i znatne količine termogenina, proteina u mitohondrijima koji je zadužen za termogenezu. Stvaranjem topline EMT može služiti miokardu kao zaštita od hipotermije.

Epikardijalno masno tkivo u bolesnika s koronarnom bolesti srca

U pacijenata koji boluju od KBS-a dokazano je postojanje veće količine upalnih stanica (makrofaga, limfocita i mastocita) u epikardijalnome masnom tkivu za razliku od potkožnoga masnog tkiva (13). Pretilost, odnosno povećani volumen EMT-a dovodi do smanjene ekspresije citokina, koji djeluju povoljno na vaskulaturu i sprječavaju infiltraciju upalnih stanica pa dolazi do povećane ekspresije upalnih citokina. Aterogeni upalni procesi vjerojatno su posljedica aktivacije upalnog puta, posredovanog transkripcijskim faktorom NfKappaB (23). Povećani EMT, koji je povezan s KBS-om, luči mnogobrojne citokine poput aktivina A, angiotenzina II, kemerina, interleukina 6, makrofagnog kemoatraktanta, rezistina, faktora tumorske nekroze te vaskularnog endotelnog proliferacijskog čimbenika. Navedeni regulatori imaju za posljedicu smanjenje proizvodnje dušikova oksida, lokalno povećanje proizvodnje reaktivnih kisikovih spojeva, proliferaciju glatkomišićnih stanica, povećanje vaskularnog tonusa preko mehanizama posredovanih kalcijem, povećanu ekspresiju endotelnih adhezijskih molekula itd. (24). Također, za razliku od potkožnoga, EMT uz povećane količine reaktivnih kisikovih spojeva ima i manje količine katalaza koje štite od oksidativnog stresa (25). Citokini i adipokini, koje luči EMT, vjerojatno difundiraju iz intersticija preko stijenke koronarnih arterija u lumen, odnosno putem *vasa vasorum* mogu utjecati na endotelne i glatkomišićne stanice.

Patofiziološki mehanizmi upale masnog tkiva

EMT se sastoji od adipocita, preadipocita, endotelnih stanica, glatkih mišićnih stanica, neurona te imunih stanica, koji su smješteni u prostornu mrežu ekstracelularnih proteina. Masno tkivo ima sposobnost brzog i dinamičnog odgovora na povećani ili smanjeni kalorijski unos zahvaljujući adipocitima koji prolaze kroz procese hipertrofije i hiperplazije te tako mogu održavati energetske homeostazu organizma. Proces izmjene masnog tkiva naziva se remodeliranje masnog tkiva, a ono se karakteristično događa u pretilosti. Remodeliranje masnog tkiva obilježavaju specifični procesi kao što su: infiltracija upalnim stanicama koje dovode do

razvoja upale, razmjerno neprimjerena angiogeneza te povećano odlaganje proteina ekstracelularnog matriksa koji se aktivno remodelira kako bi omogućio širenje masnog tkiva (26). Remodeliranje masti posljedica je kronične upale niskog intenziteta koja nastaje kada se u procesu akutne upale ne aktivira njezin terminacijski program (27). Smatra se da je razvoj kronične upale niskog intenziteta masnog tkiva izravno povezan s nastankom odrednica metaboličkog sindroma i mogući je uzročnik odnosno modulator koronarne bolesti. Važan patofiziološki korak u remodeliranju masnog tkiva jest infiltracija upalnim stanicama, prije svega makrofagima (28), koji reguliraju proces upale i remodeliranja, a što u konačnici rezultira razvojem inzulinske rezistencije. Upravo je uloga makrofaga važna u upravljanju upalnim procesom i remodeliranju masnog tkiva (29). Velik broj dokaza upućuje i na činjenicu da ekstracelularni matriks ne čini samo mehaničku potporu masnim stanicama nego i aktivno utječe na stanične interakcije, diferencijaciju i migraciju stanica. Razvoj upale i fibroze masnog tkiva dva su biološka procesa koja mogu objasniti posljedice pretilosti (30). Zdravo povećanje masnog tkiva praćeno je uključivanjem adipocitnih prekursora stanica, koje se potom pretvaraju u adipocite, regrutiranjem stromalnih stanica, dostatnom vaskularizacijom, minimalnim odlaganjem ekstracelularnih proteina te minimalnom upalom. Fiziološki odgovor na povećanu razinu slobodnih masnih kiselina, odnosno mobilizaciju zaliha triglicerida, koja se događa tijekom razdoblja nedostatnoga kalorijskog unosa, čini kratkotrajni ulazak monocita iz krvi u masno tkivo. U fiziološkim uvjetima monociti (makrofagi) naseljeni u masnom tkivu nakon određenog vremena potpuno napuštaju tkivo, dok u pretilih osoba ulazak monocita u masno tkivo nije popraćen njihovim izlaskom (31). Tijekom povećanja masnog tkiva dolazi do izmjene repertoara adipokina koji se izlučuju. Povećanje masnog tkiva i hipertrofija adipocita dovode do nekroze adipocita (31). Nekrotički val adipocita povezan je s prisutnošću proupalnih M1-makrofaga (32). Povećanje masnog tkiva dovodi do hipoksije, smrti adipocita, povećanog izlučivanja kemokina te gubitka regulacije slobodnih masnih kiselina (33). Opisani patofiziološki procesi služe kao početni pozivni signali za dolazak upalnih stanica i regulatora (makrofaga) iz krvi u masno tkivo. Nekoliko je studija na životinjama i ljudima pokazalo da su među prvim upalnim stanicama koje ulaze u masno tkivo neutrofil (34), a njih u masno tkivo vjerojatno navodi kemoatraktant interleukin 8 (35). Određeni broj tkivnih makrofaga uvijek je prisutan u masnom tkivu, gdje održava funkcije energetske i upalne homeostaze (36). U masnom tkivu pretilih ljudi broj makrofaga raste, odnosno povećanjem volumena masnog tkiva dolazi i do znatnog porasta broja makrofaga, kao i izmjene njihova profila (37). U povećanome masnom tkivu dolazi do smanjenog broja M2-protuupalnih makrofaga, a

raste broj M1-proupalnih makrofaga. Čiste populacije M1 i M2-makrofaga rijetko postoje, a vjerojatno se povećanjem masnog tkiva mijenja i omjer u korist proupalnog profila. Infiltracija upalnih stanica u EMT vrlo je složen proces, koji možda nastaje kao sekundarna reakcija na nekrozu i smrt adipocita, tijekom širenja masnog tkiva, ili je posljedica pojačane sekrecije kemokina iz povećanih adipocita.

Dijagnostika epikardijalnoga masnog tkiva i koronarne bolesti srca

Brojne studije pokazuju da volumen epikardijalnoga masnog tkiva izravno korelira s volumenom visceralnoga masnog tkiva (38 – 40), što je rezultiralo idejom o mjerenju epikardijalnoga masnog tkiva radi procjene rizika od koronarne bolesti. Jednostavne antropološke mjere nisu pogodne za stratifikaciju kardiometaboličkog rizika u većine ljudi zbog nemogućnosti razlikovanja potkožnoga masnog tkiva od visceralnoga, a dodatni su problem osobe koje imaju izolirano povećanu količinu epikardijalnoga masnog tkiva. Naime, nedavno je pokazano da postoje osobe koje imaju normalnu količinu visceralnoga masnog tkiva, ali povećanu količinu epikardijalnoga masnog tkiva te su „pretile” oko srca (41). Ultrazvučno mjerenje debljine epikardijalnoga masnog tkiva radi procjene rizika od koronarne bolesti danas je metoda izbora, i to zbog svoje jednostavnosti, cijene i dostupnosti, a pruža bolje i pouzdanije podatke od klasičnih, nepouzdatih antropometrijskih mjera.

Tehnika mjerenja debljine epikardijalnoga masnog tkiva transtorakalnim UZ-om: bolesnik je postavljen u lijevi dekubitalni položaj, mjerenje se obavlja u dugoj parasternalnoj osi, a epikardijalno masno tkivo definirano je kao ultrazvučno slobodan prostor između srčanog mišića i visceralne ovojnice perikarda, na kraju dijastole, iznad desnog ventrikula. Kao referentna točka presjeka uzimaju se aortalni korijen i desni ventrikul.

Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) također imaju svoje mjesto u procjeni debljine EMT-a. CT omogućuje mjerenje volumena EMT-a, a i određivanje količine kalcija u njemu, ali ne može jasno razdvojiti epikardijalno masno tkivo od perikardijalnoga (8). MR također omogućuje mjerenje volumena EMT-a te diskriminira različite depoe masnog tkiva, ali je zbog svoje nedostupnosti ta metoda nepraktična. S obzirom na broj provedenih studija, ultrazvučna mjerenja rezultirala su standardiziranim protokolima određivanja debljine EMT-a. EMT se mjeri na lateralnom zidu desnog ventrikula u dugoj parasternalnoj osi, okomito na aortalni prsten (38), između miokarda i visceralnog lista perikarda te se prikazuje anehogeno. Različite studije pokazale su povezanost debljine EMT-a s KBS-om, upravo zbog navedenog ultrazvučnog mjerenja (14). Jedna je studija pokazala da je debljina epikardijalnoga masnog tkiva (na desnom ventrikulu) iznad 7 mm povezana sa za-

debljanjem tunike intime i tunike medije karotidnih arterija. Druga je studija pokazala da vrijednosti debljine EMT-a iznad 5,2 mm imaju 85%-tnu senzitivnost i 81%-tnu specifičnost u predikciji KBS-a (42).

U jednoj korejskoj studiji vrijednosti debljine EMT-a iznad 3 mm bile su nezavisno povezane s KBS-om u muškaraca i žena (43). Studije provedene s pomoću kompjutorizirane tomografije pokazale su pozitivnu korelaciju između volumena EMT-a i količine kalcija u koronarnim arterijama (44, 45), a također su pokazale da je volumen EMT-a veći u pacijenata koji imaju miješane ili nekalcificirane plakove od onih s kalcificiranim plakovima (45). To može objasniti činjenicu da bolesnici s nestabilnom anginom pektoris imaju veće volumene EMT-a nego bolesnici sa stabilnom anginom pektoris ili atipičnom torakalnom boli (14), što implicira da je epikardijalno masno tkivo uključeno u proces vaskularne upale i nestabilnosti plaka. Dodatna je prednost kompjutorizirane tomografije što može detektirati veće količine lipida u masnom tkivu (niži apsorpcijski koeficijenti) te potencijalno veći metabolički rizik, što je dokazano i nezavisno od volumena visceralnoga masnog tkiva. Niži apsorpcijski koeficijenti povezani su s većim rizikom od nastanka inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma.

Epikardijalno masno tkivo i aritmije

U fiziološkim uvjetima EMT ima zaštitnu ulogu. U slučaju prekomjerne produkcije EMT-a može doći do indukcije nastajanja srčanih aritmija, poput fibrilacije atrijske (FA). Framinghamska studija, koja je uključila više od 3000 ispitanika, pokazala je da povećanje debljine EMT-a stvara sklonost FA. Debljina EMT-a bila je veća u ispitanika s paroksizmalnom FA od onih koji su bili u normalnome sinusnom ritmu, kao i kod ispitanika koji su bili u permanentnoj FA u odnosu prema ispitanicima s paroksizmalnom FA. Postoje dvije hipoteze aritmogenog djelovanja EMT-a. Prva pretpostavlja da EMT producira upalne citokine, koji stvaraju aritmogenu sklonost. S druge strane, pretpostavlja se strukturalna remodelacija lijevog atrijske, uzrokovana fibrozom.

Potencijalna terapija

Učinak adipokina (citokina) na koronarne je arterije i miokard neupitan, a posljednje studije pokazuju da su ta povezanost i proces mnogo složeniji nego što se prvotno smatralo. Sama činjenica da je epikardijalno masno tkivo uključeno u razvoj ateroskleroze nameće ideju o potencijalnim terapijskim intervencijama radi usporavanja procesa aterogeneze. Jedna od temeljnih metoda, koja se promovira kao važan faktor u smanjenju rizika od KBS-a, jest tjelovježba. U osoba koje su bile podvrgnute tjelovježbi zapaženo je znatno smanjenje debljine EMT-a i to je bilo izraženije nego smanjenje vrijednosti ostalih antropometrijskih parametara debljine (17). Također, u pacijenata koji su podvrgnuti barijatričnom

postupku, kao jednoj od metoda liječenja pretilosti, postoperativno su zapažene znatno niže debljine EMT-a (46). Jedan od prvih lijekova koji je pokazao da smanjuje debljinu epikardijalnoga masnog tkiva jest atorvastatin (47), dok je primjena pioglitazona (48), vjerojatno modulacijom transkripcijskog faktora PPAR-a (*peroxisome proliferator-activated receptor*), dovela do smanjene ekspresije upalnih markera EMT-a. Velika studija JUPITER, provedena u 26 država, pokazala je moguću povezanost upale i rizika od koronarne bolesti iako sama nije bila dizajnirana radi dokazivanja učinaka farmakološke modulacije upale (49).

Trenutačno se istražuje potencijalna terapijska korist od niskih doza metotreksata za smanjenje incidencije srčanog infarkta i smrti u ljudi koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 ili metaboličkog sindroma, a koji su prethodno imali srčani infarkt ili multiple koronarne stenoze (50). Također, studija CANTOS trenutačno proučava potencijalne učinke humanoga monoklonskog protutijela na interleukin 1 (kanakinumaba) radi sekundarne prevencije koronarnih incidenata u muškaraca i žena koji su prethodno imali srčani infarkt (51).

Zaključak

KBS je povezan s povećanjem volumena EMT-a, koji ekprimira izmijenjeni profil citokina, a oni utječu na procese aterogeneze. Prospektivne studije koje bi mogle razjasniti navedene uzročno-posljedične veze još ne postoje, no neosporna je činjenica da povećanje epikardijalnoga masnog tkiva prati razvoj lokalne upale i koronarne bolesti. Dokazana je i povezanost debljine EMT-a s nastankom fibrilacije atrijske. Ultrazvučno određivanje debljine EMT-a iznad desnog ventrikula, kao i mjerenje EMT-a uz pomoć CT-a i MR-a, precizno predviđa prisutnost KBS-a, dok kvalitativne promjene, vidljive uz pomoć CT-a i MR-a, zasigurno daju vrijedan podatak o riziku od koronarnog događaja. Upala EMT-a, kao rizični faktor koronarne bolesti, znači potencijalnu terapijsku priliku, koju trenutačno ispituju velike studije radi razvoja sekundarne prevencije.

LITERATURA

- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.1022.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I i sur. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997;190:227-35.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ i sur. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-95.
- Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-100.
- Vauge J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. *Obes Res* 1996;4:201-3.
- de Gonzalez BA, Hartge P, Cerhan JR i sur. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000367.
- Liu J, Fox CS, Hickson D i sur. Pericardial Adipose Tissue, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Risk Factors. The Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2010;33:1635-9. doi: 10.2337/dc10-0245.
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U i sur. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:605-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB i sur. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009;90:499-504. doi: 10.3945/ajcn.2008.27358.
- Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA i sur. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009;30:850-856. doi: 10.1093/eurheartj/ehn573.
- Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B i sur. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:352-60. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.12.013.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A i sur. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
- Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 2012;9:689-702. doi: 10.1038/nrcardio.2012.148.
- Corradi D, Maestri R, Callegari S i sur. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313-6.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007;153(6):907-17.
- Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43(12):1651-4.
- Barber MC, Ward RJ, Richards SE i sur. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearyl-CoA desaturase gene. *J Anim Sci* 2000;78:62-8.
- 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.
- Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D i sur. Association of Fasting Plasma Free Fatty Acid Concentration and Frequency of Ventricular Premature Complexes in Nonischemic Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Am J Cardiol* 1997;80:932-7.

21. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8:253–61.
22. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;28:316:1371–5. doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
23. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinol Metab* 2011;22:450–7. doi: 10.1016/j.tem.2011.07.003.
24. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and Perivascular Adipose Tissues and Their Influence on Cardiovascular Disease: Basic Mechanisms and Clinical Associations. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582.
25. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H202–9. doi: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
26. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
27. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6:1191–7.
28. Xu H, Glenn TB, Yang Q i sur. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–30. doi: 10.1172/JCI200319451.
29. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005;5:953–64.
30. Chun TH. Peri-adipocyte ECM remodeling in obesity and adipose tissue fibrosis. *Adipocyte* 2012;1:89–95. doi: 10.4161/adip.19752.
31. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094–101. doi: 10.1172/JCI45887.
32. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H i sur. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007;56:2910–8. doi: 10.2337/db07-0767.
33. Sun K, Scherer PE. Adipose tissue dysfunction: a multistep process. U: Clement K, Spiegelman BM, Christen Y (ur.). *Novel Insights into Adipose Cell Functions*. Berlin: Springer; 2010, str. 67–75.
34. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y i sur. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2014–8. doi: 10.1038/oby.2009.113.
35. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res* 2008;49:1894–903. doi: 10.1194/jlr.M800132-JLR200.
36. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol* 2011;12:1035–44. doi: 10.1038/ni.2109.
37. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:407–15. doi: 10.1016/j.tem.2012.05.011.
38. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC i sur. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304–10. doi: 10.1038/oby.2003.45.
39. Wang TD, Lee WJ, Shih FY i sur. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:662–9. doi: 10.1210/jc.2008-0834.
40. Wheeler GL, Shi R, Beck SR i sur. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol* 2005;40:97–101.
41. Britton KA, Pedley A, Massaro JM i sur. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e004200. doi: 10.1161/JAHA.112.004200.
42. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A i sur. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:211–7. doi: 10.1016/j.numecd.2008.05.002.
43. Ahn SG, Lim HS, Joe DY i sur. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94:e7. doi: 10.1136/hrt.2007.118471.
44. Janik M, Hartlage G, Alexopoulos N i sur. Epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcium to predict myocardial ischemia on positron emission tomography-computed tomography studies. *J Nucl Cardiol* 2010;17:841–7. doi: 10.1007/s12350-010-9235-1.
45. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M i sur. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010;210:150–4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.020.

46. Willens HJ, Byers P, Chirinos JA i sur. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am J Cardiol* 2007;99:1242-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.042.
47. Park JH, Park YS, Kim YJ i sur. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:121-6. doi: 10.4250/jcu.2010.18.4.121.
48. Sacks HS, Fain JN, Cheema P i sur. Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Changes associated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2011;34:730-3. doi: 10.2337/dc10-2083.
49. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20. doi: 10.1056/NEJMoa1107477.
50. Selthofer-Relatić K. Obesity related cardiomyopathy. *Cardiol Croat* 2012;7:204-8.
51. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH i sur. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013;166:199-207.e15. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Miroslav Šram, dr. med.
Odjel za intenzivno liječenje internističkih bolesnika,
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Osijek, Ul. Josipa Huttlera 4,
31000 Osijek
e-mail: miroslavsr@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

4. 12. 2016./December 4, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. 1. 2017./January 30, 2017

