

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

IVAN ORDULJ, dr .med.

**MSCT ANALIZA RASPODJELE INTRAABDOMINALNOG MASNOG TKIVA U
ODNOSU NA PREVALENCIJU I KOLIČINU KALCIFIKATA STIJENKE
AORTE, VISCERALNIH I ZDJELIČNIH ARTERIJA**

DOKTORSKI RAD

Akadska godina: 2025./2026.

Mentorica:

Doc. dr. sc. Danijela Budimir Mršić, dr. med.

Split, 2026.

*Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
KBC-a Split.*

Voditelj rada: doc. dr. sc. Danijela Budimir Mršić, dr. med.

POPIS KRATICA

ACS - akutni koronarni sindrom (engl. acute coronary syndrome)

ASCVD - aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. atherosclerotic cardiovascular disease)

BIS - bolnički informacijski sustav

cLDL - koncentracija LDL-a (engl. LDL concentration)

CAC - kalcij u koronarnim arterijama (coronary artery calcium)

CCTA - koronarna CT angiografija (engl. coronary computed tomography angiography)

CD - klaster diferencijacije (engl. cluster of differentiation)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed tomography*)

CTGF - faktor rasta vezivnog tkiva (engl. connective tissue growth factor)

eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)

EBCT - elektronsko-snopna kompjutorizirana tomografija (engl. electron beam computed tomography)

EKG - elektrokardiogram (engl. electrocardiogram)

ESC - European Society of Cardiology

DEXA - dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (engl. dual-energy X-ray absorptiometry)

HJ - Hounsfieldova jedinica

IDL - lipoprotein srednje gustoće (engl. intermediate level lipoprotein)

IL - interleukin

IMT - debljina intime i medije (engl. intima-media thickness)

ITM - indeks tjelesne mase (ITM, engl. *body mass index*, BMI)

IPAC - infrapoplitealne arterijske kalcifikacije (engl. infrapopliteal arterial calcifications)

IPF - mast unutar gušterače (engl. intrapancreatic fat)

KBB - kronična bubrežna bolest

KTA - kalcifikati stijenke torakalne aorte

KVB - kronične vaskularne bolesti

LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. low-density lipoprotein)

LPL - lipoproteinska lipaza (engl. lipoprotein lipase)

L/S- omjer jetra/slezena (engl. liver/spleen ratio)

MCP - monocitni kemotaktični protein (engl. monocyte chemoattractant protein)

MR - magnetska rezonancija (engl. magnetic resonance)

NAFPD - nealkoholna masna bolest gušterače (engl. non-alcoholic fatty pancreas disease)

NF- κ B - nuklearni faktor kappa B

oxLDL - oksidirani LDL (engl. oxidized LDL)

PACS - sustav za arhiviranje i komunikaciju medicinskih slika (engl. picture archiving and communication system)

PDGF - plazma faktor rasta podrijetlom iz trombocita (engl. platelet-derived growth factor)

PR - panormamski radiogrami (engl. panoramic radiographs)

P/S - omjer gušterača/slezena (engl. pancreas/spleen ratio)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (engl. renin-angiotensin-aldosterone system)

RDF - računalna dinamika fluida (engl. computational fluid dynamics)

RIS - radiološki informacijski sustav

ROI - područje od interesa (engl. *region of interest*)

SCAPIS - švedska kardiopulmonalna bioimaging studija (engl. Swedish cardiopulmonary bioimaging study)

SCAT - potkožno masno tkivo (engl. subcutaneous adipose tissue)

TNF - faktor nekroze tumora (engl. tumor necrosis factor)

TOFI - izvana mršav, iznutra mastan (engl. thin on the outside, fat on the inside)

VAT - visceralno masno tkivo (engl. visceral adipose tissue)

VIF - faktor inflacije varijance (engl. variance inflation factor)

VLDL - lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. very low density lipoprotein)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA I ZNAČAJ ATEROSKLEROZE	2
1.2. PATOFIZIOLOGIJA ATEROSKLEROZE	4
1.3. ATEROSKLEROTSKI PLAK	6
1.3.1. KALCIFICIRANI ATEROSKLEROTSKI PLAK	9
1.4. ULOGA SLIKOVNE DIJAGNOSTIKE U DIJAGNOZI ATEROSKLEROTSKE BOLESTI	10
1.5. PRETILOST I RASPODJELA TJELESNE MASTI TE UTJECAJ NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE	12
2. PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
2.1. PROBLEMATIKA ISTAŽIVANJA	23
2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	23
3. HIPOTEZE	24
4. MATERIJALI I METODE	26
4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI	27
4.2. MJERENJE I POSTUPCI	28
4.2.1. MJERENJE VOLUMENA VISCERALNE MASTI	28
4.2.2. MJERENJE EKTOPIČNE MASTI U JETRI I GUŠTERAČI	28
4.2.3. MJERENJE EKTOPIČNE MASTI U SINUSU BUBREGA I SLIKOVNIH PARAMETARA BUBREGA	29
4.2.4. MJERENJE VASKULARNIH KALCIFIKACIJA	30
4.2.5. LABORATORIJSKI PARAMETRI	31
4.3. STATISTIČKE ANALIZE I POSTUPCI	31
5. REZULTATI	33
6. RASPRAVA	45
7. ZAKLJUČCI	54

8. SAŽETAK.....	57
9. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	59
10. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU.....	61
11. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU.....	63
12. REFERENCE.....	65
13. ŽIVOTOPIS.....	85

1. UVOD

1.1. ATEROSKLEROZA I ATEROSKLEROTSKI PLAK

1.1.1. DEFINICIJA ATEROSKLEROZE

Ateroskleroza je patološki proces obilježen nakupljanjem lipidima bogatih i fibroznih tvari u intimalnom sloju arterijske stijenke. Naziv potječe od grčke riječi „athérē“ koja znači „kaša“, što opisuje mekani, lipidima ispunjen središnji dio tipičnog aterosklerotskog plaka (ateroma), a sufiks „skleroza“ (grč. sklērōsis) označava otvrdnuće. (1) Važno je naglasiti da se pojam „ateroskleroza“ treba razlikovati od „arterioskleroze“, iako se ta dva termina ponekad pogrešno miješaju ili čak koriste kao sinonimi, osobito među govornicima kojima engleski nije materinski jezik. Arterioskleroza je opći naziv za svako otvrdnuće arterija, neovisno o njihovoj veličini ili lokalizaciji u organizmu. (2) Patološki opisi humane ateroskleroze prvi su put zabilježeni prije otprilike 500 godina. (3) Međutim, sam pojam „ateroskleroza“ prvi je uveo Felix Marchand 1904. godine, smatrajući da je upravo ona uzrok gotovo svih opstruktivnih procesa u arterijama. (4) Kako bolest napreduje, plakovi prolaze strukturne promjene, postaju sve fibrozniji te često razvijaju kalcifikacije. U uznapredovalim stadijima plak može protrudirati u lumen krvne žile, smanjujući protok krvi i uzrokujući ishemiju tkiva. Čak i plakovi koji ne uzrokuju značajnu opstrukciju mogu rupturirati, potaknuti stvaranje tromba i naglo začepiti arteriju, što dovodi do akutnih ishemijskih događaja. (1)

Ateroskleroza predstavlja vodeći uzrok smrtnosti u razvijenim i zemljama u razvoju. Kronične vaskularne bolesti (KVB), koje obuhvaćaju koronarnu bolest srca, hipertenziju i moždani udar, zajedno predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti na globalnoj razini. (1,5,6) Procjenjuje se da od kardiovaskularnih bolesti godišnje umire oko 17,9 milijuna ljudi, što čini približno 32% svih smrtnih slučajeva prema izvješćima Svjetske zdravstvene organizacije. Ipak, ova bolest nije isključivo obilježje suvremenog čovjeka, budući da su znakovi ateroskleroze pronađeni i u ljudskim ostacima starim oko 4000 godina. (7)

Prvo eksperimentalno istraživanje ateroskleroze na životinjama provedeno je prije 113 godina od strane ruskog znanstvenika Ignatowskog, koji je prvi pokazao da prehrana žumanjcima može izazvati aterosklozu kod zečeva. (7-12) Kasnije je drugi ruski eksperimentalni patolog, Nikolai, hranio zečeve prehranom bogatom kolesterolom otopljenim u biljnom ulju, čime je izazvao aterosklozu aorte sličnu onoj kod ljudi te je predložio uzročnu ulogu prehranbenog kolesterola u razvoju bolesti. (4,7,13) Ove pionirske studije pružile su

prvu eksperimentalnu potvrdu i temelj za formulaciju „lipidne hipoteze“ ateroskleroze. (13) Ipak, trebalo je gotovo pola stoljeća da se shvati kako smanjenje razine kolesterola u plazmi može spriječiti aterosklerozu, sve do pojave statina (inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze), najsnažnijih lijekova za snižavanje lipida. (14) Danas je jasno da hiperholesterolemija, kako kod ljudi, tako i kod eksperimentalnih životinja, može dovesti do razvoja ateroskleroze. (7) Osim toga, ateroskleroza i KVB su povezane i s nekim drugim bolestima i poremećajima, utječući tako dodatno na kvalitetu i očekivano trajanje života.

Pojam da čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti utječu na zdravlje mozga nije sporan. Brojne studije povezuju kardiovaskularne čimbenike rizika, osobito hipertenziju, s kognitivnim oštećenjem i demencijom. To je posebno izraženo kod vaskularnog kognitivnog oštećenja i demencije. (15-17)

Rak i ateroskleroza povezani su kroz zajedničke mehanizme vezane uz lipidni metabolizam. Aterosklerotski lipidi mogu izazvati oksidativni stres u vaskularnim endoteliocitima, što može aktivirati onkogene signale i promijeniti gene koji djeluju kao tumorske supresore. Ova aktivacija može doprinositi inicijaciji i progresiji raka, osobito ako zaštitni mehanizmi poput autofagije nisu pravilno regulirani. (18) Povezanost između ASCVD-a (aterosklerotske kardiovaskularne bolesti) i raka također može biti posljedica zajedničkih faktora rizika, poput povišenih razina lipida, glukoze i hipertenzije, koji pogoduju razvoju i ateroskleroze i karcinoma. Lipidi, posebice oksidirani LDL, mogu inducirati procese koji olakšavaju metastatsko širenje raka. Također, hiperglikemija u metaboličkom sindromu povezana je s većim rizikom od raka i njegovog širenja. Iako je molekularna razina važna za detaljnije razumijevanje, klinička povezanost između ateroskleroze i raka ukazuje na to da zajednički metabolički procesi mogu utjecati na razvoj oba stanja, što otvara mogućnosti za razvoj terapija koje ciljaju te zajedničke procese. (18) U usporedbi s osobama koje nemaju rak, preživjeli od raka odrasle dobi imaju značajno veći rizik od KVB, posebno od srčane insuficijencije, neovisno o tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika. (19)

1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA ATEROSKLEROZE

U novije vrijeme došlo je do promjene paradigme u razumijevanju nastanka i napredovanja ateroskleroze, što je dovelo u pitanje dosadašnja stajališta. Ateroskleroza se danas smatra kroničnom upalnom bolešću u kojoj makrofagi prodiru u zahvaćena područja, nakupljaju lipide i oblikuju pjenaste stanice te pri tome luče upalne medijatore. (20)

Krvne žile sastoje se od tri sloja. Najdublji sloj, tunica intima, građen je od endotelnih stanica koje oblažu lumen žile i djeluju kao selektivno propusna barijera, te od glatkih mišićnih stanica i pericitima sličnih zvjezdastih stanica. Iznad tunica intime nalazi se tunica media, koja se sastoji od glatkih mišićnih stanica i komponenti ekstracelularnog matriksa poput elastina i kolagena. Tunica media sudjeluje u regulaciji vaskularnog tonusa i pruža strukturnu stabilnost žilama. Tunica adventitia okružuje tunica mediju i sastoji se od labavog ekstracelularnog matriksa, fibroblasta, živaca i malih arterija poznatih kao vasa vasorum, te igra ulogu u rastu i obnovi arterija. Zanimljivo, udaljenost ili debljina između intimalno-luminalne i medialno-adventicijske površine karotidne arterije, poznata kao debljina intima-medie karotidne arterije (IMT, eng, intima-media thickness), često se koristi kao pokazatelj ateroskleroze, pri čemu debljine veće od 1,5 mm obično upućuju na nastanak aterosklerotskog plaka. (20,21)

S patološkog gledišta, arterioskleroza obuhvaća tri različita oblika „otvrdnuća arterija” s različitim morfološkim obilježjima: Mönckebergovu arteriosklerozu, arteriolosklerozu i aterosklerozu. Mönckebergova arterioskleroza javlja se uglavnom u starijih osoba i karakterizirana je izraženim taloženjem kalcija u srednjem mišićnom sloju arterijske stijenke (tunica media). Ova vaskularna kalcifikacija smatra se degenerativnim procesom povezanim sa starenjem, no njezino kliničko značenje i uzroci još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. (2)

S druge strane, arterioloskleroza označava otvrdnuće i smanjenje elastičnosti malih arterija i arteriola (promjera manjeg od 200 μm) te je često povezana s hipertenzijom i šećernom bolešću. Histološki se razlikuju dva oblika: hijalina i hiperplastična arterioloskleroza, pri čemu oba dovode do zadebljanja stijenke krvne žile i suženja njezina lumena. Nasuprot tome, ateroskleroza se odnosi na otvrdnuće elastičnih arterija (poput aorte) i mišićnih arterija, primjerice koronarnih i moždanih arterija, te je često obilježena stvaranjem ateromatoznih promjena. (7) Patogeneza ateroskleroze poznata je i opisana u preglednim radovima. (7,20,22-24)

Kolesterol predstavlja glavni lipid koji se nakuplja u aterosklerotskim plakovima, i to u slobodnom i esterificiranom obliku, najčešće kao sastavni dio LDL. (25,26) Zbog toga se ateroskleroza svrstava među bolesti nakupljanja kolesterola, koje nastaju uslijed zadržavanja LDL-a u intimi arterija. Nakon taloženja u stijenci krvne žile, LDL prolazi kroz različite modifikacije prije nego što ga makrofagi preuzmu putem „scavenger” receptora, procesom fagocitoze, ali i drugim mehanizmima. To naposljetku dovodi do njegova nakupljanja u makrofazima i potiče formiranje aterosklerotskog plaka. (27) Sukladno tome, povišene koncentracije kolesterola i LDL-a u plazmi usko su povezane s razvojem ateroskleroze. (28) LDL je ujedno glavni nosač kolesterola u plazmi te ga prenosi do jetre i ostalih tkiva. (29)

Kolesterol je ključna molekula za održavanje fluidnosti staničnih membrana, funkcioniranje staničnih transportera i intracelularnih signalnih sustava. Osim toga, kolesterol je preteča mijelina, žučnih soli, vitamina D i steroidnih hormona, te ima važnu ulogu u održavanju nepropusnosti kože. Sve somatske stanice, uključujući astrocite i oligodendrocite, sintetiziraju kolesterol putem iste biosintetske putanje kao i jetra, čak i kada je koncentracija LDL-kolesterola (cLDL) u plazmi niska. Stanice također mogu dobivati male količine kolesterola iz lipoproteina visoke gustoće (HDL). Niti jedno tkivo ne ovisi u potpunosti o prijenosu kolesterola iz cLDL-a. (22,30)

Lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL) sintetiziraju se u jetri i otpuštaju u krvotok kako bi prenosili trigliceride i topive vitamine u tkiva; oni također sadrže esterificirani kolesterol koji im daje stabilnost. Lipoproteinska lipaza (LPL) oslobađa masne kiseline iz triglicerida u kilomikronima i VLDL-u, pretvarajući VLDL u lipoproteine srednje gustoće (IDL), a zatim u LDL. Dakle, LDL čestice su u suštini nusprodukt, a njihovo uklanjanje iz cirkulacije ostvaruje se prvenstveno putem LDL-receptora na površini hepatocita, koji se vežu za apolipoprotein B (apoB) LDL čestica. Budući da LDL nema drugu ključnu funkciju osim recikliranja kolesterola natrag u jetru, vrlo niska plazmatska razina cLDL-a kompatibilna je sa zdravljem, pod uvjetom da su ostali lipidi u krvi unutar normalnih vrijednosti. (22)

Iako postoji još nejasnoća u mehanizmima aterogeneze, njezina fiziopatologija je dobro istražena, a cLDL se smatra vaskularno toksičnim. (22,31) Središnji proces koji inicira i potiče progresiju ateromatoznog plaka jest ulazak i zadržavanje LDL-a u subendotelnom prostoru. Većina LDL čestica koje prolaze kroz endotel i ulaze u intimu obično se vraća u cirkulaciju; međutim, u prisutnosti određenih kardiovaskularnih čimbenika rizika ili poremećaja laminarne struje, povećava se vjerojatnost da se LDL čestice vežu za proteoglikane intime i zadrže na

mjestu. To vodi postupnom nakupljanju LDL-a u stijenci arterije. Retenirane LDL čestice fagocitiraju makrofagi i pretvaraju se u pjenaste stanice. Kronično oslobađanje citokina i drugih upalnih i trombotičkih medijatora dovodi do maladaptivne upale, apoptoze i aktivacije protrombotičkih putova. (22,31)

Jedan od ključnih procesa u nastanku ateroskleroze je postupna oksidacija LDL-a unutar aterosklerotskih plakova. (32,33) Oksidirani LDL potiče njegov unos u makrofage u intimalnom sloju arterije. (34) Iako makrofagi mogu unositi LDL putem mikropinoctoze, oksidirani LDL (oxLDL) i kristali kolesterola uglavnom se unose fagocitozom. Kao rezultat toga, prekomjerni unos oxLDL-a i drugih lipoproteina dovodi do stvaranja kapljica lipida unutar stanica, što makrofage pretvara u stanice pune kolesterola, tzv. „pjenaste stanice”. Ove pjenaste stanice luče proinflamatorne citokine koji potiču nakupljanje drugih imunoloških stanica i pokreću upalne odgovore unutar plaka. (35) Zbog toga, osim početnih procesa, upala igra ključnu ulogu u pogoršanju plaka i ubrzavanju napredovanja ateroskleroze. (35) Općenito, cijeli ovaj proces odvija se tijekom nekoliko desetljeća. (22,36)

1.1.3. ATROSKLEROTSKI PLAK

Mehanizmi bolesti koje izaziva LDL i drugi uzročni faktori su vrlo složeni i obuhvaćaju različite procese, kao što su zadržavanje lipoproteina, privlačenje upalnih stanica, stvaranje pjenastih stanica, apoptoza i nekroza, proliferacija glatkih mišićnih stanica (GMS) i sinteza matriksa, kalcifikacija, angiogeneza, preoblikovanje arterija, puknuće fibrozne kapsule, tromboza i drugi. Ovi procesi međusobno interagiraju na složen način, a važnost svakog od njih može varirati u razvoju pojedinih plakova, što dovodi do nepredvidljivih stopa napredovanja bolesti, heterogene morfologije plaka i različitih kliničkih ishoda. (37)

Većina plakova ostaje asimptomatska (subklinička bolest), neki postanu opstruktivni (stabilna angina), dok drugi mogu izazvati akutnu trombozu i dovesti do akutnog koronarnog sindroma (ACS). (37)

Patogeneza aterosklerotskih lezija izvedena je iz mikroskopske analize arterija različitih dobnih skupina. Ovo područje istraživanja detaljno je obrađeno u seriji radova Saryja i suradnika, koji ostaju jedan od najbogatijih izvora za mikroskopske opise ateroskleroze. (38-40) Ovaj rad također je doveo do prijedloga histološke klasifikacije lezija (klasifikacija

Američkog kardiološkog društva, tipovi I-VIII). Alternativna i jednostavnija klasifikacija, koja naglašava povezanost morfologije lezija i kliničke bolesti, kasnije je uvedena od strane Virmanija i suradnika. (41)

Ateroskleroza je multifokalna bolest koja pogađa reproducibilna područja arterijskog stabla. Mjesta s niskim ili oscilirajućim endotelijalnim smicanjem, smještena u blizini grananja arterija i duž unutarnjih zakrivljenja, najosjetljivija su na razvoj bolesti. Najčešće su zahvaćeni trbušna aorta, koronarne arterije, iliofemoralne arterije i bifurkacije karotidnih arterija. (42)

Pjenaste stanice, koje su lako prepoznatljive svjetlosnom mikroskopijom, su znakovi upale izazvane lipoproteinima koja se događa u vaskularnoj stijenci. Prvo se nakupljaju unutar sloja proteoglikana u intimi, a kada se formira nekoliko slojeva, postaju vidljive golim okom kao žuti ksantomi ili masne pruge. Ksantomi su bezopasni i potpuno reverzibilni ako se uklone čimbenici koji su izazvali njihovu pojavu. Oni su prisutni već u nekim fetalnim aortama i kod dojenčadi u prvih 6 mjeseci života, vjerojatno kao odraz rizik faktora majke (43), no njihov broj opada u sljedećim godinama. (44) U adolescenciji, ponovno se pojavljuju u područjima arterija sklonim aterosklerozi, poput koronarnih arterija i aorte, kod većine ljudi. (37) Mnogi ksantomi ne napreduju dalje, ali neki, osobito oni koji se pojavljuju na predilekcijskim područjima, razvijaju se u progresivne aterosklerotske lezije. Ključna karakteristika je nakupljanje acelularnog, lipidima bogatog materijala u intimi. Manji lipidi počeci prvobitno su vidljivi ispod slojeva pjenastih stanica, bez većih poremećaja normalne strukture intime. (39,41,45) Ova vrsta lezije naziva se patološko zadebljanje intime i najčešće se opaža u dobi od 20 do 30 godina u koronarnim arterijama. (39,46) U nekim lezijama, izolirani lipidni poolovi rastu u spajajuće nekrotične jezgre (ili sinonimno lipidima bogate jezgre) kroz invaziju makrofaga. Ovaj proces nepovratno narušava normalnu strukturu intime i ostavlja iza sebe matriks bez lipida i staničnog debrija. Nekrotična jezgra može biti karakterizirana kao rana ili kasna, pri čemu se u ranoj fazi može vidjeti prisutnost hijalurona i versikana uz infiltraciju makrofaga, dok u kasnijoj fazi matriks uopće nije prisutan. (45) Kada nekrotična jezgra postane prisutna, lezija postaje fibroaterom. (37)

Novonastale krvne žile (neovaskularizacija) koje najčešće nastaju iz adventicijskih vasa vasorum, rastu u bazu progresivnih aterosklerotskih lezija i omogućuju alternativni put ulaska za monocite i imunološke stanice čiji je kvantitativni značaj nepoznat. (47) Novonastale krvne žile u plaku nemaju potporne stanice, pa su krhke i propusne, što dovodi do lokalnog izlivanja proteina plazme i eritrocita. (48) Takva krvarenja unutar plaka česta su u fibroateromima i mogu

proširiti nekrotičnu jezgru te potaknuti upalu. Drugi čest izvor krvarenja u plaku je izlivanje krvi kroz puknuti fibrozni pokrivač. (37)

Vezivno tkivo lezija u početku odgovara normalnoj arterijskoj intimi ili adaptivnom zadebljanju intime, no postupno se to rahlo fibrocelularno tkivo zamjenjuje i proširuje kolagenom bogatim vlaknastim tkivom, koje često naraste do toga da postane kvantitativno prevladavajuća sastavnica plakova. Tkivo smješteno između nekrotične jezgre i luminalne površine plaka, poznato kao vlaknasta kapa, obilježeno je dominantno vlaknastom građom te visokim udjelom kolagena tipa I. (37) Tijekom razvoja ateroskleroze zahvaćeni segment krvne žile često se prilagođava na način da se lumen dugo vremena ne sužava, sve dok plakovi ne postanu znatno veliki (ekspanzivno remodeliranje). Nakon toga može doći do nastanka stenoze, bilo daljnjim rastom plaka, smanjenjem promjera krvne žile (konstriktivno remodeliranje) ili kombinacijom oba mehanizma.(49,50) Ekspanzivno remodeliranje češće je povezano s fibroateromima, pri čemu je stupanj proširenja u pozitivnoj vezi s upalom plaka, atrofijom medije i veličinom nekrotične jezgre. (51,52) Nasuprot tome, konstriktivno remodelirani segmenti obično sadrže lezije bogate vlaknastim tkivom. (37)

Ruptura plaka najčešći je uzrok nastanka tromboze. U tom procesu dolazi do strukturnog oštećenja vlaknaste kape—odnosno stvaranja pukotine—čime se visoko trombogena jezgra izlaže krvotoku. U ugrušku se ponekad mogu pronaći odlomljeni dijelovi plaka, što upućuje na to da su ruptura i tromboza nastupile istodobno te potvrđuje njihovu uzročno-posljedičnu povezanost. (37) Pojam rupture plaka jasno je definiran u konsenzusnom dokumentu iz 2004. godine (53), dok se izrazi poput „disrupcija plaka” i „fisuriranje” u literaturi koriste neujednačeno. U rijetkim slučajevima mogu se uočiti nodularne kalcifikacije koje kroz rupturiranu vlaknastu kapu izbočuju u lumen, što se smatra mogućim zasebnim mehanizmom koji potiče razvoj tromboze. (37)

1.1.4. KALCIFICIRANI ATEROSKLEROTSKI PLAK

Arterijske kalcifikacije nastaju kao posljedica kristalizacije kalcija i fosfata u obliku hidroksiapatita, koji se može odlagati u izvanstaničnom matriksu stijenke arterija. U tom procesu sudjeluje više međusobno povezanih mehanizama. Ovisno o lokalizaciji i mjestu odlaganja unutar arterijske stijenke, razlikuju se dvije glavne skupine arterijskih kalcifikacija, koje se međusobno razlikuju prema etiologiji i kliničkom značaju: medijalna kalcifikacija prema Mönckebergu i intimalna aterosklerotska kalcifikacija. (54)

Mönckebergova skleroza primarno zahvaća tunicu mediju perifernih arterija donjih ekstremiteta, osobito u osoba s dugotrajnim dijabetesom. Njezin razvoj uvelike je povezan s djelovanjem stanica nalik osteoblastima. Preciznije, promjene u unutarstaničnim signalnim putovima te poremećaji funkcije receptora osjetljivih na kalcij mogu potaknuti diferencijaciju vaskularnih stanica u stanice slične osteoblastima, što dovodi do osteoidne metaplazije. (55) Osim dijabetesa, ova vrsta medijalne kalcifikacije povezana je i s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), hiperkalcemijom, povišenim koncentracijama fosfata u krvi te povećanim razinama paratireoidnog hormona. Za razliku od aterosklerotskih promjena, Mönckebergova skleroza u pravilu ne uključuje nakupljanje lipida ni infiltraciju upalnih stanica, barem ne u uznapređovalim stadijima. (54)

Intimalna kalcifikacija povezana s aterosklerozom najčešće prati progresiju same aterosklerotske bolesti. Intimalna kalcifikacija predstavlja aktivan, biološki reguliran proces koji je povezan s prisutnošću kardiovaskularnih čimbenika rizika, poput starenja, šećerne bolesti i hiperlipidemije, pri čemu se lokalni mehanizmi njezina nastanka razlikuju od onih u medijalnoj kalcifikaciji. Za razliku od medijalne kalcifikacije, koja je posredovana stanicama nalik osteoblastima, intimalna kalcifikacija posljedica je nepravilnog taloženja kalcija potaknutog stanicama nalik hondrocitima, uz istodobnu aktivaciju upalne kaskade koju posreduju makrofagi i lokalno otpuštanje citokina. (54) Posebno je važna smrt upalnih stanica unutar ateroma, pri čemu oslobađanje apoptotskih tjelešaca potiče nukleaciju kristala. (56) Nadalje, odumiranje glatkih mišićnih stanica i makrofaga dovodi do otpuštanja matriksnih vezikula, (57) dok nakupljanje kolesterola u intimi dodatno pojačava upalni odgovor. Fenotipska promjena glatkih mišićnih stanica u stanice nalik hondrocitima dodatno doprinosi stvaranju koštanog tkiva. Svi navedeni mehanizmi zajedno potiču oksidativni stres, upalu i posljedičnu kalcifikaciju unutar arterijske intime. (54)

Histopatološka klasifikacija kalcifikacija u ateromima temelji se na njihovoj veličini, odnosno promjeru: mikrokalcifikacije (0,5-15 μm), punktiformne kalcifikacije (15 μm -1 mm), fragmentirane kalcifikacije (>1 mm), pločaste kalcifikacije (>3 mm) te nodularne kalcifikacije. Nodularne naslage kalcija unutar aterosklerotskih lezija mogu se širiti prema mediji bez narušavanja fibrozne kape, a često nastaju kao posljedica mehaničkog pucanja već postojećih kalcificiranih ploča. (54)

Razlike među navedenim tipovima kalcifikacija, kao i njihov međusobni prijelaz, predmet su dugogodišnjih istraživanja, osobito histoloških analiza. Prema nalazima svjetlosne mikroskopije, proces kalcifikacije započinje pojavom mikrokalcifikata, koje se postupno mogu spajati u veće nakupine i tvoriti punktiformne kalcifikacije. Oni se dalje mogu udruživati i razvijati u opsežnija područja fragmentiranih kalcifikacija. S napredovanjem procesa, kalcificirane strukture šire se unutar nekrotične jezgre te zahvaćaju okolni izvanstanični matriks bogat kolagenom i elastinom, pri čemu nastaju pločaste kalcifikacije. Takve ploče, koje histološki mogu obuhvaćati najmanje četvrtinu opsega koronarne arterije, predstavljaju obilježje fibro-kalcificiranih plakova. Iz njih se mogu razviti kalcificirani noduli, koji se često pojavljuju u području istodobne depozicije fibrina. (54)

1.4. ULOGA SLIKOVNE DIJAGNOSTIKE U DIJAGNOSTICIRANJU ATEROSKLEROTSKE BOLESTI

Izravno neinvazivno otkrivanje koronarnih kalcifikata (engl. coronary artery calcification, CAC) pomoću snimanja kompjutoriziranom tomografijom (CT) započelo je 1980-ih godina primjenom elektronsko-snopne kompjutorizirane tomografije (engl. Electron Beam Computed Tomography, EBCT). Krajem 1990-ih uvedena je višeslojna (multidetektorska) CT tehnologija (engl. multislice CT, MSCT), koja je omogućila bolju prostornu rezoluciju u odnosu na EBCT, dok je njezina slabija vremenska rezolucija nadoknađena primjenom retrospektivno EKG-sinkronizirane spiralne akvizicije. Tijekom sljedećih desetljeća CT tehnologija razvijala se iznimno brzo, čime su značajno unaprijeđeni uvjeti za neinvazivno prikazivanje koronarnih arterija. (54)

Iako su tehnike snimanja kontinuirano napredovale i poboljšavale detekciju koronarne kalcifikacije, metode za procjenu i kvantifikaciju CAC-a standardizirane su još u ranim fazama razvoja EBCT-a uvođenjem Agatstonova skora. Naknadno su razvijeni noviji i potencijalno

pouzdaniji pokazatelji, poput „kalcijske mase“ i „kalcijskog volumena“, no njihova šira klinička primjena bila je ograničena zbog dominantne uporabe Agatstonove metode u epidemiološkim istraživanjima, što se u velikoj mjeri zadržalo do danas. Takav početni nedostatak interesa usporio je razvoj i prihvaćanje alternativnih metoda kvantifikacije kalcija koje nisu temeljene na EBCT-u. U međuvremenu, slikovne metode prikaza aterosklerotskog plaka, osobito koronarna CT angiografija (engl. Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA), ubrzano su se razvijale te omogućuju sve detaljniju kvalitativnu i kvantitativnu analizu različitih komponenti plaka. (54)

Švedska studija SCAPIS (Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study) utvrdila je da 40,2 % ispitanika ima $CAC > 0$, što ukazuje na široku prisutnost subkliničke ateroskleroze u općoj populaciji. (58)

Studija u Poljskoj utvrdila je da panoramski radiogrami (PR) mogu učinkovito otkriti kalcifikate u karotidama, koji su povezani s prisutnošću CAC-a. Takav pristup omogućuje stomatolozima rano prepoznavanje pacijenata s povišenim kardiovaskularnim rizikom, bez dodatnih troškova za zdravstveni sustav. Iako PR nudi jednostavnu i široko dostupnu metodu, za ispravno tumačenje potrebno je provesti diferencijalnu dijagnozu, budući da se fiziološke i patološke strukture vrata mogu zamijeniti s CAC-om. Studija, koja je obuhvatila 2189 panoramskih radiograma, jedno je od najvećih istraživanja te vrste u Europi i prvo istraživanje CAC-a u Poljskoj, potvrđujući potencijal PR-a kao alata za identifikaciju pacijenata s visokim rizikom od koronarne bolesti. (59)

Rezultati istraživanja ukazuju na značajnu povezanost između infrapoplitealnih arterijskih kalcifikata (IPAC) vidljivih na konvencionalnim radiogramima i koronarnih arterijskih kalcifikata, unatoč razlikama u njihovoj patofiziološkoj lokalizaciji. Utvrđeno je da 91% bolesnika s IPAC-om ima nenulti CAC skor, a pritom su češće prisutne i visoke vrijednosti (kategorije 3 i 4), što upućuje na povećani kardiovaskularni rizik i vjerojatnu višezilnu bolest. IPAC i dob pokazali su se kao značajni prediktori teške kalcifikacije, neovisno o dijabetesu. Nalazi sugeriraju da IPAC može služiti kao koristan pokazatelj za identifikaciju asimptomatskih bolesnika s povišenim rizikom, iako CT srca ostaje superiorna metoda za stratifikaciju rizika. Dodatno, detekcija IPAC-a na radiogramima pokazala je visoku međuispitivačku pouzdanost, unatoč varijacijama u iskustvu i opremi. (60)

1.2. PRETILOST I RASPODJELA TJELESNE MASTI TE UTJECAJ NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost definiraju se kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti koje može narušiti zdravlje. Pretilost se obično klasificira prema skali indeksa tjelesne mase (ITM; engl. Body Mass Index, BMI), koja se temelji na tjelesnoj masi i visini pojedinca. (61)

Prema statistici kardiovaskularnih bolesti Europskog društva za kardiologiju (European Society of Cardiology, engl. ESC) iz 2021. godine, procjenjuje se da je 22,5 % odraslih u zemljama članicama ESC-a pretilo, pri čemu je prevalencija više nego dvostruko porasla u posljednjih 40 godina. (62) Značajne razlike postoje između zemalja, s prevalencijom koja varira od manje od 20 % do više od 30 %. Ukupno gledano, razlike između spolova su minimalne, s prevalencijom od 22,7 % kod žena i 22,2 % kod muškaraca. (62) Međutim, u zemljama srednjeg dohotka žene češće imaju prekomjernu tjelesnu masu od muškaraca, dok je u zemljama visokog dohotka situacija obrnuta, što vjerojatno odražava različite faze prijelaza u pretilost unutar populacija. (61,63)

S globalne perspektive, pretilost je 2015. zahvatila oko 650 milijuna odraslih, što odgovara 10,8 % muškaraca i 14,9 % žena širom svijeta. (61,64,65) Procjenjuje se da danas više od milijardu ljudi u svijetu živi s pretilošću, a prevalencija pretilosti kod odraslih je od 1990. globalno više nego udvostručena. (61,66)

Proces pretilosti je složen i višefaktorski te uključuje čimbenike povezane s pojedincem i okolišem. U najširem smislu, prekomjerna tjelesna masa i pretilost nastaju zbog neravnoteže između unosa energije i njezine potrošnje. Na unos i potrošnju energije utječu osobne odluke, koje su oblikovane biološkim i genetskim čimbenicima. (61)

Pretilost, koja se tradicionalno definira kao prekomjerno nakupljanje tjelesne masti koje narušava zdravlje, u kliničkoj se praksi najčešće procjenjuje pomoću ITM-a. ITM se izračunava kao omjer tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima (kg/m^2). (67) Brojna epidemiološka istraživanja pokazala su J-oblikovanu povezanost između vrijednosti ITM-a i rizika od pobola i smrtnosti, pri čemu vrijednosti veće od 30 kg/m^2 —što se u mnogim smjernicama smatra granicom za pretilost—značajno povećavaju zdravstvene rizike. (68-71) Unatoč određenim ograničenjima, ITM je široko prihvaćen kao jednostavan i brz

klinički alat za početnu procjenu rizika te za praćenje promjena u udjelu tjelesne masti tijekom vremena, kako na razini pojedinca tako i populacije. (72)

Postoje brojni dokazi da prekomjerna tjelesna masa i pretilost, zajedno s pridruženim bolestima poput hipertenzije i inzulinske rezistencije, povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti te ukupnu morbiditet i mortalitet. (73) Također, utvrđena je pozitivna povezanost između postupnog povećanja ITM unutar normalnog i prekomjernog raspona te rizika od kardiovaskularnih bolesti. (73,74) Analiza Framingham Heart Studya pokazala je da je pretilost u odrasloj dobi (ITM 25-29,9 kg/m²) povezana s povećanim relativnim rizikom od hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti. (75) Osim toga, prisutnost pretilosti u djetinjstvu povećava rizik razvoja šećerne bolesti tipa 2, hipertenzije, dislipidemije, ateroskleroze i s njima povezanih kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi. (73,76)

Povezanost pretilosti i šećerne bolesti tipa 2 odavno je prepoznata te uvelike objašnjava visoku prevalenciju ove bolesti u brojnim zemljama. Šećerna bolest tipa 2 predstavlja značajan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti. Budući da je pretilost često udružena s arterijskom hipertenzijom i dislipidemijom, mnogi visokorizični bolesnici s pretilošću pokazuju istodobnu prisutnost više metaboličkih i kardiovaskularnih čimbenika rizika. (67,72) Stoga se pretilost (osobito njezini visokorizični oblici) može smatrati važnim pokretačem poremećaja metaboličkog i kardiovaskularnog profila, na koje je moguće djelovati farmakološkim intervencijama, ali i promjenama životnog stila. Sukladno tome, brojna istraživanja upućuju na postupno povećanje rizika od kardiovaskularnih bolesti s porastom vrijednosti indeksa tjelesne mase. (72)

Godine 1947. francuski liječnik Jean Vague uočio je da osobe s pretilošću i dijabetesom, kao i one s kliničkim znakovima kardiovaskularnih bolesti, često imaju dominantno nakupljanje masnog tkiva u središnjem dijelu tijela (tzv. androidni tip pretilosti). (77) Nasuprot tome, takva povezanost rijetko se opaža kod osoba kod kojih se masno tkivo primarno nakuplja periferno (ginoidni tip raspodjele). (77) Na temelju tih opažanja, Vague je pretpostavio da višak masnog tkiva—osobito kada je lokaliziran u području trupa—ima štetniji metabolički učinak na organizam u usporedbi s masnoćom pohranjenom u ekstremitetima. (78) Ovu hipotezu kasnije su potvrdila brojna presječna i longitudinalna istraživanja. (79)

U kardiovaskularnoj medicini, međutim, postoji određena kontroverza. Naime, pretilost može biti povezana s boljim preživljenjem u bolesnika s već postojećim kardiovaskularnim

bolestima, što se naziva „paradoks pretilosti“. (80) Ovaj je koncept predmet brojnih rasprava jer su rezultati istraživanja neujednačeni. Sve je više literature koja nudi moguća metodološka objašnjenja tog fenomena, uključujući: (1) pogreške u klasifikaciji zbog primjene indeksa tjelesne mase umjesto raspodjele tjelesne masti kao mjere pretilosti, (2) utjecaj neizmjenjenih čimbenika poput kardiorespiratorne kondicije, sarkopenije i pušenja te (3) pristranost povezana s gubitkom tjelesne mase uslijed bolesti. Osim toga, osobe s pretilošću često razvijaju kardiovaskularne bolesti u mlađoj dobi, kada su općenito boljeg zdravstvenog stanja i imaju manje komorbiditeta u usporedbi s bolesnicima koji nemaju pretilost. Podrobnija analiza ove problematike izlazi izvan okvira ovoga rada, te se čitatelj upućuje na relevantne pregledne radove koji detaljnije obrađuju ovu temu. (81-85)

Tijekom posljednjih više od 60 godina (86) prepoznato je da je kardiovaskularni rizik povezan s pretilošću i povećanom tjelesnom masom u većoj mjeri određen raspodjelom masnog tkiva nego njegovom ukupnom količinom. Pojedinci s dominantno abdominalnom, centralnom ili androidnom pretilošću izloženi su većem riziku u odnosu na osobe kod kojih prevladava gluteofemoralna, periferna ili ginoidna raspodjela masnog tkiva. Masno tkivo smješteno oko abdominalnih organa, osobito u mezenteriju i omentumu, poznato kao visceralno masno tkivo, razlikuje se od potkožnog masnog tkiva prema morfološkim i funkcionalnim obilježjima. Razlike između potkožnog (engl. subcutaneous adipose tissue, SCAT) i visceralnog masnog tkiva (engl. visceral adipose tissue, VAT) obuhvaćaju tip adipocita, njihovu endokrinu funkciju, lipolitičku aktivnost te osjetljivost na inzulin i druge hormone. Također, visceralno masno tkivo sadrži veći udio upalnih stanica, osobito makrofaga (87,88), iako takav nalaz nije dosljedno potvrđen u svim istraživanjima (89). Potkožno masno tkivo ima važnu fiziološku ulogu kao „metabolički spremnik“ za višak energije koji nastaje uslijed povećanog kalorijskog unosa i smanjene tjelesne aktivnosti, pri čemu se slobodne masne kiseline i glicerol pohranjuju u obliku triglicerida unutar adipocita. (90) Kada kapacitet pohrane potkožnog masnog tkiva bude premašen ili kada je stvaranje novih adipocita narušeno, primjerice zbog genetskih čimbenika ili fiziološkog i psihičkog stresa, dolazi do nakupljanja masnog tkiva izvan njegovih uobičajenih depoa. Dugotrajni stres, povezan s povišenim razinama kortizola, dodatno pogoduje akumulaciji visceralnog masnog tkiva. (91)

Glavna mjesta odlaganja potkožnog masnog tkiva uključuju femoroglutealnu regiju, leđa te prednju trbušnu stijenku. Procjenjuje se da se približno 80 % ukupne tjelesne masti nalazi upravo u potkožnom prostoru. U području abdomena masno tkivo raspoređeno je u dva osnovna odjeljka: potkožni i intraabdominalni. (92-94)

Visceralno masno tkivo čini približno 10-20 % ukupne tjelesne masti kod muškaraca, odnosno 5-8 % kod žena, pri čemu se njegova količina povećava s dobi u oba spola. (92) Zbog svojeg anatomskeg položaja, venska krv iz visceralnog masnog tkiva drenira se izravno u jetru putem portalne vene, za razliku od potkožnog masnog tkiva čija se drenaža odvija putem sistemske cirkulacije. Takav portalni put omogućuje jetri neposrednu izloženost slobodnim masnim kiselinama i adipokinima koje luče visceralni adipociti, što može potaknuti aktivaciju jetrenih imunoloških mehanizama i produkciju upalnih medijatora, uključujući C-reaktivni protein. (95,96)

Masno tkivo sastoji se od velikog broja adipocita, ali i drugih staničnih i izvanstaničnih komponenti, uključujući vezivno tkivo te vaskularne i živčane strukture. Stanična populacija koja ne pripada adipocitima obuhvaća upalne stanice poput makrofaga, različite imunološke stanice, preadipocite i fibroblaste. (94) Adipociti predstavljaju dominantnu staničnu komponentu masnog tkiva te služe kao glavni depoi energije u obliku kapljica triglicerida. Manji, novonastali adipociti djeluju kao učinkoviti metabolički „spremnici” koji u postprandijalnom razdoblju intenzivno preuzimaju slobodne masne kiseline i trigliceride. Međutim, povećanjem volumena adipocita dolazi do njihove funkcionalne disrupcije; veliki adipociti pokazuju smanjenu osjetljivost na inzulin, povećanu lipolitičku aktivnost te smanjenu sposobnost inhibicije lipolize pod utjecajem inzulina. Visceralno masno tkivo sadrži veći udio takvih velikih adipocita, dok potkožno masno tkivo pretežito čine manji adipociti, koji su metabolički povoljniji zbog veće osjetljivosti na inzulin i učinkovitijeg preuzimanja lipida, čime se sprječava njihovo odlaganje u neadipoznim tkivima. (96,97) Osim toga, visceralno masno tkivo karakterizira izraženija vaskularizacija, bogatija opskrba krvlju te veći stupanj inervacije u usporedbi s potkožnim masnim tkivom. (94)

Ne samo ukupna količina tjelesne masti, nego i njezina nepravilna raspodjela može dovesti do nepovoljnih prilagodbi srca. U okviru istraživanja Dallas Heart Study, koje je obuhvatilo 2710 ispitanika bez kardiovaskularnih bolesti, utvrđeno je da su razine visceralnog masnog tkiva u abdomenu, mjerene magnetskom rezonancijom, povezane s koncentričnim remodeliranjem lijeve klijetke i nepovoljnim hemodinamskim promjenama. (98) U relativno zdravoj kohorti od 1941 ispitanika, kombinacija povećanog udjela visceralne masti i smanjene skeletne mišićne mase bila je povezana sa subkliničkim pogoršanjem strukture lijeve klijetke i njezine dijastoličke funkcije. (99) Prekomjerno nakupljanje masti u visceralnim i ektopičnim područjima dovodi do stvaranja lokalnih i sistemskih proupalnih čimbenika, što rezultira

remodeliranjem lijeve klijetke, koncentričnom hipertrofijom te u konačnici dijastoličkim i sistoličkim zatajenjem srca. (100-102)

Masno tkivo može se taložiti u potkožnim masnim depovima ili u visceralnim, intramuskularnim i drugim ektopičnim depovima koji okružuju organe i krvne žile (npr. bubrege, jetru ili epikardijalni/perikardijalni prostor). Različiti depoi masnog tkiva imaju različitu biološku ulogu i različit utjecaj na metaboličko zdravlje. (61)

Nadalje, povećana količina visceralnog masnog tkiva, čak i kod osoba normalne tjelesne mase, povezana je ne samo s inzulinska rezistencija nego i s nepovoljnim metaboličkim čimbenicima rizika za koronarnu bolest srca. (103) Neovisno o stupnju pretilosti i obiteljskoj anamnezi dijabetes tipa 2, utvrđena je snažna negativna povezanost između središnjeg abdominalnog masnog tkiva (uključujući intraabdominalno i supkutano masno tkivo abdomena) i ukupne osjetljivosti organizma na inzulin. To upućuje na zaključak da središnja abdominalna adipoznost predstavlja važan pokazatelj inzulinske rezistencije. (104)

Visceralno masno tkivo nosi najveći teret metabolički nezdrave pretilosti (što dovodi do tzv. "oblika jabuke" ili "muškog tipa" pretilosti), a njegovo nakupljanje povećava kardiometabolički rizik. (105,106) Suprotno tome, potkožno masno tkivo je metabolički manje aktivno, a osobito povećanje glutealnog depoa ("ginoidni tip" pretilosti) povezano je s nižim kardiometaboličkim rizikom. (107) Nedavno uveden pojam „tanko izvana, masno iznutra“ (TOFI - *Thin on the Outside, Fat on the Inside*) koristi se za opis osoba koje imaju malo potkožnog masnog tkiva, bilo periferno ili abdominalno, ali istodobno pokazuju visoke razine ektopičnog, odnosno intraorganskog nakupljanja masti. (108,109)

Epikardijalna mast, koja se smatra ektopičnom masnoćom u srcu, nalazi se između parijetalnog i visceralnog perikarda. Ima zaštitnu ulogu za srce jer je izvor slobodnih masnih kiselina - energije za kardiomiocyte - te fizički štiti koronarne arterije i doprinosi zadržavanju topline. (110) S druge strane, višak epicardijalne masti povezan je s lipotoksičnošću uslijed prekomjerne opskrbe slobodnim masnim kiselinama, srčanom hipertrofijom i dijastoličkom disfunkcijom. (110) Epikardijalno masno tkivo povećano je kod pacijenata s dijabetes tipa 2 (110,111), a njegova akumulacija povezuje se i s prisutnošću koronarne bolesti srca. (112,113)

Pretilost dovodi do nakupljanja masnog tkiva u perikardijalnom, epikardijalnom i perivaskularnom prostoru. Ukupna količina masnoće koja okružuje srce (zbroj epikardijalne i perikardijalne masti) povezana je s prisutnošću kardiovaskularnih bolesti neovisno o

uobičajenim pokazateljima pretilosti (114), kao i s budućim kardiovaskularnim događajima kod osoba bez prethodno dijagnosticirane bolesti. (115) Epikardijalna mast, koja predstavlja visceralnu mast smještenu između vanjske stijenke miokarda i visceralnog sloja perikarda, dobar je pokazatelj visceralne pretilosti te je povezana s ranim (subkliničkim) razvojem ateroskleroze i koronarne bolesti srca. (116) Debljina i povećanje epikardijalnog masnog tkiva mogu biti korisni u procjeni kardiometaboličkog rizika te su povezani s većim rizikom od akutnih koronarnih sindroma i atrijske fibrilacije nakon operacija na srcu. (117)

Za određenu količinu masnog tkiva, rizik od kardiometaboličkih komplikacija znatno varira te ovisi o raspodjeli masnoće i količini mišićne mase. Metabolički nezdrava normalna tjelesna težina obilježena je visokom količinom visceralne masti, niskom količinom masti u nogama i smanjenom mišićnom masom. (118)

Pretilost dovodi do kroničnog, niskog stupnja upale u masnom tkivu. (119,120) Osobito je visceralna pretilost snažno povezana s razvojem kardiovaskularnih bolesti. (121,122) Stoga je razumijevanje promjena (remodeliranja) različitih depoa masnog tkiva tijekom pretilosti od ključne važnosti za sprječavanje štetnih posljedica. (73)

Tijekom pretilosti masno tkivo se može povećavati na dva načina: povećanjem veličine postojećih adipocita (hipertrofija) ili povećanjem njihova broja (hiperplazija), pri čemu relativna važnost tih mehanizama ovisi o vrsti depoa, spolu i dobi. (123) U početnim uvjetima, uz standardnu prehranu, ni visceralno ni potkožno masno tkivo ne pokazuju značajno stvaranje novih adipocita kod odraslih ljudi i miševa. (123,124) Međutim, dugotrajna prehrana bogata mastima kod miševa dovodi do povećane hiperplazije i hipertrofije u visceralnom masnom tkivu, uključujući mezenterično perivaskularno masno tkivo, dok se potkožno masno tkivo prilagođava povećanom unosu energije uglavnom hipertrofijom. (123)

Uloga hipertrofije u odnosu na hiperplaziju u razvoju metaboličkog sindroma još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Maksimalno povećanje adipocita u uznapredovaloj pretilosti može dovesti do iscrpljenja kapaciteta za pohranu lipida, što potiče nakupljanje masti u drugim organima, poput jetre, i time doprinosi razvoju metaboličkog sindroma. (125) S druge strane, visceralno masno tkivo podložnije je upali, što dodatno utječe na metaboličke poremećaje i kardiovaskularne ishode. (126)

Razlike u raspodjeli masnog tkiva povezane sa spolom također su značajne: žene najčešće nakupljaju masno tkivo u potkožnim depozitima, dok muškarci i žene nakon menopauze imaju veću sklonost nakupljanju masnog tkiva u centralnim, visceralnim područjima. (127)

Schaefer (128) je prvi izvijestio o prekomjernom nakupljanju masnog tkiva u gušterači te o korelaciji između tjelesne mase i težine gušterače. Deset godina kasnije, Ogilvie (129) je potvrdio te nalaze izvješćujući da je težina gušterače kod pretilih kadavera bila 17 % veća nego kod mršavih kadavera. Olsen (130) je uočio značajan porast masnog tkiva gušterače s dobi u oba spola, dok je Stamm (131) izvijestio da 25 % povećanje masnog tkiva gušterače značajno povećava učestalost razvoja dijabetes tipa 2 i ateroskleroze.

Od prvih izvještaja koristili su se različiti termini za opis intrapankreatične masti (engl. intrapancreatic fat, IPF). (132,133) Iako ne postoji standardizirana nomenklatura, pojam „nealkoholna masna bolest gušterače“ (NAFPD, engl. Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease) postaje prihvaćen. (134) NAFPD se opisuje kao fenotip steatoze gušterače u odsutnosti konzumacije alkohola, virusnih infekcija, toksina ili kongenitalnih metaboličkih sindroma, a povezan je s inzulinskom rezistencijom, pothranjenošću, pretilošću, metaboličkim sindromom, starenjem, fibrozom gušterače (133,135) i povećanim rizikom za karcinom gušterače. (136)

Gušterača je smještena retroperitonealno u gornjem dijelu abdomena, iza želuca, te se anatomske dijeli na tri cjeline: glavu, tijelo i rep. Glava gušterače okružena je dvanaesnikom, dok se rep proteže prema hilusu slezene, a tijelo se nalazi iza piloričnog dijela želuca. Istraživanja pokazuju da postoji izraženija sklonost nakupljanju masnog tkiva u području tijela i repa gušterače nego u njezinoj glavi, osobito kod osoba s povećanim rizikom za razvoj dijabetes tipa 2. (137) Osim svoje građe, gušterača ima i egzokrinu i endokrinu funkciju koje su ključne za metaboličko zdravlje. Egzokrini dio čini više od 95% parenhima i sastoji se od acinusnih i duktalnih stanica koje proizvode, izlučuju i transportiraju probavne enzime u dvanaesnik tijekom probave. Endokrini dio čini oko 2% parenhima te luči hormone, uključujući inzulin i glukagon, izravno u krvotok radi regulacije homeostaze glukoze. (138) Zbog toga funkcija gušterače ima ranu i važnu ulogu u razvoju dijabetes tipa 2 kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću, uključujući i one s TOFI fenotipom. Smatra se da povećano nakupljanje masti unutar gušterače može akutno narušiti sekreciju inzulina nakon obroka, čime se dugoročno potiče razvoj hiperglikemije i dijabetesa tipa 2. (138)

Hiperinzulinemija nastaje zbog genetske sklonosti, kronične prekomjerne prehrane i smanjenog jetrenog klirensa inzulina te predstavlja rani pokazatelj rizika za metabolički sindrom. U početku potiče pohranu viška energije u potkožnom masnom tkivu, no s vremenom dolazi do hipertrofije adipocita i razvoja inzulinske rezistencije. (139) Kada se kapacitet skladištenja iscrpi, dolazi do ektopičnog nakupljanja masti u jetri, gušterači i abdomenu. To uzrokuje dodatno pogoršanje inzulinske rezistencije, povišenje glukoze natašte i pojačanu produkciju VLDL-triglicerida. Posljedično se lipidi talože u perifernim tkivima, uključujući mišiće i gušteraču. Nakupljanje masti u gušterači oštećuje funkciju β -stanica, što dugoročno može dovesti do dijabetes tipa 2. Smanjenje ektopične masti može preokrenuti ove procese i predstavlja ključnu strategiju prevencije i liječenja metaboličkog sindroma. (139)

Ektopično nakupljanje masnog tkiva prisutno je u gušterači i srcu, no čimbenici osim pretilosti koji doprinose tim akumulacijama još nisu u potpunosti razjašnjeni. Masno tkivo u gušterači povezano je s patofiziologijom dijabetesa i regulacijom glikemije, dok akumulacija masti u srcu, uključujući koronarne arterije, povezuje se s teško liječivim srčanim bolestima. (140)

Bubrezi, koji su okruženi visceralnim masnim tkivom u abdominalnoj šupljini, podložni su ektopičnom nakupljanju masti, osobito u području bubrežnog sinusa. (141) Bubrežni sinus predstavlja perirenalno područje koje se proteže od hilusa bubrega do ruba bubrežnog parenhima, kroz koje u bubrežnu ulaze bubrežna vena, arterija, limfne žile i ureter. (142) S patofiziološkog aspekta, prekomjerno nakupljanje masti u ovom području može povećati intraabdominalni tlak, što dovodi do kompresije niskotlačnih venskih struktura bubrega te posljedično uzrokuje povećanje volumena bubrega, porast intersticijskog tlaka i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS). (142) Aktivacija RAAS-a povezana je s razvojem arterijske hipertenzije, ateroskleroze, inzulinske rezistencije i drugih nepovoljnih ishoda povezanih s pretilošću. (143)

„Masni bubrežni sinus” označava patološko nakupljanje lipida u bubrežnom parenhimu i sinusu, koje se sve više povezuje s razvojem kronične bubrežne bolesti, hipertenzije i metaboličkih poremećaja. Smatra se da ovaj proces narušava bubrežnu funkciju putem mehaničkog pritiska na vaskularne strukture te posljedičnih hemodinamskih i metaboličkih promjena, uključujući upalne procese. Kronična upala niskog intenziteta ima značajnu ulogu u progresiji bolesti. (144) Zbog rastuće kliničke važnosti, masni bubrežni sinus se sve češće istražuje kao važan čimbenik u dijagnostici i liječenju. (145-148). Masni bubrežni sinus često se javlja istodobno s

metaboličkim poremećajima poput pretilosti, šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije, masne bolesti jetre i metaboličkog sindroma. Pretilost se smatra jednim od glavnih rizičnih čimbenika, snažno povezanih s ektopičnim nakupljanjem lipida u bubrezima. (149,150) Dodatno, inzulinska rezistencija, oksidativni stres i kronična upala niskog intenziteta doprinose pogoršanju ovog stanja te ga povezuju s nepovoljnim bubrežnim i kardiovaskularnim ishodima. Istraživanja pokazuju da osobe s masnom jetrom imaju značajno veću vjerojatnost razvoja masnog bubrega, što upućuje na zajedničke patogenetske mehanizme temeljene na ektopičnoj akumulaciji masti. (149,150)

Nakupljanje masti u bubrezima potiče razvoj upalnih procesa i fibroze te posljedično može doprinijeti nastanku kronične bubrežne bolesti. Eksperimentalna istraživanja upućuju na to da protuupalni terapijski pristupi mogu ublažiti oštećenje bubrega povezano s akumulacijom lipida. Nakupljanje lipida u bubrežnom tkivu aktivira puteve oksidativnog stresa, proupalne signalne mehanizme te sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Lipotoksičnost zahvaća sve glavne stanične populacije u bubregu, uključujući mezangijske stanice, podocyte, glomerularne endotelne stanice i epitelne stanice proksimalnih tubula. Djelomično posredovano putem receptora CD36, nakupljanje lipida potiče ekspresiju čimbenika rasta (poput TGF- β 1, PDGF i CTGF) te proupalnih citokina i kemokina (npr. IL-1 β , IL-6, MCP-1, NF- κ B i TNF- α). Navedeni medijatori sudjeluju u regrutaciji leukocita, mezangijskoj ekspanziji, disfunkciji glomerularnog endotela, gubitku podocita te oštećenju tubula uz narušavanje bazalne membrane. (144,148)

U sustavnom pregledu koji Raphaela i suradnika (148) navodi se da osobe s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću dosljedno pokazuju povišene razine bubrežne masnoće, osobito u kontekstu metaboličkog sindroma. Smanjenje tjelesne mase povezano je s redukcijom masnog tkiva u području bubrežnog sinusa, dok su promjene u parenhimskoj masnoći znatno manje izražene, čak i nakon barijatrijskih zahvata i dijetnih intervencija. (151) Ovi nalazi sugeriraju da visceralne masne naslage mogu biti osjetljive na kalorijsko ograničenje, dok intrarenalna akumulacija lipida u parenhimu može perzistirati unatoč gubitku tjelesne mase, što potencijalno doprinosi dugotrajnom oštećenju bubrežne funkcije. (152) Nadalje, uočena je povezanost između jetrene steatoze i nakupljanja masti u bubrezima, što upućuje na zajednički mehanizam ektopičnog taloženja masti kao obilježja metaboličkog sindroma, uz posljedičnu sustavnu upalu, fibrozu i nepovratna oštećenja organa. U životinjskim modelima pokazano je da prehrana bogata fruktozom potiče razvoj obilježja metaboličkog sindroma i bubrežne steatoze, pri čemu su uočeni mehanizmi slični onima koji se javljaju u jetrenoj steatozi. (148,153)

Raspodjela masnog tkiva može se prikazati i kvantificirati različitim slikovnim metodama. Dvoenergijska rendgenska apsorpciometrija (DEXA) omogućuje grubu procjenu ukupne raspodjele masnog tkiva u tijelu, dok ultrazvuk pruža precizniju procjenu debljine potkožnog, glutealnog, a ponekad i visceralnog masnog tkiva u području prsnog koša ili abdomena. Magnetska rezonancija (MR) omogućuje vrlo detaljnu analizu raspodjele masnog tkiva, uključujući i volumetrijsku procjenu. CT se smatra zlatnim standardom za volumetrijsku procjenu masnog tkiva, kao i ektopičnih masnih depoa (npr. u jetri ili skeletnim mišićima). I MR i CT omogućuju precizno određivanje rasporeda masnog tkiva, uključujući visceralno i potkožno masno tkivo. (61)

Metode umjetne inteligencije temeljene na CT snimkama omogućuju dodatnu analizu masnog tkiva, uključujući procjenu njegove kvalitete, veličine adipocita te teksture i sastava. Ove značajke odražavaju upalno i metaboličko stanje samog tkiva. (154)

2. PROBLEMATIKA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. PROBLEMATIKA ISTRAŽIVANJA

Pretilost je veliki javnozdravstveni problem te vodi ubrzanom aterosklerozi. Zdravstvene rizike povezane s pretilošću najčešće povezujemo s visceralnim masnim tkivom u trbušnoj šupljini. U novije vrijeme istražuje se rizik masnog tkiva nakupljenog u organima i tkivima gdje se inače mast ne nakuplja (tzv. ektopične lokacije), poput epikarda, gušterače, jetre, bubrega, mišića i sl. Neki istraživači predlažu da ektopične nakupine masnog tkiva imaju lokalni učinak na organ gdje se nakupljaju, drugi smatraju da su učinci ektopičnog masnog tkiva rašireniji. Predloženo istraživanje će utvrditi je li ektopično masno tkivo nezavisno povezano s kalcifikatima u arterijama torako-abdominalno-zdjelične regije. MSCT toraksa, abdomena i zdjelice nam omogućuje izravan uvid i kvantifikaciju svih opisanih parametara.

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Glavni ciljevi istraživanja su utvrditi:

1.1. Povezanost volumena kalcifikata aorte, visceralnih ogranaka aorte i zdjeličnih arterija s volumenom visceralnog masnog tkiva

1.2. Povezanost volumena kalcifikata aorte, visceralnih ogranaka aorte i zdjeličnih arterija s ektopičnim nakupinama masnog tkiva jetre, sinusa bubrega i gušterače

2. Sporedni ciljevi su:

2.1. Utvrditi međusobnu povezanost različitih nakupina masti u abdomenu

2.2. Utvrditi međusobnu povezanost volumena kalcifikata torakalne i abdominalne aorte s volumenima kalcifikata visceralnih ogranaka aorte i zdjeličnih arterija

3. HIPOTEZE

U istraživanju smo testirali sljedeće hipoteze:

1. Volumen kalcifikata stijenke svih promatranih arterija (aorta, visceralni aortalni ogranci i zdjelične arterije) je povezan s volumenom visceralnog masnog tkiva
2. Od ektopičnog masnog tkiva, jedino je mast u sinusu bubrega povezana s volumenom kalcifikata renalnih arterija
3. Nakupine masti u jetri i gušterači te perirenalnom prostoru nisu povezane s volumenom kalcifikata svih promatranih arterija (aorta, visceralni aortalni ogranci i zdjelične arterije)
4. Ektopična mast u gušterači je najslabije povezana s volumenom kalcifikata svih promatranih arterija (aorta, visceralni aortalni ogranci i zdjelične arterije)

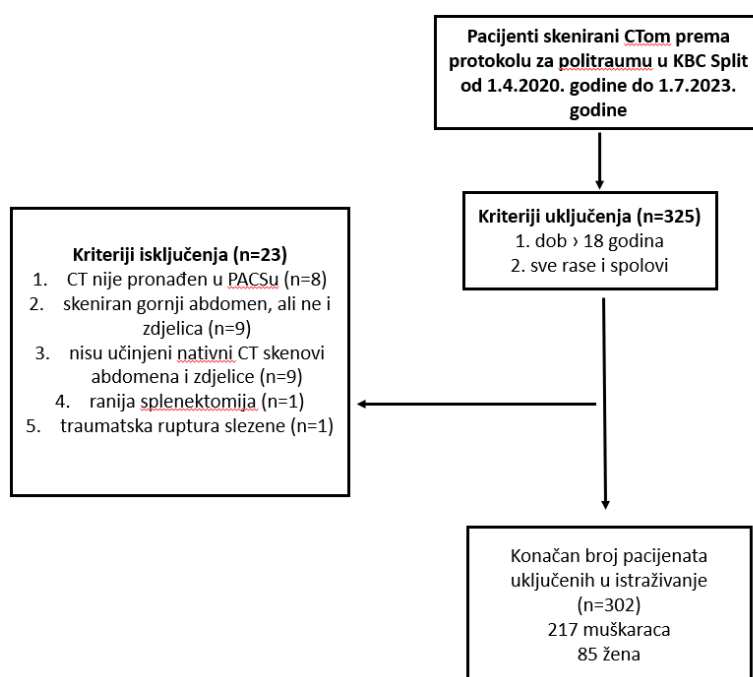
4. MATERIJALI I METODE

4.1. DIZAJN STUDIJE I ISPITANICI

Provedena je retrospektivna presječna opservacijska studija nasumično na odabranoj odrasloj populaciji, tj. na pacijentima podvrgnutima snimanju hitnog MSCT-a po protokolu za politraumu (CT glave, vratne kralježnice, toraksa, abdomena i zdjelice), upućenih na snimanje preko Hitnog kirurškog prijema Kliničkog bolničkog centra Split, i to u razdoblju između travnja 2020. godine i lipnja 2023. godine. MSCT skeniranje provedeno je na 128-slojnom CT-a (Somatom, Siemens, Berlin, Njemačka).

Slikovni materijal je povučen za potrebe analiza i mjerenja iz Sustava za arhiviranje i komunikaciju (eng. Picture Archiving and Communication System, PACS), dok je medicinska dokumentacija (dob, spol pacijenata te anamneza i laboratorijski nalazi) povučena iz radiološkog informacijskog sustava (RIS) i bolničkog informacijskog sustava (BIS).

Uključeni su odrasli pacijenti oba spola i svih rasa, nakon čega su isključeni pacijenti: (1) s nepotpunom medicinskom dokumentacijom; (2) s nepotpunom slikovnom dokumentacijom; (3) s traumatskim ozljedama promatranih organa i organskih sustava (4). Nakon izračuna statističkoga uzorka, uključena su 302 pacijenata koji zadovoljavaju kriterije uključenja i isključenja.



Slika 1. Dijagram tijeka pacijenata uključenih u istraživanje

4.2. MJERENJE I POSTUPCI

4.2.1. MJERENJE VOLUMENA VISCERALNE MASTI

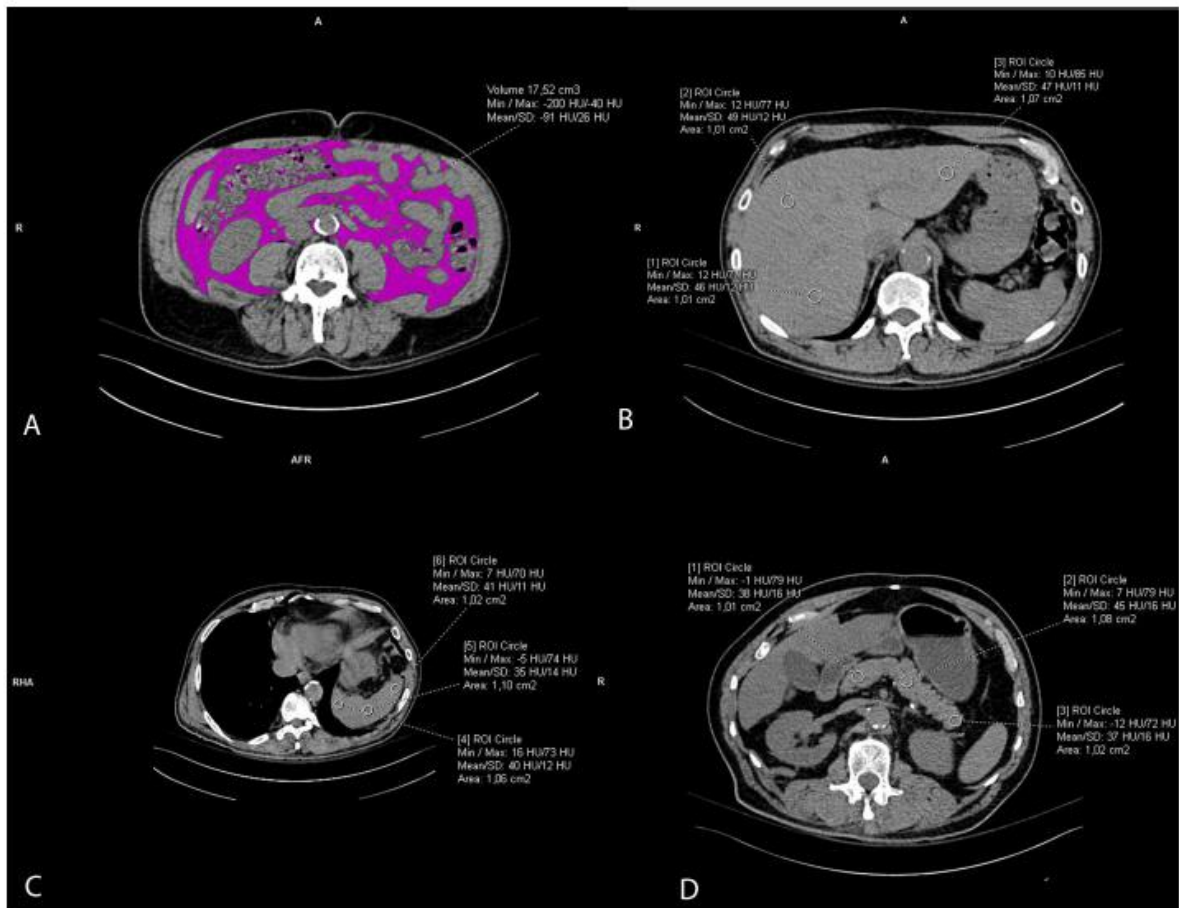
Volumen intraabdominalne visceralne masnoće, izražen u cm^3 , izmjeren je na nativnom CT snimku ručnim iscrtavanjem linije duž unutarnjeg obrisa trbušnih mišića koji okružuju trbušnu šupljinu na razini pupka. CT vrijednosti atenuacije masnog tkiva u rasponu od -200 do -40 HJ poluautomatski su segmentirane unutar iscrtane linije, a volumen visceralne masnoće automatski je izračunat pomoću Siemensovog softvera syngo.via VB60A_HF08.

4.2.2. MJERENJE EKTOPIČNE MASTI U JETRI I GUŠTERAČI

CT denziteti jetre procijenjeni su iscrtavanjem triju kružnih područja interesa (ROI, *engl. Region of Interest*) približno jednake veličine (oko 1 cm^2) na razini portalne vene, i to u lijevom režnju, desnom prednjem režnju i desnom stražnjem režnju jetre. Sva ROI područja pažljivo su postavljena unutar parenhima jetre, pri čemu su bilijarne, vaskularne i ekstrahepatične strukture bile isključene. Konačna vrijednost denziteta jetre predstavljala je prosjek Hounsfieldovih jedinica (HJ) na tri mjerna mjesta.

Denziteti slezene određeni su na sličan način, izračunavanjem prosjeka triju ručno postavljenih kružnih ROI područja (približno 1 cm^2) na tri različita mjesta unutar istog presjeka. Indeks denziteta, odnosno omjer denziteta jetre i slezene (*engl. liver-to-spleen ratio, L/S*), izračunat je dijeljenjem prosječnog denziteta jetre s prosječnim denzitetom slezene, gdje L označava denzitet jetre, a S denzitet slezene. (155,156) Ovaj indeks korišten je kao mjera nakupljanja masti u jetri (ektopična masnoća).

Pet ROI područja iscrtano je preko uncinatnog nastavka, glave, vrata, tijela i repa gušterače, dok su tri ROI područja iscrtana u slezeni, kao što je prethodno navedeno. (157,158) U oba organa korištena su kružna ROI područja veličine 1 cm^2 . Kako bi se osigurala reproduktivnost mjerenja, ROI su ručno postavljani s ciljem izbjegavanja krvnih žila i parenhimskih kalcifikacija. Izračunata je prosječna vrijednost ROI-ja, nakon čega je određen omjer denziteta gušterače i slezene (*engl. pancreas-to-spleen ratio, P/S*) dijeljenjem srednje vrijednosti denziteta gušterače sa srednjom vrijednošću denziteta slezene. Omjer denziteta gušterače i slezene značajno korelira s nakupljanjem masti u gušterači (pankreasna steatoza, ektopična masnoća), što je potvrđeno histopatološki. (158-162)



Slika 2. Reprezentativne aksijalne CT snimke koje prikazuju procjenu volumena visceralnog masnog tkiva (A), mjerenje atenuacije jetre (B), mjerenje atenuacije slezene (C) i mjerenje atenuacije gušterače (D). (Izvor: slika iz dokumentacije istraživanja)

4.2.3. MJERENJE EKTOPIČNE MASTI U SINUSU BUBREGA I SLIKOVNIH PARAMETARA BUBREGA

Presjeci na razini bubrežnog hilusa svakog bubrega koji su sadržavali najveću količinu sinusne masti korišteni su za mjerenje površine masti u bubrežnom sinusu (cm²), što predstavlja nakupljanje ektopične masti u bubrežnom sinusu. Površina sinusne masti ručno je ocrтана i identificirana prema svom niskom denzitetu masnog tkiva s negativnim HJ vrijednostima.

Duljina bubrega mjerena je na koronalnim rekonstrukcijama kao najveći kraniokaudalni promjer svakog bubrega. Debljina bubrežnog parenhima mjerena je na razini hilusa na aksijalnim presjecima.



Slika 3. Reprezentativne CT snimke koje prikazuju mjerenja volumnih parametara bubrega: površinu masnog tkiva bubrežnog sinusa (A), duljinu bubrega (B) i debljinu bubrežnog parenhima (C). (Izvor: slika iz dokumentacije istraživanja)

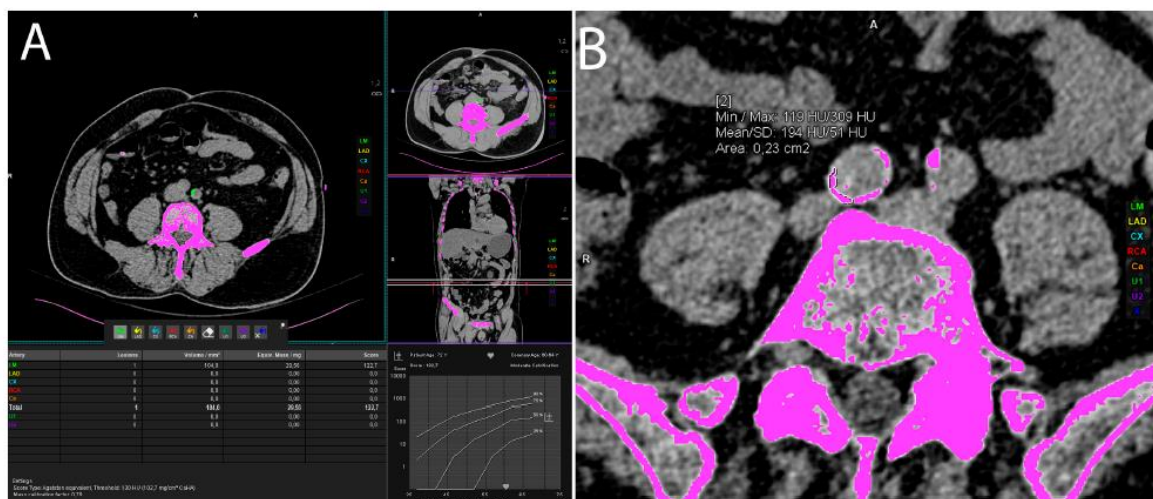
4.2.4. MJERENJE VASKULARNIH KALCIFIKACIJA

Vaskularne kalcifikacije mjerili su obučeni radiolozi pomoću Siemens (München, Njemačka) Syngovia postprocesnog alata „Ca Scoring“, koji procjenjuje kalcifikacije na nativnim CT snimkama. Alat se rutinski koristi za procjenu kalcifikacija koronarnih arterija uz izračun Agatstonovog rezultata. Svaki istraživač prošao je obuku prije provođenja mjerenja.

Promatrano je deset arterija: abdominalna aorta, celijačni trunkus — celijačna arterija, gornja i donja mezenterična arterija, lijeva i desna bubrežna arterija, lijeva i desna zajednička ilijačna arterija te lijeva i desna vanjska ilijačna arterija.

Postupak je bio sljedeći: na nativnim/prekontrastnim snimkama svaka arterijska kalcifikacija bila je ručno označena i zbrojena u ukupni volumen kalcifikacija svake arterije. Ako su vaskularne kalcifikacije bile preblizu koštanim strukturama (kralježnici) ili su se širile u susjednu arteriju (npr. iz torakalne u abdominalnu aortu), korišteni su slobodoručni (*freehand*) ROI-ji na svim snimkama na kojima se lezija protezala kako bi se razgraničile kalcifikacije od interesa i izračunao njihov volumen.

Na kraju je volumen kalcifikacija unutar svake arterije izražen u mm³.



Slika 4. Reprezentativne aksijalne CT snimke koje prikazuju mjerenje vaskularne kalcifikacije ručnim označavanjem svake kalcifikacije u ciljnoj arteriji (A) ili primjenom metode slobodno definiranog ROI-a u slučaju većih kalcifikacija (B). (Izvor: slika iz dokumentacije istraživanja)

4.2.5. LABORATORIJSKI PARAMETRI

Od laboratorijskih parametara, prikupljeni su sljedeći markeri funkcije bubrega iz BIS-a: kreatinin i procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR). Ovi parametri uzorkovani su istog dana kada je provedeno MSCT snimanje.

4.3. STATISTIČKE ANALIZE I POSTUPCI

Statistička analiza provedena je korištenjem programskog jezika Python, verzija 3.9 (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, SAD). Korištene su statističke biblioteke Pingouin verzije 0.5.3 i SciPy verzije 1.11.3, Scikit-learn verzije 1.0.1 (163) i Statsmodels verzije 0.13.1 (164). Za vizualizaciju korišten je Seaborn verzije 0.12.2 (165). Korelacije između dviju kvantitativnih varijabli izračunate su korištenjem Spearmanove korelacije i Spearmanove parcijalne korelacije. Zbog velikog broja parcijalnih korelacija korištena je Bonferronijeva korekcija za višestruka testiranja, što znači da je za parcijalne korelacije alfa vrijednost jednaka 0,00005, a p vrijednosti niže od alfa smatrane su značajnima. Parcijalna

korelacija pomogla nam je provjeriti mnoge veze između varijabli, uzimajući u obzir faktore koji mogu utjecati na rezultate. Ako je pronađena granična vrijednost za Variance Inflation Factor (VIF), to je odredilo koja će varijabla biti zadržana u regresijskoj analizi. Višestruka regresija provedena je u statsmodels verzije 0.14.0, nakon testiranja kolinearnih varijabli. Koristili smo i logističku regresiju zbog značajnog broja nultih vrijednosti u zavisnoj varijabli za abdominalne, torakalne i bubrežne arterije. Prije svake regresijske analize provedena je standardizacija podataka unutar biblioteke scikit-learn, a prikazani koeficijenti regresije su svi standardizirani. Alfa (α) za sve regresije iznosila je 0,05. Za standardizaciju podataka i osiguravanje da su regresijski koeficijenti na usporedivoj skali korišten je StandardScaler. Standardizacijom podataka pomoću StandardScalera svaka značajka transformirana je tako da ima srednju vrijednost 0 i standardnu devijaciju 1. Posljedično, regresijski koeficijenti predstavljaju standardizirane regresijske koeficijente. Varijable u regresijskim analizama provjerene su na multikolinearnost pomoću VIF-a. Prediktori su odabrani tako da nijedan VIF nije prelazio 5. Prediktori s p-vrijednostima statističke značajnosti zadržani su, dok su oni znatno udaljeni od alfa vrijednosti uklonjeni. Konačni skup prediktora sastoji se od onih koji su statistički značajni uz niske VIF vrijednosti ($VIF < 5$).

5. REZULTATI

Uzorak ispitivane populacije obuhvatio je 302 sudionika, od kojih je 85 (28,15 %) bilo žena, a 217 (71,85 %) muškaraca. Ispitanici su uglavnom bili srednje životne dobi (medijan dobi bio je 53 godine), pri čemu su žene bile nešto starije od muškaraca (medijan 62 naspram 46 godina, $p < 0,001$). U populacijskoj skupini nije zabilježen značajno veći udio komorbiditeta, a najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija.

Nakon abdominalne aorte (1198,32 mm³), obje zajedničke ilijačne arterije imale su drugi najveći volumen kalcifikacije (desna 377,54 i lijeva 389,27 mm³), a slijedile su ih obje vanjske ilijačne arterije (desna 114,59 i lijeva 83,13 mm³). Za razliku od njih, prednje visceralne grane — celijačni trunkus, AMS i AMI — imale su manji volumen kalcifikacije (22,56; 28,65 i 0,80 mm³).

Tablica 1. Osnovne karakteristike uzorka populacije i medijan (Q1-Q3) vrijednosti promatranih parametara.

		Ukupno	Žene	Muškarci	<i>P</i> vrijednost *
Demografske karakteristike i	dob (godine)	53 (32-64)	62 (49-72)	46 (20-59)	< 0,0001
	spol (N, %)	302 (100%)	85 (28,15%)	217 (71,85%)	< 0,0001
	pušenje				
	da	61 (20,19%)	24	37	-
	ne	105 (34,76%)	27	78	-
	bivši pušač	26 (8,6%)	7	18	-
Kliničke	nije dostupno	110 (36,42%)	27	84	-
	arterijska hipertenzija, DA	58 (19,20%)	26 (30,58%)	32 (14,74%)	-
	diabetes mellitus, DA	25 (8,27%)	13 (15,29%)	12 (5,52%)	-
	hiperkolesterolemija, DA	38 (12,58%)	23 (27,06%)	15 (6,91%)	-
Radiološki	J/S	1,3 (1,14-1,45)	1,28 (1,20-1,51)	1,3 (1,11 - 1,43)	0,099
	G/S	0,98 (0,8-1,05)	0,95 (0,82-1,02)	0,97 (0,8-1,06)	0,584
	visceralna mast (cm ³)	18,42 (10,7-27,74)	14,30 (8,11-19,88)	21,26 (12,85-30,02)	< 0,0001

abdominalna aorta (vol/mm ³)	1198,32 ± 2642,19	1533,15 ± 2560,95	1066,56 ± 2667,77	< 0,0001
celijačno stablo (vol/mm ³)	22,56 ± 97,20	34,02 ± 113,04	18,12 ± 90,14	0,05
gornja mezenterična arterija (vol/mm ³)	28,65 ± 110,88	29,12 ± 81,12	28,47 ± 120,72	0,66
donja mezenterična arterija (vol/mm ³)	0,8 ± 7,2	2,06 ± 12,75	0,3 ± 2,85	0,808
zajednička ilijačna arterija, desna (vol/mm ³)	377,54 ± 866,64	481,35 ± 855,75	336,87 ± 869,44	0,038
zajednička ilijačna arterija, lijeva (vol/mm ³)	389,27 ± 924,65	415,74 ± 761,92	379,03 ± 981,85	0,366
vanjska ilijačna arterija, desna (vol/mm ³)	114,59 ± 477,75	129,78 ± 557,07	108,64 ± 444,14	0,404
vanjska ilijačna arterija, lijeva (vol/mm ³)	83,13 ± 306,38	78,14 ± 304,26	85,09 ± 307,88	0,406

* Mann-Whitney test; J/S - omjer atenuacije jetra/slezena; G/S - omjer atenuacije gušterača/slezena

Parcijalne korelacije između kalcifikacija grana abdominalne aorte i mjera abdominalne masti nisu bile statistički značajne nakon uzimanja u obzir zbunjujućih čimbenika (nije prikazano), za razliku od značajnih korelacija aorte i većine njezinih grana, kao i korelacija među mjerama masnog tkiva, koje su sve prikazane u Tablici 2. Prikazane parcijalne korelacije bile su pozitivne te umjerene do jake. Jedino su visceralna i ektopična mast u gušterači pokazale negativnu korelaciju ($Rho = -0,29$). Volumeni kalcifikacija abdominalne aorte i njezinih grana prikazani su stupčastim dijagramom.

Ektopično masno tkivo (omjer jetra-slezena i omjer gušterača-slezena) nije se značajno razlikovalo između žena i muškaraca, no muškarci su imali više visceralnih masnih naslaga ($p < 0,0001$). Najviše kalcificirana krvna žila bila je abdominalna aorta, s prosječnim volumenom kalcifikacije od 1198,32 mm³ u ukupnom uzorku populacije, pri čemu je volumen kalcifikacije bio značajno veći kod žena nego kod muškaraca (1533,15 naspram 1066,56 mm³, $p < 0,0001$).

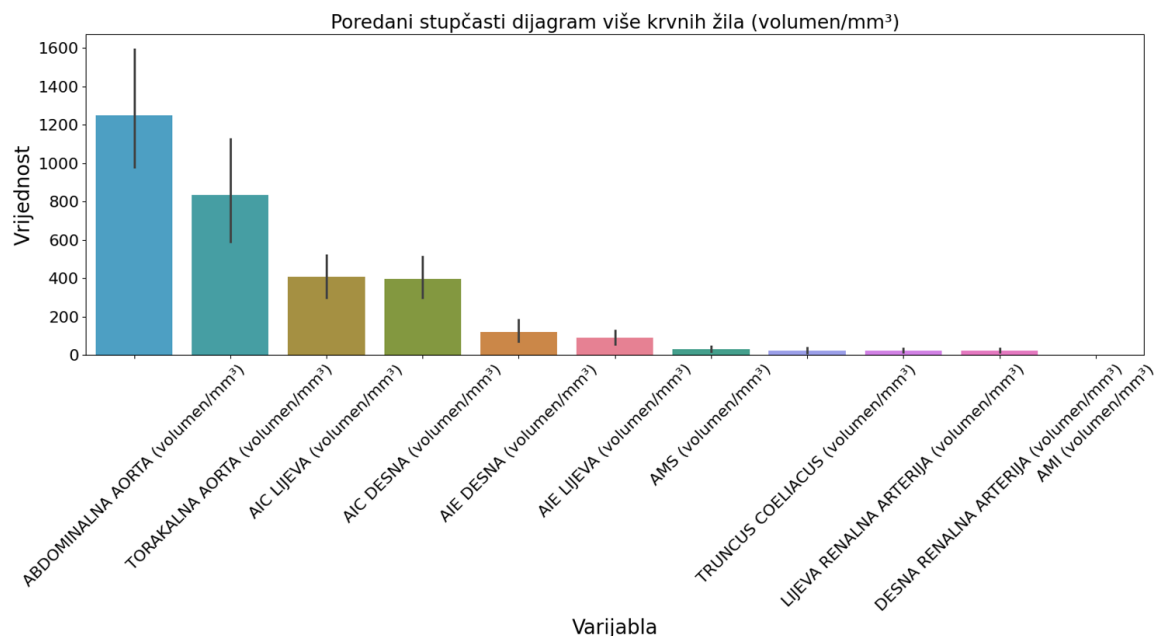
Višestruke regresijske analize s volumenima kalcifikacija abdominalne aorte, gornje mezenterične arterije i zajedničke ilijačne arterije kao zavisnim varijablama te mjerama visceralne i ektopične masti kao nezavisnim varijablama, nakon uklanjanja utjecaja ostalih zbunjujućih čimbenika, pokazale su da je jedini značajan neovisni prediktor kalcifikacije abdominalne aorte bila visceralna mast ($p = 0,006$, $\alpha = 0,05$), za razliku od ektopične masti ($p = 0,657$, $\alpha = 0,05$ i $p = 0,903$, $\alpha = 0,05$ za omjer jetra-slezena i omjer gušterača-slezena); $R^2 = 0,039$.

Također, visceralna mast bila je značajan nezavisni prediktor kalcifikacije zajedničke ilijačne arterije ($p = 0,001$), za razliku od omjera jetra-slezena i omjera gušterača-slezena ($p = 0,193$ i $p = 0,147$), koji nisu bili značajni; R^2 za zajedničku ilijačnu arteriju iznosio je 0,058. Volumen visceralne masti bio je značajan prediktor kalcifikacija gornje mezenterične arterije ($p = 0,013$), kao i omjer jetra-slezena ($p = 0,027$), dok omjer gušterača-slezena nije bio značajan ($p = 0,143$); uz R^2 od 0,047.

Tablica 2. Spearmanovi koeficijenti korelacije (Rho) između MSCT-om dobivenog volumena kalcifikacija (mm^3) u promatranim arterijama i mjera visceralne i ektopične masti u ukupnom uzorku populacije ($\alpha = 0,00005$, Bonferronijeva prilagodba za višestruke usporedbe).

Parametri	Medijan $\pm$ SD
Visceralna mast (cm^3)	20,37 $\pm$ 12,60
Denziteti jetre (HJ)	52,18 $\pm$ 10,71
Denziteti slezene (HJ)	40,99 $\pm$ 5,95
J/S	1,29 $\pm$ 0,32
Denziteti gušterače	37,46 $\pm$ 11,37
G/S	0,92 $\pm$ 0,3
Dužina lijevog bubrega (cm)	11,17 $\pm$ 1,24
Dužina desnog bubrega (cm)	10,92 $\pm$ 1,30
Debljina parenhima lijevog bubrega (cm)	1,73 $\pm$ 0,29
Debljina parenhima lijevog bubrega (cm)	1,72 $\pm$ 0,59
Površina masnog tkiva lijevog bubrega (cm^2)	2,83 $\pm$ 1,53
Površina masnog tkiva lijevog bubrega (cm^2)	2,56 $\pm$ 1,60
kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	86,29 $\pm$ 29,49
eGFR (mL/min/1,73 m^2)	87,84 $\pm$ 22,78
Volumen kalcifikata torakalne aorte (mm^3)	867,81 $\pm$ 2566,46
Volumen kalcifikata abdominalne aorte (mm^3)	1198,32 $\pm$ 2642,19
Volumen kalcifikata lijeve renalne arterije (mm^3)	22,60 $\pm$ 74,46
Volumen kalcifikata desne renalne arterije (mm^3)	21,71 $\pm$ 82,13

HJ-Hounsfieldove jedinice; J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena, eGFR- procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)



Slika 4. Stupčasti dijagram prikazuje volumen kalcifikacije promatranih abdominopelvičnih arterija.

Konačno, prag za opsežnu kalcifikaciju aorte izračunat je prema 90. percentilu volumena kalcifikacije abdominalne aorte (Tablica 4). Povećavao se s dobi te je bio najviši u dobnoj skupini ≥ 75 godina (žene 4989,11 mm³, a muškarci 12.848,22 mm³). Također, prag za žene bio je niži u usporedbi s muškarcima u gotovo svim dobnim skupinama.

Tablica 3. Višestruka regresijska analiza abdominalne arterije, gornje mezenterične arterije i zajedničke ilijačne arterije.

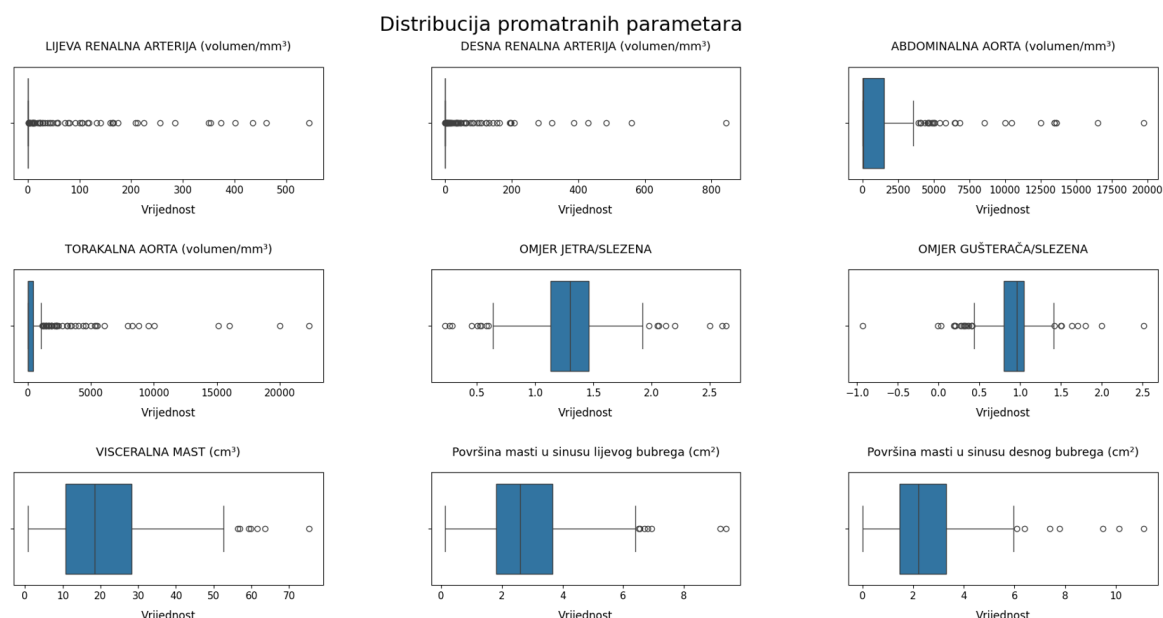
	Abdominalna aorta		Gornja mezenterična arterija		Zajednička ilijačna arterija	
	Koeficijent	P vrijednost	Koeficijent	P vrijednost	Koeficijent	P vrijednost
VM	500,70	0,006	18,35	0,013	174,53	0,001
J/S	-78,9404	0,657	16,12	0,027	69,98	0,193
G/S	-22,99	0,903	-11,31	0,143	-82,92	0,147
	$R^2 = 0,039$		$R^2 = 0,047$		$R^2 = 0,058$	

VM-visceralna mast; J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena

Tablica 4. Prag (90. percentila) opsežnih kalcifikacija u dobnim i spolnim skupinama.

Dobne skupine (godine)	Spol	Kalcifikacija abdominalne aorte (mm ³)
< 45	muškarci	0
	žene	0,2
45-54	muškarci	1691,87
	žene	165,00
55-64	muškarci	4001,60
	žene	2384,47
65-74	muškarci	8364,21
	žene	4861,30
≥75	muškarci	12848,22
	žene	4989,11

Srednje vrijednosti atenuacije jetre, slezene i gušterače bile su unutar normalnih raspona (52,18, 40,99 i 37,46 HJ). Srednji volumen visceralne masti iznosio je 20,37 cm³, srednji omjer jetra/slezena (L/S) bio je 1,29, a omjer gušterača/slezena (P/S) 0,92. Oba bubrega bila su normalne veličine i očuvane debljine parenhima (Tablica 1). Srednja razina serumskog kreatinina iznosila je 86,29 μmol/L, a procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 87,84 ± 22,78, što upućuje na stadij 2 kronične bubrežne bolesti. Najviše kalcificirana krvna žila bila je abdominalna aorta (1198,32 mm³), zatim torakalna aorta (867,81 mm³) te bubrežne arterije (lijeva 22,60 mm³ i desna 21,71 mm³). Slika 4 prikazuje distribuciju podataka promatranih parametara, mjere nakupljanja visceralne i ektopične masti (omjer jetra/slezena, omjer gušterača/slezena i mast u bubrežnom sinusu) te volumene kalcifikacija torakalne aorte, abdominalne aorte i obje bubrežne arterije.



Slika 5. Box-plot prikaz distribucije podataka promatranih parametara — mjera visceralnog i ektopičnog nakupljanja masti (J/S, G/S i RSFA) te volumena kalcifikacija torakalne aorte, abdominalne aorte i obiju bubrežnih arterija.

Tablica 5. Početni i promatrani parametri u uzorku ispitivane populacije

Parametri	Medijan $\pm$ SD
Visceralna mast (cm ³)	20,37 $\pm$ 12,60
Atenuacija jetre (HJ)	52,18 $\pm$ 10,71
Atenuacija slezene (HJ)	40,99 $\pm$ 5,95
J/S	1,29 $\pm$ 0,32
Atenuacija gušterače	37,46 $\pm$ 11,37
G/S	0,92 $\pm$ 0,3
Dužina lijevog bubrega (cm)	11,17 $\pm$ 1,24
Dužina desnog bubrega (cm)	10,92 $\pm$ 1,30
Debljina parenhima lijevog bubrega (cm)	1,73 $\pm$ 0,29
Debljina parenhima lijevog bubrega (cm)	1,72 $\pm$ 0,59
Površina masnog tkiva lijevog bubrega (cm ²)	2,83 $\pm$ 1,53
Površina masnog tkiva lijevog bubrega (cm ²)	2,56 $\pm$ 1,60
kreatinin (μmol/L)	86,29 $\pm$ 29,49
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	87,84 $\pm$ 22,78
Volumen kalcifikata torakalne aorte (mm ³)	867,81 $\pm$ 2566,46
Volumen kalcifikata abdominalne aorte (mm ³)	1198,32 $\pm$ 2642,19
Volumen kalcifikata lijeve renalne arterije (mm ³)	22,60 $\pm$ 74,46
Volumen kalcifikata desne renalne arterije (mm ³)	21,71 $\pm$ 82,13

HJ-Hounsfieldove jedinice; J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena; eGFR-procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)

Tablica 2 i Slika 5 prikazuju značajne korelacije između mjera nakupljanja abdominalne masti (visceralna mast, omjer jetra-slezena, omjer gušterača-slezena, mast renalnog sinusa) i kalcifikacije aorte i bubrežnih arterija. Uočene su pozitivne jake do umjerene korelacije između kalcifikacija arterija međusobno; najviša korelacija zabilježena je između volumena kalcifikacije torakalne i abdominalne aorte ($r = 0,62$) te kalcifikacije lijeve i desne bubrežne arterije ($r = 0,47$). Slično tome, zabilježene su pozitivne umjerene korelacije između visceralne masti i površine masti renalnog sinusa ($r = 0,40$ i $0,37$), kao i između dviju ektopičnih masti, L/S i P/S ($r = 0,37$). Negativna korelacija uočena je između visceralne masti i omjera jetra-slezena te omjera gušterača-slezena, kao i između masti renalnog sinusa i omjera gušterača-slezena. Međutim, nije uočena značajna korelacija između bilo koje pojedinačne mjere ektopične masti i kalcifikacije promatranih arterija.

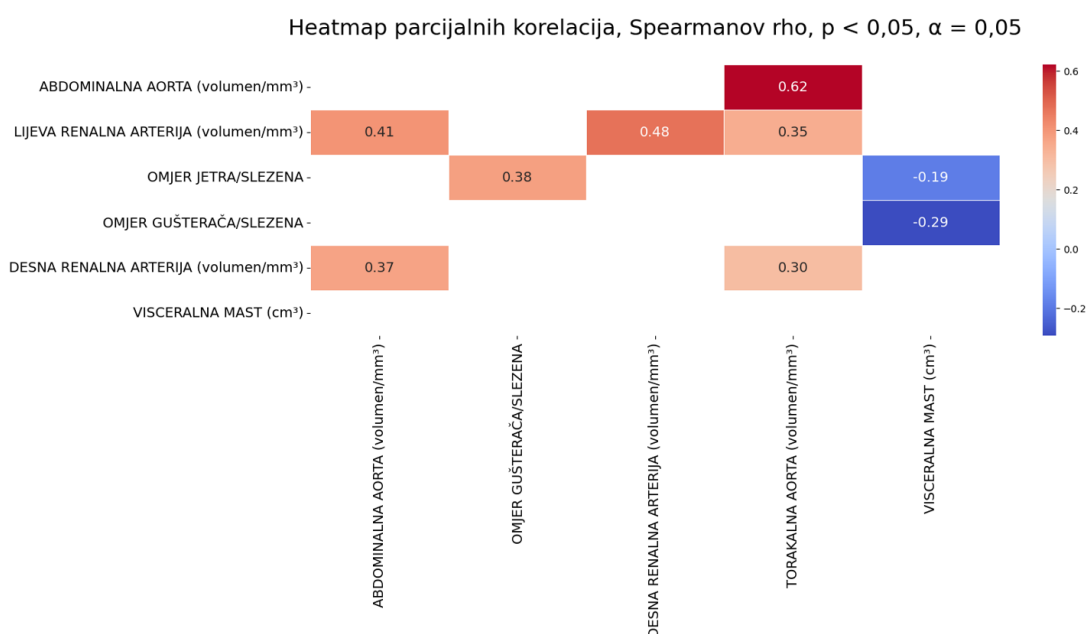
Logistička regresija (Regresija I, Tablica 3) obuhvatila je sve promatrane parametre, uključujući demografske, laboratorijske i MSCT parametre u odnosu na kalcifikaciju aorte. Neovisni prediktori kalcifikacije torakalne aorte bili su dob (koef. = 2,951), status nepušača (koef. = -0,593) i visceralna mast (koef. = 0,542), koji zajedno objašnjavaju 56,4 % torakalne kalcifikacije. Neovisni prediktori kalcifikacije abdominalne aorte bili su dob (koef. = 3,687) i omjer jetra-slezena (koef. = -0,472), koji zajedno objašnjavaju 64,4 % abdominalne kalcifikacije.

Tablica 6. Značajne korelacije između promatranih varijabli nakupljanja masnog tkiva te aorte i bubrežnih arterija

Varijabla 1	Varijabla 2	r	CI 95%	P vrijednost*
VCAA	VCTA	0,62	[0,54 0,69]	< 0,0001
VCLRA	VCDRA	0,47	[0,38 0,56]	< 0,0001
VCLRA	VCAA	0,4	[0,3 0,5]	< 0,0001
VCDRA	VCAA	0,37	[0,26 0,47]	< 0,0001
VCLRA	VCTA	0,34	[0,24 0,45]	< 0,0001
VCDRA	VCTA	0,3	[0,19 0,41]	< 0,0001
PMTSLB	PMTSDB	0,72	[0,66 0,77]	< 0,0001
VM	PMTSDB	0,4	[0,3 0,5]	< 0,0001
VM	PMTSLB	0,37	[0,26 0,47]	< 0,0001

J/S	G/S	0,37	[0,27 0,47]	< 0,0001
G/S	VM	-0,29	[-0,4 -0,18]	< 0,0001
J/S	VM	-0,18	[-0,3 -0,07]	< 0,0001
G/S	PMTSDB	-0,18	[-0,3 -0,07]	< 0,0001
G/S	PMTSLB	-0,13	[-0,25 -0,01]	< 0,0001

VCAA-volumen kalcifikata abdominalne aorte; VCLRA-volumen kalcifikata lijeve renalne arterije; VCDRA-volumen kalcifikata desne renalne arterije; VCTA-volumen kalcifikata torakalne aorte; PMTSLB-površina masnog tkiva sinusa lijevog bubrega; PMTSDB-površina masnog tkiva sinusa desnog bubrega; VM-visceralna mast; J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena; * parcijalne korelacije (Spearman), $\alpha < 0.05$, bez Bonferroni prilagodbe



Slika 6. Heatmapa parcijalne korelacije koja prikazuje značajne korelacije između volumena kalcifikacija promatranih arterija i mjera nakupljanja masnog tkiva

Druga regresijska analiza (Regresija II, Tablica 3) uključivala je samo parametre abdominalne masti u regresijski model kako bi se istražio njihov odnos s kalcifikacijom aorte, što je ukupno objasnilo 17,5 % i 20,2 % varijance volumena kalcifikacije torakalne i abdominalne aorte. Općenito, najjači neovisni prediktori kalcifikacije aorte bili su omjer gušterača-slezena (koef. = -0,611 za torakalnu i -0,761 za abdominalnu aortu) te površina masti lijevog bubrežnog sinusa (koef. = 0,913 za torakalnu i 0,857 za abdominalnu aortu), dok je

visceralna mast pokazala nešto slabiju prediktivnu vrijednost (koef. = 0,462) za torakalnu aortu, kao što je prikazano u Tablici 3.

Tablica 7. Logistička regresija koja prikazuje značajna predviđanja volumena kalcifikacija torakalne i abdominalne aorte pomoću svih ostalih varijabli (Regresija I) te pomoću mjera masnog tkiva (Regresija II)

I. regresija	Volumen kalcifikata torakalne aorte (mm ³)			Volumen kalcifikata abdominalne aorte (mm ³)		
	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost *
dob	2,951	2,282; 3,621	< 0,05	3,687	2,854; 4,530	< 0,05
visceralna mast	0,542	0,074; 1,010	< 0,05	/	/	/
nepušački status	-0,593	-0,994; -0,194	< 0,05	/	/	/
J/S	/	/	/	0,472	0,921; -0,023	< 0,05
			R ² = 0,564			
II. regresija	koeficijent	95% CI	<i>P</i>	koeficijent	95% CI	<i>P</i>
visceralna mast	0,462	0,122; 0,803	0,008	0,317	-0,025; 0,659	0,069
J/S	0,279	-0,030; 0,589	0,077	0,099	-0,212; 0,411	0,532
G/S	-0,611	-0,986; -0,237	0,001	-0,761	-1,171; 0,352	< 0,0001
PMTSDB	-0,297	-0,808; 0,212	0,253	-0,011	-0,567; 0,544	0,968
PMTSLB	0,913	0,412; 1,415	<0,0001	0,857	0,331; 1,383	0,001
			R ² = 0,175			

J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena; PMTSLB-površina masnog tkiva sinusa lijevog bubrega; PMTSDB-površina masnog tkiva sinusa desnog bubrega; *logistička regresija

Slično tome, provedena je još jedna logistička regresija s ciljem ispitivanja utjecaja promatranih parametara, odnosno demografskih, laboratorijskih i MSCT parametara, na kalcifikaciju lijeve i desne bubrežne arterije (Regresija I, Tablica 4). Regresija je pokazala da je dob neovisni pozitivni prediktor za obje bubrežne arterije (koef. = 2,170 za desnu i koef. = 1,976 za lijevu bubrežnu arteriju). U slučaju desne bubrežne arterije, spol je bio neovisan, ali slabiji prediktor (koef. = 0,594), dok je za lijevu bubrežnu arteriju to bila visceralna mast (koef. = 0,511), kao što je prikazano u Tablici 4, Regresija I. Ostali parametri nisu pokazali značajnu neovisnu prediktivnu vrijednost.

Tablica 8. Logistička regresija koja prikazuje volumene kalcifikacija obje bubrežne arterije u odnosu na sve ostale parametre (Regresija I) te u odnosu na mjere masnog tkiva (Regresija II).

I. regresija	Volumen kalcifikata desne renalne arterije (mm ³)			Volumen kalcifikata lijeve renalne arterije (mm ³)		
	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost *	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost*
dob	2,17	1,572; 2,769		1,976	1,406; 2,548	< 0,0001
spol	0,594	0,235; 0,954		/	/	/
visceralna mast	/	/		0,511	0,180; 0,843	0,002
	R ² = 0,324			R ² = 0,350		
II. regresija	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost	koeficijent	95% CI	<i>P</i> vrijednost
visceralna mast	0,315	-0,042; 0,673	0,084	0,492	0,137; 0,848	0,007
J/S	0,199	-0,107; 0,596	0,202	0,122	-0,188; 0,434	0,775
G/S	-0,124	-0,437; 0,189	0,436	-0,283	-0,618; 0,051	0,097
PMTSDB	-0,131	-0,606; 0,344	0,589	-0,116	-0,595; 0,361	0,632
PMTSLB	0,695	0,209; 1,182	0,005	0,578	0,091; 1,067	0,02
	R ² = 0,103			R ² = 0,136		

J/S-omjer atenuacije jetra/slezena; G/S-omjer atenuacije gušterača/slezena; PMTSLB-površina masnog tkiva sinusa lijevog bubrega; PMTSDB-površina masnog tkiva sinusa desnog bubrega; *logistička regresija

Druga logistička regresija (Regresija II, Tablica 4) uključivala je samo parametre abdominalne masti u regresijski model kako bi se ispitaio njihov odnos s kalcifikacijom obiju bubrežnih arterija. Rezultati su pokazali da su ektopične i visceralne masne naslage objasnile 10,3 % varijance kalcifikacije desne bubrežne arterije i 13,6 % varijance kalcifikacije lijeve bubrežne arterije. Najveću prediktivnu vrijednost za obje bubrežne arterije među varijablama masnog tkiva pokazala je površina masti lijevog bubrežnog sinusa (koef. = 0,695 i 0,578 za desnu i lijevu bubrežnu arteriju), a zatim visceralna mast (koef. = 0,492 za lijevu bubrežnu arteriju), kao što je prikazano u Tablici 4, Regresija II.

6. RASPRAVA

6.1. ARTERIJSKE KALCIFIKACIJE

Rezultati ove studije pokazali su da su volumeni kalcifikacije abdominalne aorte i njezinih ogranaka povezani s volumenom visceralne masti, dok je povezanost s ektopičnom abdominalnom masti na promatranim lokacijama bila slabija. Abdominalna aorta, zajedničke ilijačne arterije i vanjske ilijačne arterije, bile su izraženije kalcificirane u usporedbi s aoralnim i abdominalnim ograncima, celijačnim trupom, gornjom i donjom mezenteričnom arterijom te renalnim arterijama. Uočene su snažne korelacije između kalcifikacija torakalne i abdominalne aorte.

Abdominalna aorta grana se u nekoliko arterija u području abdomena, pri čemu je ova studija istraživala prednju skupinu ogranaka: celijačni trup, gornju mezenteričnu arteriju i donju mezenteričnu arteriju. Ove arterije opskrbljuju krvlju parenhimske organe abdomena (osim bubrega i nadbubrežnih žlijezda), tanko i debelo crijevo. Obje zajedničke ilijačne arterije nastavljaju se na završni dio aorte te se dalje dijele na vanjske i unutarnje ilijačne arterije, čija je uloga opskrba krvlju zdjeličnih organa i donjih ekstremiteta. Od navedenih arterija, studija je pokazala da je abdominalna aorta najizraženije kalcificirana krvna žila, što je potvrđeno i ranijim istraživanjima. Jedno istraživanje pokazalo je da se 99 % kalcifikacija u aorti nalazi u intimnom sloju. (166) Kalcifikacija aorte doprinosi razvoju arterijske krutosti, koja se najčešće mjeri brzinom pulsnog vala. (167) Količina kalcifikacija u abdominalnoj aorti raste s dobi te je povezana s tradicionalnim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, kao što su šećerna bolest, indeks tjelesne mase (BMI), sistolički krvni tlak i pulsni tlak. (168)

Nadalje, uočili smo da je sedam drugih istraživanih arterija (tri visceralne i četiri zdjelične grane) imalo međusobno različite volumene kalcifikacija. Općenito, primijetili smo da se volumen kalcifikacija smanjuje u kraniokaudalnom smjeru (prema ilijačnim arterijama) i kauokranijalnom smjeru (prema torakalnoj aorti), pri čemu je prva kalcificirana i najizraženije je kalcificirana krvna žila bila abdominalna aorta, koju slijede obje zajedničke ilijačne arterije, a potom vanjske ilijačne arterije. Visceralne grane abdominalne aorte bile su općenito manje zahvaćene u odnosu na navedene provodne žile (aorta i ilijačne arterije).

Visceralne grane imale su manji volumen kalcifikacija; najveći volumen zabilježen je u gornjoj mezenteričnoj arteriji, zatim u celijačnom trunkusu, a najmanji u donjoj mezenteričnoj arteriji. Zajedničke ilijačne arterije predstavljaju nastavak abdominalne aorte, što može biti razlog relativno velike količine kalcifikacija u njihovim stijenkama. U vanjskim ilijačnim

arterijama pronađeno je manje nego dvostruko kalcifikacija u usporedbi sa zajedničkim ilijačnim arterijama. Jedno istraživanje (169) pokazalo je da su vanjske ilijačne arterije manje kalcificirane od susjednih arterija (aorte, zajedničkih ilijačnih i femoralnih arterija), što je u skladu s našim rezultatima.

Istraživanje Lina i sur. (170) pokazalo je da pacijenti s kalcifikacijom gornje mezenterične arterije imaju značajno višu razinu kalcificirane ateroskleroze i u drugim arterijskim slivovima (celijačni trunkus, koronarne arterije, torakalna aorta, abdominalna aorta i ilijačne arterije), uz slične vrijednosti koeficijenta korelacije kao u našoj studiji. Iako je ateroskleroza generalizirani proces, utvrđena su predilekcijska mjesta njezina nastanka, poput koronarnih arterija, što može ovisiti o hemodinamici i drugim čimbenicima. (171)

Studija Jadidija i sur. (172) pokazala je da abdominalna aorta i iliofemoralni arterijski segment prvi razvijaju kalcifikacije, koje se potom šire proksimalno, dok je uzlazna torakalna aorta posljednji segment aorte u kojem se razvijaju kalcifikacije, neovisno o promjeru žile. U ovom istraživanju nismo analizirali molekularne mehanizme kalcifikacija, no smatramo važnim ukratko ih spomenuti.

Snažna korelacija između volumena kalcifikacije torakalne i abdominalne aorte u skladu je sa studijom Maruyame i sur. (173) koji su također pronašli snažnu korelaciju između kalcifikacijskih skorova luka aorte i abdominalne aorte. Pronašli smo i nekoliko radova koji se bave CT kvantifikacijom kalcifikacija bubrežnih arterija. (174-178) Kao i u prethodnim studijama (174-176,179), kalcifikacije bubrežnih arterija bile su značajno povezane s višom dobi. Nije pronađena statistički značajna razlika između kalcifikacija lijeve i desne bubrežne arterije, što je u skladu s nalazima Yang H i sur. (179), koji također nisu utvrdili razliku u incidenciji plakova između lijeve i desne bubrežne arterije.

Intimalna kalcifikacija povezana je s aterosklerotskim plakovima i rezultat je interakcije lipida, makrofaga, proliferacije glatkih mišićnih stanica, proinflammatoryh citokina te molekula odgovornih za remodeliranje kosti, što dovodi do nakupljanja kalcija u nekrotičnim lipidnim komponentama stanica. Medijalna kalcifikacija povezana je sa starenjem, dijabetesom, hipertenzijom, osteoporozom i bubrežnim bolestima te uključuje proces diferencijacije glatkih mišićnih stanica u stanice slične osteoblastima. Glatke mišićne stanice različitog embriološkog podrijetla mogu se različito transdiferencirati u kalcificirajuće stanice. (180)

Molekularna istraživanja također mogu objasniti razlike u opsegu kalcifikacija među različitim krvnim žilama. Na kraju, smatramo da je naša studija pridonijela boljem razumijevanju rjeđe istraživanih arterija u procesu kalcificirane ateroskleroze i njihove povezanosti s pretilošću.

6.2. POVEZANOST VISCERALNE I EKTOPIČNE MASTI S ARTERIJSKIM KALCIFIKACIJAMA

Pretilost ima važnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Tradicionalna i najčešće korištena mjera pretilosti je ITM, no on ne može razlikovati raspodjelu masnog tkiva u tijelu, poput visceralnog, potkožnog ili ektopičnog masnog tkiva. Stoga smo smatrali da abdominalni MSCT može precizno razlikovati visceralne masne naslage od masnih naslaga u parenhimskim organima abdomena, kako bi se ispitao i razdvojio njihov mogući utjecaj na aterosklerotske kalcifikacije različitih arterija.

Naši rezultati pokazali su da je visceralna mast pozitivno povezana s kalcifikacijom abdominalne aorte i njezinih ogranaka te da ektopične masne naslage u jetri (omjer jetra-slezena) značajno doprinose volumenu kalcifikacije samo gornje mezenterične arterije, dok steatoza gušterače (omjer gušterača-slezena) nije imala utjecaj ni na jednu promatranu arteriju. To upućuje na to da masne naslage u gušterači, odnosno pankreasna steatoza procijenjena omjerom gušterača-slezena, nemaju utjecaj na kalcifikaciju abdominopelvičnih arterija.

Dosad je pokazano da je nakupljanje masti u gušterači povezano s pretilošću i metaboličkim sindromom, ali i s drugim bolestima gušterače, poput razvoja dijabetesa, akutnog pankreatitisa ili raka gušterače. (133) Međutim, čini se da nema značajnu ulogu u razvoju ateroskleroze, vjerojatno zato što su masne naslage u gušterači relativno male u usporedbi s drugim ektopičnim masnim depozitima. Također smo uočili negativnu korelaciju između nakupljanja masti u gušterači i jetri, što može biti razlog razlika u njihovom učinku.

Naša studija pokazala je da ne postoji značajna korelacija između bilo koje mjere ektopične masti i kalcifikacije promatranih arterija; međutim, logistička regresija otkrila je značajnu pozitivnu povezanost masti lijevog bubrežnog sinusa s kalcifikacijom svih četiriju arterijskih lokacija, u usporedbi s desnim bubrežnim sinusom. Visceralna mast, omjer jetra-

slezena i omjer gušterača-slezena također su bili neovisni prediktori za neke arterije, pri čemu je omjer gušterača-slezena pokazao mali, ali zaštitni učinak na aortu.

Drugi nalaz bio je negativna korelacija pankreasne steatoze s drugim masnim depozitima te njezina negativna povezanost s kalcifikacijom abdominalne i torakalne aorte. Iako se volumen gušterače smanjuje s dobi, sadržaj masnoće u gušterači se povećava. (181,182) Doista, pankreasna steatoza uglavnom je posljedica masne infiltracije gušterače, a ne unutarstaničnog nakupljanja lipida. (183)

Ipak, procesi koji vode od nakupljanja triglicerida do lipidne peroksidacije su slični, zbog čega je uveden pojam nealkoholni steatopankreatitis (NASP). (132) Zbog svog upalnog karaktera, NASP vjerojatno ima važne posljedice. Smatra se da pankreasna steatoza može biti predisponirajući čimbenik za aterosklozu, jer je povezana s brzinom pulsog vala karotidno-femoralnih arterija (184); međutim, mi sugeriramo da bi mogla imati čak i mali “zaštitni” učinak na vaskularne kalcifikacije, možda putem poremećaja normalnog metabolizma inzulina i njegove povezanosti s inzulinskom rezistencijom.

Nealkoholna masna bolest jetre česta je kronična bolest jetre povezana s klasičnim čimbenicima rizika za aterosklozu, poput pretilosti, dislipidemije, dijabetesa i metaboličkog sindroma, kao i sa sustavnom kalcificiranom aterosklerozom. (185) U ovoj studiji, nakupljanje masti u jetri pokazalo je značajnu povezanost s visceralnim ogrankom aorte, gornjom mezenteričnom arterijom, ali ne i s abdominalnom aortom. To može potvrditi da ektopične masne naslage nisu zanemarive u razvoju ateroskleroze, ali imaju slabiji učinak u odnosu na visceralne masne naslage. Rezultati također sugeriraju da stupanj kalcifikacije može ovisiti o mnogim čimbenicima te da može biti specifičan za pojedinu anatomsku lokaciju.

Osim navedenih ektopičnih masnih naslaga, visceralna mast bila je pozitivno povezana s kalcifikacijama krvnih žila u većini studija. (186-188) Jedno drugo istraživanje ispitalo je i druge mjere adipoznosti, poput indeksa tjelesne mase (BMI) i postotka tjelesne masti, koje nisu bile povezane s kalcifikacijama gornje mezenterične arterije (SMA). (170) Nakon analize rezultata navedenih studija i interpretacije naših nalaza, smatramo da i količina i raspodjela masnog tkiva mogu biti važni u određenim fazama razvoja ateroskleroze, no njihova točna uloga još uvijek nije u potpunosti razjašnjena.

Najzanimljiviji nalaz naše studije je značajna pozitivna povezanost masti lijevog bubrežnog sinusa s kalcifikacijom sve četiri arterije, u usporedbi s desnom sinusnom masti,

koja nije bila povezana ni s jednom arterijom. Naša studija pokazala je da je volumen masti bubrežnog sinusa lijevog bubrega bio nešto veći od onog u desnom bubregu (2,83 cm² naspram 2,56 cm²), a ovaj rezultat bio je u skladu s prethodnim istraživanjima. (189-191)

Prethodne studije pokazale su da je odlaganje masti u bubrežnom sinusu povezano s drugim štetnim masnim depozitima, poput jetrene steatoze i visceralne masti (142,189,192-194) slično našim rezultatima. Zhang i sur. (189) utvrdili su korelacije između masti bubrežnog sinusa u oba bubrega i visceralne masnoće, udjela masti u jetri te udjela masti u gušterači. Adipozno tkivo smješteno u različitim tjelesnim odjeljcima može imati različite uloge i doprinosti komorbiditetima putem specifičnih patofizioloških mehanizama. (195)

Bubrežni čašice, bubrežna zdjelica i krvne žile okružene su različitim količinama masnog tkiva u bubrežnom sinusu. U metabolički benignom stanju, mast bubrežnog sinusa može biti korisna za glomerularne stanice te može poticati regeneraciju i antifibrotične učinke te smanjiti oslobađanje proupalnih faktora iz endotelnih stanica i podocita. Međutim, u metabolički malignom stanju, prekomjerno nakupljanje masti u bubrežnom sinusu može dovesti do povećanog intraabdominalnog tlaka i kompresije struktura unutar sinusa, što povećava bubrežni hidrostatiki tlak i aktivira RAAS. Aktivacija RAAS-a potiče hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, aterosklerozu i druge nepovoljne fiziološke učinke povezane s pretilošću. (196,197)

Osim toga, kao ektopična perivaskularna mast, mast bubrežnog sinusa ima parakrini učinak izlučivanja upalnih citokina i vazokonstriktornih faktora, što može dovesti do lokalne upale, oksidativnog stresa, lipotoksičnosti i fibroze. (141) Nalazi Framinghamske studije srca pokazali su da je mast bubrežnog sinusa povezana s višestrukim kardiometaboličkim čimbenicima rizika. (194) Utvrđeno je da mast bubrežnog sinusa, kao perivaskularni masni depo u bliskom kontaktu s adventicijom velikih, srednjih i malih arterija, ima jedinstvena svojstva koja se razlikuju od drugih masnih depoa te se rano mijenja u razvoju metaboličkih bolesti. (193)

Krievina i sur. (190) utvrdili su da je mast bubrežnog sinusa izravno povezana s ranim biljezima bubrežnog oštećenja Skim-1 i FGF-21. Lee i sur. (198) pokazali su da su metabolički sindrom i pretilost povezani s nižim indeksom atenuacije masti bubrežnog sinusa. Randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo je da je povećana mast bubrežnog sinusa izravno povezana s hipertenzijom. (152) Nedavno je također utvrđeno da se akumulacija masti

bubrežnog sinusa čini uključenom u patogenezu hipertenzije u pretilosti, a nakon barijatrijske kirurgije gubitak masti bubrežnog sinusa bio je povezan s remisijom hipertenzije. (151)

Razlog tome može biti asimetrično nakupljanje RSF-a, koje je posljedica anatomske razlike između lijeve i desne bubrežne vene. (190) Desna bubrežna vena prima krv samo iz desnog bubrega, dok lijeva bubrežna vena prima krv iz lijevog bubrega te također iz lijeve gonadne i nadbubrežne vene. (199) Prosječni protok krvi u lijevom bubregu pokazuje značajno smanjenje u odnosu na desni bubreg. Osim toga, postoji značajna varijacija u orijentaciji bubrežnih čašica, budući da se kutovi čašica u desnom i lijevom bubregu znatno razlikuju. (200)

Moguća hipoteza za izraženije nakupljanje masti u bubrežnom sinusu lijevog bubrega jest postojanje urođenog strukturnog fenomena koji može rezultirati asimetričnim protokom krvi prema bubrežima. (190)

6.3. OGRANIČENJA I SNAGE STUDIJE

Studija ima određena ograničenja. Retrospektivni i presječni dizajn studije onemogućio je dublje razumijevanje odnosa među varijablama. Drugo, nisu uzeti u obzir svi ektopični depoi masti zbog tehničke nemogućnosti njihove procjene na CT snimkama i ograničenja trenutnog postprocesiranja. MSCT snimke politraumatiziranih pacijenata odabrane su jer se samo u toj populaciji rutinski izvode nativni/nekontrastni višeslojni CT pregledi (toraks, abdomen, zdjelica), što je omogućilo snimanje i analizu cijele aorte. Međutim, u ovom specifičnom kontekstu laboratorijski čimbenici rizika za aterosklerozu, poput razine LDL-kolesterola, nisu rutinski prikupljeni jer nisu relevantni za zbrinjavanje trauma. Slično tome, kod ozlijeđenih bolesnika stresni odgovor može uzrokovati akutnu hiperglikemiju, pa vrijednosti glukoze u krvi nisu uzete u obzir u regresijskim analizama. MSCT ne može razlikovati lokalizaciju kalcifikacija (intimalna vs. medijalna), pa studija nije mogla precizno odrediti jesu li pronađene kalcifikacije aterosklerotske ili povezane s kroničnom bubrežnom bolešću (CKD).

Osim navedenih ograničenja, studija ima i nekoliko prednosti. Uključila je relativno velik broj bolesnika bez značajnih kroničnih komorbiditeta, budući da su CT snimanja rađena zbog hitne kirurške indikacije, poput traume. Analizirani su neovisni učinci četiri ektopična intraabdominalna masna depoa. Također, izmjereni su volumeni kalcifikacija u cijeloj aorti, visceralnim i zdjeličnim ograncima te međusobno uspoređeni, što se relativno rijetko istražuje

i može pomoći boljem razumijevanju opsega i obrazaca kalcifikacija u različitim krvnim žilama. Sveobuhvatno mjerenje ne samo volumena kalcifikacije abdominalne aorte, već i sedam drugih abdominopelvičnih ogranaka aorte koji nisu uobičajeno istraživani, doprinijet će boljem razumijevanju predilekcijskih mjesta kalcifikacije i opsega kalcifikacija u različitim arterijama. Nakupljanje masti procijenjeno je pomoću triju abdominalnih mjesta njezina taloženja: tri ektopične lokacije i jedne visceralne lokacije. Važno je istaknuti da su naša CT mjerenja pokazala visoku ICC vrijednost ($>0,9$), budući da CT mjerenja teorijski mogu biti pod utjecajem mjerača. Prema prethodnim istraživanjima, arterijska kalcifikacija obično započinje u abdominalnoj aorti te se širi kranijalno prema torakalnoj aorti i kaudalno prema ilijačnim žilama. Proces može zahvatiti i ogranke aorte, poput bubrežnih arterija ili prednjih visceralnih ogranaka, iako je to manje poznato. Stoga smo analizirali korelacije između kalcifikacija bubrežnih arterija te torakalne i abdominalne aorte kako bismo utvrdili razlikuje li se njihova zahvaćenost i u kojoj mjeri.

Zaključno, studija pokazuje da je dominantni učinak dobi na opseg arterijske kalcifikacije znatno jači od kumulativnog učinka više abdominalnih masnih depoa. Općenito, pojedinačni masni depo relativno je slabo povezan s arterijskom kalcifikacijom u usporedbi s dobi. Također, čitatelji trebaju biti svjesni da ovi rezultati nemaju izravne i neposredne kliničke implikacije. Međutim, MSCT je izvrsna metoda za točno kvantificiranje kalcifikacije svake arterije te za odvajanje i mjerenje svakog masnog depoa u tijelu.

Vjerujemo da studija otvara nove uvide u patofiziologiju arterijske kalcifikacije, što je važno za unaprjeđenje znanja i razumijevanja procesa ateroskleroze.

Neufeld i sur. (201) detaljno su opisali histološku i funkcionalnu građu renalnog flow divertera te pokazali da se radi o rigidnoj strukturi bogatoj kolagenom i proteoglikanima, uz relativni manjak elastina. Ultrazvučne analize pokazale su da diverter stvara poremećen i turbulentan tok krvi na ulazu u renalnu arteriju i distalno unutar same žile. Najvažniji nalaz rada bio je da se LDL selektivno zadržava upravo na kaudalnoj strani ostija, pri čemu je vezanje LDL-a bilo do 25 puta veće nego na kranijalnoj strani. Autori su zaključili da specifična struktura divertera stvara lokalno izrazito aterogeno okruženje. Naši nalazi podupiru taj koncept jer sugeriraju da bi renalno sinusno masno tkivo moglo dodatno pojačavati lokalne aterogene procese u području renalnog ostija, gdje flow diverter već predisponira razvoj aterosklerotskih promjena.

Albert i sur. (202) analizirali su renalni ostijalni flow diverter kao anatomsku strukturu na kaudalnoj strani renalnog ostija koja mijenja lokalnu hemodinamiku i usmjerava protok krvi prema renalnoj arteriji. RDF simulacije pokazale su da diverter stvara recirkulacijske zone i područja niskog wall shear stressa distalno od ostija, upravo u regijama predisponiranim za razvoj ateroskleroze. Autori su zaključili da male promjene geometrije i smjera protoka mogu značajno utjecati na aterogeni potencijal renalnih arterija. Naši rezultati, prema kojima je mast lijevog bubrežnog sinusa bila najsnažniji prediktor kalcifikacija obje renalne arterije, mogu se interpretirati u kontekstu tog modela lokalne hemodinamike. Moguće je da povećana količina renalnog sinusnog masnog tkiva dodatno modificira lokalnu vaskularnu okolinu u području gdje flow diverter već stvara aterogene hemodinamske uvjete.

7. ZAKLJUČCI

Zaključno, naša studija potvrđuje da je abdominalna aorta najizraženije kalcificirana arterija abdominopelvičnog područja, zatim zajedničke i vanjske ilijačne arterije (kao nastavci aorte nakon bifurkacije), dok su prednje visceralne grane aorte bile slabije kalcificirane. Također je pokazano da je visceralna mast neovisni prediktor navedenih arterijskih kalcifikacija, za razliku od ektopične masti, čiji je učinak manji i vjerojatno klinički manje značajan.

Nadalje, kalcifikacije torakalne i abdominalne aorte te obje bubrežne arterije pokazuju umjerenu do jaku međusobnu korelaciju. Određene mjere ektopične i visceralne masti povezane su s arterijskim kalcifikacijama, pri čemu se posebno ističe mast lijevog bubrežnog sinusa, koja bi trebala biti predmet daljnjih istraživanja.

1. Visceralno masno tkivo pokazalo je značajnu povezanost s kalcifikacijama abdominalne i torakalne aorte te njihovih ogranaka, što potvrđuje njegovu važnu ulogu u razvoju ateroskleroze.
2. Kalcifikacije torakalne i abdominalne aorte bile su snažno međusobno povezane, što upućuje na sistemski karakter aterosklerotskog procesa.
3. Masno tkivo renalnog sinusa pokazalo je jednu od najjačih povezanosti s kalcifikacijama aorte i renalnih arterija te se istaknulo kao važan neovisni prediktor vaskularnih promjena.
4. Ektopično masno tkivo nije imalo jednak učinak u svim organima; dok je visceralna mast povećavala rizik od kalcifikacija, nakupljanje masti u gušterači pokazalo je mogući zaštitni učinak.
5. Jetrena steatoza, procijenjena omjerom jetra/slezena (L/S), pokazala je slabiju povezanost s arterijskim kalcifikacijama u usporedbi s visceralnim i renalnim sinusnim masnim tkivom.
6. Abdominalna aorta i ilijačne arterije bile su značajno više kalcificirane od visceralnih ogranaka aorte, poput celijačnog trunkusa i mezenteričnih arterija.
7. Visceralna mast bila je neovisni prediktor kalcifikacija abdominalne aorte, zajedničkih ilijačnih arterija i gornje mezenterične arterije.
8. CT/MSCT analiza omogućila je pouzdanu i reproducibilnu procjenu visceralnog i ektopičnog masnog tkiva te arterijskih kalcifikacija, što ukazuje na njezin potencijal u procjeni kardiovaskularnog rizika.
9. Dob se pokazala jednim od najsnažnijih prediktora arterijskih kalcifikacija, neovisno o ostalim čimbenicima rizika.

10. Rezultati istraživanja sugeriraju da raspodjela masnog tkiva može biti važnija za procjenu kardiovaskularnog rizika od same ukupne količine masnog tkiva.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Visceralno i ektopično nakupljanje masnog tkiva povezano je s razvojem ateroskleroze i arterijskih kalcifikacija. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost visceralnog i ektopičnog masnog tkiva s kalcifikacijama abdominalne i torakalne aorte te njezinih ogranaka, uključujući renalne arterije, kao i utvrditi razlike u utjecaju pojedinih lokalizacija masnog tkiva na stupanj vaskularne kalcifikacije.

Materijali i metode: Retrospektivno su analizirane native i kontrastne MSCT snimke 302 odrasla pacijenta. Mjereni su volumeni kalcifikacija torakalne i abdominalne aorte, renalnih arterija te visceralnih i ilijačnih arterija uporabom „Ca scoring“ metode. Na istim snimkama određivani su volumen visceralnog masnog tkiva, omjer atenuacije jetre i slezene (L/S), omjer atenuacije gušterače i slezene (P/S) te površina masnog tkiva renalnog sinusa. Analizirane su korelacije i provedene višestruke regresijske analize kako bi se utvrdili neovisni prediktori arterijskih kalcifikacija.

Rezultati: Najveći stupanj kalcifikacija zabilježen je u abdominalnoj aorti, zatim u torakalnoj aorti i ilijačnim arterijama. Kalcifikacije pojedinih arterija međusobno su pozitivno korelirale, osobito torakalne i abdominalne aorte ($r = 0,62$). Visceralno masno tkivo pokazalo je pozitivnu povezanost s kalcifikacijama abdominalne i torakalne aorte te ilijačnih arterija, dok je masno tkivo lijevog renalnog sinusa bilo jedan od najsnažnijih neovisnih prediktora kalcifikacija aorte i renalnih arterija ($\beta = 0,578$ do $0,913$). Suprotno tome, veći P/S omjer pokazao je negativnu povezanost s kalcifikacijama torakalne i abdominalne aorte ($\beta = -0,611$ i $-0,761$). Ektopično masno tkivo jetre imalo je slabiju povezanost s vaskularnim kalcifikacijama u odnosu na visceralno masno tkivo.

Zaključak: Visceralno masno tkivo predstavlja značajan prediktor kalcifikacija abdominalne i torakalne aorte te njihovih ogranaka, dok različite lokalizacije ektopičnog masnog tkiva pokazuju različit utjecaj na razvoj vaskularne ateroskleroze. Masno tkivo renalnog sinusa pokazalo je najsnažniju povezanost s arterijskim kalcifikacijama, dok je nakupljanje masti u gušterači imalo mogući zaštitni učinak. Rezultati upućuju na važnost procjene raspodjele masnog tkiva u procjeni kardiovaskularnog rizika i razvoja aterosklerotskih promjena.

Ključne riječi: visceralno masno tkivo, ektopično masno tkivo, ateroskleroza, kalcifikacije aorte, renalne arterije, MSCT, visceralna pretilost

9. LAIČKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Nakupljanje masnog tkiva u području trbuha, osobito oko unutarnjih organa, može povećati rizik za razvoj bolesti krvnih žila i srca. Osim „obične” trbušne masnoće, masno tkivo se može nakupljati i na neuobičajenim mjestima, poput jetre, gušterače i područja oko bubrega, što nazivamo ektopičnim masnim tkivom. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoji li povezanost između takvog nakupljanja masnoće i stvaranja kalcifikacija u stijenkama velikih arterija. Kalcifikacije predstavljaju nakupine kalcija u stijenci krvnih žila i znak su razvoja ateroskleroze.

U istraživanju su analizirane CT snimke 302 odrasla pacijenta. Na snimkama su mjereni količina visceralnog i ektopičnog masnog tkiva te opseg kalcifikacija u aorti i njezinim ograncima, uključujući bubrežne i ilijačne arterije. Rezultati su pokazali da su osobe s većom količinom visceralnog masnog tkiva imale izraženije kalcifikacije krvnih žila. Posebno se važnim pokazalo masno tkivo oko bubrega, koje je bilo snažno povezano s kalcifikacijama aorte i bubrežnih arterija. S druge strane, nakupljanje masnog tkiva u gušterači pokazalo je mogući zaštitni učinak.

Ovi rezultati upućuju na to da raspodjela masnog tkiva u tijelu može imati važnu ulogu u razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Procjena visceralnog i ektopičnog masnog tkiva na CT snimkama mogla bi pomoći u ranijem prepoznavanju osoba s povećanim rizikom za razvoj bolesti krvnih žila.

10. SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

Objectives: Visceral and ectopic fat accumulation are associated with the development of atherosclerosis and arterial calcifications. The aim of these studies was to investigate the relationship between visceral and ectopic fat tissue and calcifications of the abdominal and thoracic aorta and their branches, including the renal arteries, as well as to determine differences in the impact of specific fat depots on the degree of vascular calcification.

Materials and methods: A retrospective analysis of native and contrast-enhanced MSCT scans of 302 adult patients was performed. Calcification volumes of the thoracic and abdominal aorta, renal arteries, visceral arteries, and iliac arteries were measured using the “Ca scoring” method. On the same scans, visceral fat volume, liver-to-spleen attenuation ratio (L/S), pancreas-to-spleen attenuation ratio (P/S), and renal sinus fat area were assessed. Correlation analyses and multiple regression analyses were conducted to determine independent predictors of arterial calcifications.

Results: The highest degree of calcification was observed in the abdominal aorta, followed by the thoracic aorta and iliac arteries. Calcifications of individual arteries positively correlated with each other, particularly those of the thoracic and abdominal aorta ($r = 0.62$). Visceral fat showed a positive association with calcifications of the abdominal and thoracic aorta and iliac arteries, while left renal sinus fat was one of the strongest independent predictors of aortic and renal artery calcifications ($\beta = 0.578$ to 0.913). In contrast, a higher P/S ratio demonstrated a negative association with thoracic and abdominal aortic calcifications ($\beta = -0.611$ and -0.761). Hepatic ectopic fat showed a weaker association with vascular calcifications compared to visceral fat.

Conclusion: Visceral fat represents a significant predictor of calcifications in the abdominal and thoracic aorta and their branches, while different locations of ectopic fat exhibit varying effects on the development of vascular atherosclerosis. Renal sinus fat demonstrated the strongest association with arterial calcifications, whereas pancreatic fat accumulation showed a possible protective effect. These findings highlight the importance of assessing fat distribution in the evaluation of cardiovascular risk and the development of atherosclerotic changes.

Keywords: visceral fat, ectopic fat, atherosclerosis, aortic calcification, renal arteries, MSCT, visceral obesity

11. LAIČKI SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

The accumulation of fat tissue in the abdominal area, especially around internal organs, may increase the risk of developing cardiovascular and vascular diseases. In addition to “regular” abdominal fat, fat can also accumulate in unusual locations such as the liver, pancreas, and around the kidneys, which is referred to as ectopic fat tissue. The aim of this study was to investigate whether there is an association between such fat accumulation and the development of calcifications in the walls of large arteries. Calcifications are calcium deposits within the vessel wall and are considered a sign of atherosclerosis.

In this study, CT scans of 302 adult patients were analyzed. The amount of visceral and ectopic fat tissue, as well as the extent of calcifications in the aorta and its branches, including the renal and iliac arteries, were measured. The results showed that individuals with a greater amount of visceral fat had more pronounced vascular calcifications. Fat tissue around the kidneys was particularly important, as it showed a strong association with calcifications of the aorta and renal arteries. In contrast, fat accumulation in the pancreas demonstrated a possible protective effect.

These findings suggest that the distribution of fat tissue in the body may play an important role in the development of atherosclerosis and cardiovascular disease. Assessment of visceral and ectopic fat tissue on CT scans could help in the earlier identification of individuals at increased risk of developing vascular disease.

12. REFERENCE

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS i sur. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 16;5(1):56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
2. Dos Santos VP, Pozzan G, Castelli V, Caffaro RA. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? J Vasc Bras. 2021;20:e20200211. doi:10.1590/1677-5449.200211 PubMed PMID: 34290756; PubMed Central PMCID: PMC8276643.
3. Hanke H, Lenz C, Finking G. The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis--a review. Acta Chir Belg. 2001;101(4):162-9. PubMed PMID: 11680058.
4. Konstantinov IE, Mejevoi N, Anichkov NM, Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. Tex Heart Inst J. 2006;33(4):417-23. PubMed PMID: 17215962; PubMed Central PMCID: PMC1764970.
5. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) fact sheet. World Health Organization.; 2017.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R i sur. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10). doi:10.1161/CIR.0000000000000485
7. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. Pathology International. 2022 Mar;72(3):151-60. doi:10.1111/pin.13202
8. Imakita M, Yutani C, Strong JP, Sakurai I, Sumiyoshi A, Watanabe T i sur. Second nationwide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 2001 Apr;155(2):487-97. doi:10.1016/S0021-9150(00)00595-5
9. Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. Virchows Arch. 2002 Sep;441(3):279-88. doi:10.1007/s00428-002-0605-1
10. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I i sur. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 1988 Aug;72(2-3):143-56. doi:10.1016/0021-9150(88)90075-5 PubMed PMID: 3214466.
11. Takei H, Strong JP, Yutani C, Malcom GT. Comparison of coronary and aortic atherosclerosis in youth from Japan and the USA. Atherosclerosis. 2005 May;180(1):171-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.014 PubMed PMID: 15823290.
12. Ignatowski, A. C. Influence of animal food on the organism of rabbits. S Peterb Izviest Imp Voyenno-Med Akad. 1908;16:154-73.
13. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J Lipid Res. 2004 Sep;45(9):1583-93. doi:10.1194/jlr.R400003-JLR200 PubMed PMID: 15102877.

14. Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med.* 2008 Oct;14(10):1050-2. doi:10.1038/nm1008-1050 PubMed PMID: 18841147.
15. Wang X, Ma H, Li X, Heianza Y, Manson JE, Franco OH i sur. Association of cardiovascular health with life expectancy free of cardiovascular disease, diabetes, cancer, and dementia in UK adults. *JAMA Intern Med.* 2023 Apr 1;183(4):340-9. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0015 PubMed PMID: 36848126; PubMed Central PMCID: PMC9972243.
16. Nordestgaard LT, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R. Shared risk factors between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 29;23(17):9777. doi:10.3390/ijms23179777 PubMed PMID: 36077172; PubMed Central PMCID: PMC9456552.
17. Filler J, Georgakis MK, Dichgans M. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2024 Jan;5(1):e31-44. doi:10.1016/S2666-7568(23)00217-9 PubMed PMID: 38101426.
18. Katsi V, Papakonstantinou I, Tsioufis K. Atherosclerosis, diabetes mellitus, and cancer: common epidemiology, shared mechanisms, and future management. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 22;24(14):11786. doi:10.3390/ijms241411786 PubMed PMID: 37511551; PubMed Central PMCID: PMC10381022.
19. Florido R, Daya NR, Ndumele CE, Koton S, Russell SD, Prizment A i sur. Cardiovascular disease risk among cancer survivors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jul 5;80(1):22-32. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.042 PubMed PMID: 35772913; PubMed Central PMCID: PMC9638987.
20. Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, Ringor M, DiCaro MV, Lei K. Atherosclerosis: a comprehensive review of molecular factors and mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 6;26(3):1364. doi:10.3390/ijms26031364 PubMed PMID: 39941130; PubMed Central PMCID: PMC11818631.
21. Mironov AA, Beznoussenko GV. Opinion: on the way towards the new paradigm of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 15;23(4):2152. doi:10.3390/ijms23042152 PubMed PMID: 35216269; PubMed Central PMCID: PMC8879789.
22. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. LDL cholesterol as a causal agent of atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2024 Dec;36 Suppl 1:S3-8. doi:10.1016/j.arteri.2024.07.001 PubMed PMID: 39043480.
23. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K i sur. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 20;23(6):3346. doi:10.3390/ijms23063346 PubMed PMID: 35328769; PubMed Central PMCID: PMC8954705.
24. Ajoolahady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J i sur. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024 Nov 11;15(11):817. doi:10.1038/s41419-024-07166-8 PubMed PMID: 39528464; PubMed Central PMCID: PMC11555284.

25. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z i sur. The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy. *Aging Dis.* 2022 Apr;13(2):491-520. doi:10.14336/AD.2021.0929 PubMed PMID: 35371605; PubMed Central PMCID: PMC8947823.
26. Chen Z, Ichetovkin M, Kurtz M, Zycband E, Kawka D, Woods J i sur. Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability. *Lipids Health Dis.* 2010 Jun 11;9:61. doi:10.1186/1476-511X-9-61 PubMed PMID: 20540749; PubMed Central PMCID: PMC2890627.
27. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249 PubMed PMID: 26892957.
28. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J i sur. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024 PubMed PMID: 29241485.
29. Pirahanchi Y, Sinawe H, Dimri M. Biochemistry, LDL cholesterol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519561/> PubMed PMID: 30137845.
30. Masana L, Girona J, Ibarretxe D, Rodríguez-Calvo R, Rosales R, Vallvé JC i sur. Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels-The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):292-299.e3. doi:10.1016/j.jacl.2017.12.018 PubMed PMID: 29398429.
31. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ i sur. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel. *Eur Heart J.* 2020 Jun 21;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962 PubMed PMID: 32052833; PubMed Central PMCID: PMC7308544.
32. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2001 May;29(Pt 2):358-62. doi:10.1042/0300-5127:0290358 PubMed PMID: 11356183.
33. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta.* 2010 Dec 14;411(23-24):1875-82. doi:10.1016/j.cca.2010.08.038 PubMed PMID: 20816951.
34. Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotre-Taylor K i sur. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;947:214-22; discussion 222-223. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03943.x PubMed PMID: 11795269.
35. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat Med.* 2018 Jun;24(6):711-20. doi:10.1038/s41591-018-0064-0 PubMed PMID: 29867229; PubMed Central PMCID: PMC7301893.

36. Gidding SS, Allen NB. Cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: a lifelong problem. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jun 4;8(11):e012924. doi:10.1161/JAHA.119.012924 PubMed PMID: 31137996; PubMed Central PMCID: PMC6585375.
37. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014 Jun 6;114(12):1852-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721 PubMed PMID: 24902970.
38. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M i sur. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992 Jan;85(1):391-405. doi:10.1161/01.cir.85.1.391 PubMed PMID: 1728483.
39. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME i sur. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994 May;14(5):840-56. doi:10.1161/01.atv.14.5.840 PubMed PMID: 8172861.
40. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W i sur. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1355-74. doi:10.1161/01.cir.92.5.1355 PubMed PMID: 7648691.
41. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 May;20(5):1262-75. doi:10.1161/01.atv.20.5.1262 PubMed PMID: 10807742.
42. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJH, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res.* 2012 Nov 1;96(2):234-43. doi:10.1093/cvr/cvs217 PubMed PMID: 22752349.
43. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G i sur. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11):2680-90. doi:10.1172/JCI119813 PubMed PMID: 9389731; PubMed Central PMCID: PMC508471.
44. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5 Suppl):1297S-1306S. doi:10.1093/ajcn/72.5.1297s PubMed PMID: 11063472.
45. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 May;27(5):986-9. doi:10.1161/ATVBAHA.0000258865.44774.41 PubMed PMID: 17442894.

46. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2698-705. doi:10.1161/STROKEAHA.107.486480 PubMed PMID: 17761918.
47. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol*. 1995 Apr;26(4):450-6. doi:10.1016/0046-8177(95)90148-5 PubMed PMID: 7535741.
48. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens APJJ, Maxfield K, Pacheco E, Kutys B i sur. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1517-27. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.056 PubMed PMID: 19389562; PubMed Central PMCID: PMC2756458.
49. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371-5. doi:10.1056/NEJM198705283162204 PubMed PMID: 3574413.
50. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jun;27(7):1571-6. doi:10.1016/0735-1097(96)00071-x PubMed PMID: 8636538.
51. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002 Feb 26;105(8):939-43. doi:10.1161/hc0802.104327 PubMed PMID: 11864922.
52. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Jan 22;105(3):297-303. doi:10.1161/hc0302.102610 PubMed PMID: 11804983.
53. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW i sur. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(12):1077-82. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002 PubMed PMID: 15191780.
54. Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, Cademartiri F i sur. Coronary artery calcification: current concepts and clinical implications. *Circulation*. 2024 Jan 16;149(3):251-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657 PubMed PMID: 38227718; PubMed Central PMCID: PMC10794033.
55. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D i sur. Medial arterial calcification: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 14;78(11):1145-65. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.049 PubMed PMID: 34503684; PubMed Central PMCID: PMC8439554.
56. Gambardella J, Wang X, Mone P, Khondkar W, Santulli G. Genetics of adrenergic signaling drives coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2020 Oct;310:88-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.025 PubMed PMID: 32863027; PubMed Central PMCID: PMC7759099.

57. New SEP, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K i sur. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2013 Jun 21;113(1):72-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301036 PubMed PMID: 23616621; PubMed Central PMCID: PMC3703850.
58. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H i sur. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation.* 2021 Sep 21;144(12):916-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340 PubMed PMID: 34543072; PubMed Central PMCID: PMC8448414.
59. Janiszewska-Olszowska J, Jakubowska A, Gieruszczak E, Jakubowski K, Wawrzyniak P, Grocholewicz K. Carotid artery calcifications on panoramic radiographs. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 28;19(21):14056. doi:10.3390/ijerph192114056 PubMed PMID: 36360932; PubMed Central PMCID: PMC9654866.
60. Gorman E, Tocci S, Sved D, Harder J, Garland J, Liberman J i sur. Infrapopliteal arterial calcifications on plain film radiographs and association with coronary artery calcification: a retrospective cohort study and suggested screening flowchart. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2025;115(5):23-188. doi:10.7547/23-188 PubMed PMID: 41166159.
61. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H i sur. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Feb 18;32(3):184-220. doi:10.1093/eurjpc/zwae279 PubMed PMID: 39210708.
62. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D i sur. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022 Feb 22;43(8):716-99. doi:10.1093/eurheartj/ehab892 PubMed PMID: 35016208.
63. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F i sur. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):231-40. doi:10.1016/S2213-8587(19)30026-9 PubMed PMID: 30704950; PubMed Central PMCID: PMC7360432.
64. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K i sur. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362 PubMed PMID: 28604169; PubMed Central PMCID: PMC5477817.
65. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1377-96. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X PubMed PMID: 27115820; PubMed Central PMCID: PMC7615134.
66. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024 Mar 16;403(10431):1027-50. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2 PubMed PMID: 38432237; PubMed Central PMCID: PMC7615769.

67. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ i sur. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 15;3:17034. doi:10.1038/nrdp.2017.34 PubMed PMID: 28617414.
68. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3 PubMed PMID: 14726171.
69. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S i sur. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1 PubMed PMID: 27423262; PubMed Central PMCID: PMC4995441.
70. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA i sur. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee PubMed PMID: 24222017; PubMed Central PMCID: PMC5819889.
71. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972 Jul 1;25(6):329-43. doi:10.1016/0021-9681(72)90027-6 PubMed PMID: 4650929.
72. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-500. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316101 PubMed PMID: 32437302.
73. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):951-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093 PubMed PMID: 33793327; PubMed Central PMCID: PMC8026272.
74. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Maternal exposure to high fructose and offspring health. Hypertension. 2019 Sep;74(3):499-501. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13017 PubMed PMID: 31327270; PubMed Central PMCID: PMC6685737.
75. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi:10.1161/01.cir.67.5.968 PubMed PMID: 6219830.
76. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8;62(15):1309-19. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.042 PubMed PMID: 23954339.
77. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res*. 1996 Mar;4(2):201-3. doi:10.1002/j.1550-8528.1996.tb00535.x PubMed PMID: 8681056.
78. Vague J. [Significance of obesity in medical practice]. *Mars Med*. 1953 Apr;90(4):179-89. PubMed PMID: 13098377.

79. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest.* 2015 May;125(5):1790-2. doi:10.1172/JCI81507 PubMed PMID: 25932676; PubMed Central PMCID: PMC4463217.
80. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani RV. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the “obesity paradox.” *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 9;60(15):1374-80. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.037 PubMed PMID: 22958953.
81. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, Milani RV, Ventura HO. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:2-10. doi:10.1016/j.pcad.2022.11.013 PubMed PMID: 36481212.
82. Simati S, Kokkinos A, Dalamaga M, Argyrakopoulou G. Obesity paradox: fact or fiction? *Curr Obes Rep.* 2023 Jun;12(2):75-85. doi:10.1007/s13679-023-00497-1 PubMed PMID: 36808566.
83. Liu C, Wong PY, Chung YL, Chow SKH, Cheung WH, Law SW i sur. Deciphering the “obesity paradox” in the elderly: a systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev.* 2023 Feb;24(2):e13534. doi:10.1111/obr.13534 PubMed PMID: 36443946.
84. Dramé M, Godaert L. The obesity paradox and mortality in older adults: a systematic review. *Nutrients.* 2023 Apr 6;15(7):1780. doi:10.3390/nu15071780 PubMed PMID: 37049633; PubMed Central PMCID: PMC10096985.
85. Alebna PL, Mehta A, Yehya A, daSilva-deAbreu A, Lavie CJ, Carbone S. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;82:34-42. doi:10.1016/j.pcad.2024.01.003 PubMed PMID: 38199320.
86. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34. doi:10.1093/ajcn/4.1.20 PubMed PMID: 13282851.
87. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2282-9. doi:10.1210/jc.2004-1696 PubMed PMID: 15671098.
88. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R i sur. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006 Apr;49(4):744-7. doi:10.1007/s00125-006-0173-z PubMed PMID: 16496121.
89. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003 Dec;112(12):1796-808. doi:10.1172/JCI19246 PubMed PMID: 14679176; PubMed Central PMCID: PMC296995.
90. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond).*

- 2004 Nov 5;1(1):12. doi:10.1186/1743-7075-1-12 PubMed PMID: 15530168; PubMed Central PMCID: PMC535537.
91. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* 2001 May;2(2):73-86. doi:10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x PubMed PMID: 12119665.
 92. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000 Dec;21(6):697-738. doi:10.1210/edrv.21.6.0415 PubMed PMID: 11133069.
 93. Arner P. Regional adiposity in man. *J Endocrinol.* 1997 Nov;155(2):191-2. doi:10.1677/joe.0.1550191 PubMed PMID: 9415044.
 94. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010 Jan;11(1):11-8. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x PubMed PMID: 19656312.
 95. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990 Feb 1;265(3):621-36. doi:10.1042/bj2650621 PubMed PMID: 1689567; PubMed Central PMCID: PMC1133681.
 96. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H i sur. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism.* 1992 Nov;41(11):1242-8. doi:10.1016/0026-0495(92)90016-4 PubMed PMID: 1435298.
 97. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition.* 2003 May;19(5):457-66. doi:10.1016/s0899-9007(02)01003-1 PubMed PMID: 12714101.
 98. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR i sur. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):800-7. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000532 PubMed PMID: 23929898; PubMed Central PMCID: PMC3931513.
 99. Park J, Kim NH, Kim SH, Kim JS, Kim YH, Lim HE i sur. Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: the Korean genome and epidemiology study. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):951-5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.108 PubMed PMID: 25192782.
 100. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2360-72. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509 PubMed PMID: 29773163.
 101. Rodriguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piché ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017 Aug;15(8):567-79. doi:10.1080/14779072.2017.1352471 PubMed PMID: 28714796.
 102. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR i sur. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Sep;6(5):800-7. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000532 PubMed PMID: 23929898; PubMed Central PMCID: PMC3931513.

103. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest.* 2004 Jun;113(11):1530-2. doi:10.1172/JCI22028 PubMed PMID: 15173878; PubMed Central PMCID: PMC419497.
104. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996 May;45(5):633-8. doi:10.2337/diab.45.5.633 PubMed PMID: 8621015.
105. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L i sur. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0 PubMed PMID: 21397319; PubMed Central PMCID: PMC3145074.
106. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY i sur. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355 PubMed PMID: 17576866.
107. Wiklund P, Toss F, Weinehall L, Hallmans G, Franks PW, Nordström A i sur. Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4360-6. doi:10.1210/jc.2008-0804 PubMed PMID: 18728169.
108. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP i sur. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jan;20(1):76-87. doi:10.1038/oby.2011.142 PubMed PMID: 21660078.
109. Sequeira IR, Yip W, Lu L, Jiang Y, Murphy R, Plank L i sur. Visceral adiposity and glucoregulatory peptides are associated with susceptibility to type 2 diabetes: the TOFI_Asia study. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Dec;28(12):2368-78. doi:10.1002/oby.22994 PubMed PMID: 33040488.
110. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Jun;11(6):363-71. doi:10.1038/nrendo.2015.58 PubMed PMID: 25850659.
111. Horii T, Kozawa J, Fujita S, Hosokawa Y, Kimura T, Fujita Y i sur. Amelioration of pancreatic fat accumulation in Japanese type 2 diabetes patients treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a retrospective study. *Obes Sci Pract.* 2021 Jun;7(3):346-52. doi:10.1002/osp4.482 PubMed PMID: 34123402; PubMed Central PMCID: PMC8170578.
112. Milanese G, Silva M, Ledda RE, Goldoni M, Nayak S, Bruno L i sur. Validity of epicardial fat volume as biomarker of coronary artery disease in symptomatic individuals: results from the ALTER-BIO registry. *Int J Cardiol.* 2020 Sep 1;314:20-4. doi:10.1016/j.ijcard.2020.04.031 PubMed PMID: 32331905.
113. Nagayama Y, Nakamura N, Itatani R, Oda S, Kusunoki S, Takahashi H i sur. Epicardial fat volume measured on nongated chest CT is a predictor of coronary artery disease. *Eur*

- Radiol. 2019 Jul;29(7):3638-46. doi:10.1007/s00330-019-06079-x PubMed PMID: 30859284.
114. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA i sur. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):850-6. doi:10.1093/eurheartj/ehn573 PubMed PMID: 19136488; PubMed Central PMCID: PMC3693564.
115. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE i sur. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep;10(9):1016-27. doi:10.1016/j.jcmg.2016.10.024 PubMed PMID: 28330662; PubMed Central PMCID: PMC5591038.
116. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311-9; quiz 1417-8. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013 PubMed PMID: 19944955.
117. West HW, Siddique M, Williams MC, Volpe L, Desai R, Lyasheva M i sur. Deep-learning for epicardial adipose tissue assessment with computed tomography: implications for cardiovascular risk prediction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Jun;16(6):800-16. doi:10.1016/j.jcmg.2022.11.018 PubMed PMID: 36881425; PubMed Central PMCID: PMC10663979.
118. Stefan N, Schulze MB. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: implications for prediction, prevention, and treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jun;11(6):426-40. doi:10.1016/S2213-8587(23)00086-4 PubMed PMID: 37156256.
119. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87-91. doi:10.1126/science.7678183 PubMed PMID: 7678183.
120. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med*. 2013 Aug;19(8):487-500. doi:10.1016/j.molmed.2013.05.001 PubMed PMID: 23746697.
121. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987 Mar;16(2):235-51. doi:10.1016/0091-7435(87)90087-9 PubMed PMID: 3588564.
122. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1723-35. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306825 PubMed PMID: 27230638; PubMed Central PMCID: PMC4887150.
123. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1338-44. doi:10.1038/nm.3324 PubMed PMID: 23995282; PubMed Central PMCID: PMC4075943.

124. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O i sur. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008 Jun 5;453(7196):783-7. doi:10.1038/nature06902 PubMed PMID: 18454136.
125. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res*. 2015;2015:970375. doi:10.1155/2015/970375 PubMed PMID: 25922847; PubMed Central PMCID: PMC4398959.
126. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017 Jul 1;113(9):1009-23. doi:10.1093/cvr/cvx108 PubMed PMID: 28838042; PubMed Central PMCID: PMC5852626.
127. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Jul;23(7):1345-52. doi:10.1002/oby.21133 PubMed PMID: 26054752; PubMed Central PMCID: PMC4687449.
128. John H. Schaefer. The normal weight of the pancreas in the adult human being: A biometric study. Vol. 32. 1926 Feb;32(2):119-32. doi:https://doi.org/10.1002/ar.1090320204
129. Robertson F. Ogilvie. The island of Langerhans in 19 cases of obesity. Vol. 37. 1933;37(3):473-81. doi:https://doi.org/10.1002/path.1700370314
130. Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978 Sep;86A(5):367-73. doi:10.1111/j.1699-0463.1978.tb02058.x PubMed PMID: 716899.
131. Stamm BH. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol*. 1984 Jul;15(7):677-83. doi:10.1016/s0046-8177(84)80294-4 PubMed PMID: 6745910.
132. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ i sur. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)*. 2007;9(4):312-8. doi:10.1080/13651820701504157 PubMed PMID: 18345311; PubMed Central PMCID: PMC2215403.
133. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;8(3):169-77. doi:10.1038/nrgastro.2011.4 PubMed PMID: 21304475.
134. Silva L de LSE, Fernandes MS de S, Lima EA de, Stefano JT, Oliveira CP, Jukemura J. Fatty pancreas: disease or finding? *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2439. doi:10.6061/clinics/2021/e2439 PubMed PMID: 33624707; PubMed Central PMCID: PMC7885852.
135. Romana BS, Chela H, Dailey FE, Nassir F, Tahan V. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(6):547-54. doi:10.2174/1871530318666180328111302 PubMed PMID: 29595117.

136. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A i sur. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the national institutes of health-AARP diet and health cohort. *Am J Epidemiol.* 2008 Mar 1;167(5):586-97. doi:10.1093/aje/kwm361 PubMed PMID: 18270373.
137. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, Stefan N, Schraml C, Fritsche A i sur. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol.* 2008 May;43(5):330-7. doi:10.1097/RLI.0b013e31816a88c6 PubMed PMID: 18424954.
138. Leiu KH, Poppitt SD, Miles-Chan JL, Sequeira IR. Fatty pancreas and cardiometabolic risk: response of ectopic fat to lifestyle and surgical interventions. *Nutrients.* 2022 Nov 17;14(22):4873. doi:10.3390/nu14224873 PubMed PMID: 36432559; PubMed Central PMCID: PMC9693202.
139. Janssen JAMJL. The causal role of ectopic fat deposition in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 10;25(24):13238. doi:10.3390/ijms252413238 PubMed PMID: 39769002; PubMed Central PMCID: PMC11675790.
140. Kozawa J, Shimomura I. Ectopic fat accumulation in pancreas and heart. *J Clin Med.* 2021 Mar 23;10(6):1326. doi:10.3390/jcm10061326 PubMed PMID: 33806978; PubMed Central PMCID: PMC8004936.
141. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):784-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315 PubMed PMID: 21931075; PubMed Central PMCID: PMC3204377.
142. Couch CA, Fowler LA, Goss AM, Gower BA. Associations of renal sinus fat with blood pressure and ectopic fat in a diverse cohort of adults. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2023 Mar;16:200165. doi:10.1016/j.ijcrp.2022.200165 PubMed PMID: 36874041; PubMed Central PMCID: PMC9975207.
143. Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, Stacey B, Brinkley TE, Ding J i sur. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension.* 2010 Nov;56(5):901-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370 PubMed PMID: 20837881; PubMed Central PMCID: PMC3634339.
144. Giardini E, Moore D, Sadlier D, Godson C, Brennan E. The dual role of lipids in chronic kidney disease: Pathogenic culprits and therapeutic allies. *Atherosclerosis.* 2024 Nov;398:118615. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.118615 PubMed PMID: 39370307.
145. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Jul;19(4):393-402. doi:10.1097/MNH.0b013e32833aa4ac PubMed PMID: 20489613; PubMed Central PMCID: PMC3080272.
146. Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2019 Aug;25(8):854-8. doi:10.4158/EP-2018-0568 PubMed PMID: 31013163.

147. Raphael H, Klang E, Konen E, Inbar Y, Leibowitz A, Frenkel-Nir Y i sur. Obesity is associated with fatty liver and fat changes in the kidneys in humans as assessed by MRI. *Nutrients*. 2024 May 3;16(9):1387. doi:10.3390/nu16091387 PubMed PMID: 38732633; PubMed Central PMCID: PMC11085048.
148. Raphael H, Klang E, Konen E, Leibowitz A, Frenkel-Nir Y, Apter S i sur. Renal fat accumulation assessed by MRI or CT and its association with clinical and metabolic disorders: a systematic imaging review. *J Clin Med*. 2025 Jun 17;14(12):4305. doi:10.3390/jcm14124305 PubMed PMID: 40566049; PubMed Central PMCID: PMC12194363.
149. Mueller-Peltzer K, von Krüchten R, Lorbeer R, Rospleszcz S, Schulz H, Peters A i sur. Adipose tissue is associated with kidney function parameters. *Sci Rep*. 2023 Jun 6;13(1):9151. doi:10.1038/s41598-023-36390-z PubMed PMID: 37280396; PubMed Central PMCID: PMC10244418.
150. Kanbay M, Copur S, Demiray A, Sag AA, Covic A, Ortiz A i sur. Fatty kidney: a possible future for chronic kidney disease research. *Eur J Clin Invest*. 2022 Jun;52(6):e13748. doi:10.1111/eci.13748 PubMed PMID: 35040119.
151. Moritz E, Dadson P, Saukko E, Honka MJ, Koskensalo K, Seppälä K i sur. Renal sinus fat is expanded in patients with obesity and/or hypertension and reduced by bariatric surgery associated with hypertension remission. *Metabolites*. 2022 Jul 2;12(7):617. doi:10.3390/metabo12070617 PubMed PMID: 35888741; PubMed Central PMCID: PMC9320187.
152. Zelicha H, Schwarzfuchs D, Shelef I, Gepner Y, Tsaban G, Tene L i sur. Changes of renal sinus fat and renal parenchymal fat during an 18-month randomized weight loss trial. *Clin Nutr*. 2018 Aug;37(4):1145-53. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.007 PubMed PMID: 28501343.
153. Bier A, Shapira E, Khasbab R, Sharabi Y, Grossman E, Leibowitz A. High-fructose diet increases renal ChREBP β expression, leading to intrarenal fat accumulation in a rat model with metabolic syndrome. *Biology (Basel)*. 2022 Apr 18;11(4):618. doi:10.3390/biology11040618 PubMed PMID: 35453816; PubMed Central PMCID: PMC9027247.
154. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, Desai MY, Marwan M, Antonopoulos AS i sur. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J*. 2019 Nov 14;40(43):3529-43. doi:10.1093/eurheartj/ehz592 PubMed PMID: 31504423; PubMed Central PMCID: PMC6855141.
155. Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, Minamiguchi S, Haga H, Maetani Y i sur. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Nov 27;78(10):1501-5. doi:10.1097/01.tp.0000140499.23683.0d PubMed PMID: 15599315.
156. Poyraz N, Özer H, Baloglu İ, Kadiyoran C, Yılmaz PD, Sertdemir AL i sur. Liver-spleen ratio: can it be used for the prediction of coronary artery disease? *Anatol J Cardiol*. 2022

- Oct;26(10):762-70. doi:10.5152/AnatolJCardiol.2022.1787 PubMed PMID: 35943316; PubMed Central PMCID: PMC9623218.
157. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY i sur. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 21;15(15):1869-75. doi:10.3748/wjg.15.1869 PubMed PMID: 19370785; PubMed Central PMCID: PMC2670415.
 158. Guneyli S, Dogan H, Esengur OT, Hassoy H. Computed tomography evaluation of pancreatic steatosis: correlation with COVID-19 prognosis. *Future Virol.* 2022 Jan. doi:10.2217/fvl-2021-0257 PubMed PMID: 35173796; PubMed Central PMCID: PMC8833002.
 159. Hoogenboom SA, Bolan CW, Chuprin A, Raimondo MT, van Hooft JE, Wallace MB i sur. Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre-diagnostic pancreatic cancer: A preliminary study in overweight patients. *Pancreatology.* 2021 Mar;21(2):428-33. doi:10.1016/j.pan.2021.01.003 PubMed PMID: 33485792.
 160. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH i sur. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology.* 2014 Apr;271(1):104-12. doi:10.1148/radiol.13122883 PubMed PMID: 24475851.
 161. Fukuda Y, Yamada D, Eguchi H, Hata T, Iwagami Y, Noda T i sur. CT density in the pancreas is a promising imaging predictor for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep;24(9):2762-9. doi:10.1245/s10434-017-5914-3 PubMed PMID: 28634666.
 162. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS i sur. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* 2011 Nov 2;3(107):107ra110. doi:10.1126/scitranslmed.3002573 PubMed PMID: 22049070; PubMed Central PMCID: PMC3321362.
 163. Pedregosa, F. Varoquaux, G. Gramfort, A. Michel, V. Thirion, B. Grisel, O. Blondel, M. Prettenhofer, P. Weiss, R. Dubourg, V. Scikit-learn: machine learning in python. *Journal of Machine Learning Research.* 2011;12:2825-30.
 164. Seabold, S. Perktold, J. Statsmodels: Econometric and statistical modeling with python. In: *Proceedings of the 9th Python in Science Conference.* Austin, TX, USA; 2010.
 165. Waskom, M. L. Seaborn: Statistical data visualization. *Journal of Open Source Software.* 2021;6:3021. doi:10.21105/joss.03021
 166. Vos A, Houben IB, Celeng C, Takx RAP, Isgum I, Mali WPTM i sur. Aortic calcification: a postmortem CT validation study in a middle-aged population. *Eur J Radiol.* 2023 Feb;159:110687. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110687 PubMed PMID: 36610325.
 167. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M i sur. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension.* 2009 Mar;53(3):524-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126615 PubMed PMID: 19171791.

168. Bartstra JW, Mali WPTM, Spiering W, de Jong PA. Abdominal aortic calcification: from ancient friend to modern foe. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Oct 13;28(12):1386-91. doi:10.1177/2047487320919895 PubMed PMID: 34647579.
169. Pooya Torkian Taraneh Faghihi Langroudi Kobra Eslami Abbas Arjmand ShabestariReza Talaie. Calcium score of iliac vessels and relative sparing of the external iliac artery could recommend surgical arterial graft selection. *IJ Radiology.* 2020;17. doi:https://doi.org/10.5812/iranjradiol.91379
170. Lin TC, Wright CM, Criqui MH, Allison MA. Superior mesenteric artery calcification is associated with cardiovascular risk factors, systemic calcified atherosclerosis, and increased mortality. *J Vasc Surg.* 2018 May;67(5):1484-90. doi:10.1016/j.jvs.2017.08.081 PubMed PMID: 29103930; PubMed Central PMCID: PMC6696994.
171. Frangos SG, Gahtan V, Sumpio B. Localization of atherosclerosis: role of hemodynamics. *Arch Surg.* 1999 Oct;134(10):1142-9. doi:10.1001/archsurg.134.10.1142 PubMed PMID: 10522862.
172. Jadidi M, Poulson W, Aylward P, MacTaggart J, Sanderfer C, Marmie B i sur. Calcification prevalence in different vascular zones and its association with demographics, risk factors, and morphometry. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jun 1;320(6):H2313-23. doi:10.1152/ajpheart.00040.2021 PubMed PMID: 33961507; PubMed Central PMCID: PMC8289361.
173. Maruyama N, Higuchi T, Ono M, Oguma H, Nakamura Y, Utsunomiya K i sur. Correlation between aortic calcification score and biochemical parameters in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol.* 2019;198:40-51. doi:10.1159/000496717 PubMed PMID: 30991412.
174. Tolkin L, Bursztyn M, Ben-Dov IZ, Simanovsky N, Hiller N. Incidental renal artery calcifications: a study of 350 consecutive abdominal computed tomography scans. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2170-5. doi:10.1093/ndt/gfp051 PubMed PMID: 19225015.
175. Siegel CL, Ellis JH, Korobkin M, Dunnick NR. CT-detected renal arterial calcification: correlation with renal artery stenosis on angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Oct;163(4):867-72. doi:10.2214/ajr.163.4.8092026 PubMed PMID: 8092026.
176. Allison MA, Lillie EO, DiTomasso D, Wright CM, Criqui MH. Renal artery calcium is independently associated with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 16;50(16):1578-83. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.015 PubMed PMID: 17936157.
177. Gayard P, Garcier JM, Boire JY, Ravel A, Perez N, Privat C i sur. Spiral CT quantification of aorto-renal calcification and its use in the detection of atheromatous renal artery stenosis: A study in 42 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000;23(1):17-21. doi:10.1007/s002709910003 PubMed PMID: 10656902.
178. Moynahan K, Yoshino MT. Aortic and renal atherosclerotic calcifications seen on computed tomography of the spine. A positive predictor of hypertension. *Invest Radiol.* 1993 Sep;28(9):811-3. PubMed PMID: 8225886.
179. Yang H, Yang R. The renal artery-aorta angle associated with renal artery plaque: a retrospective analysis based on CT. *BMC Med Imaging.* 2023 Mar 25;23(1):42.

doi:10.1186/s12880-023-00997-5 PubMed PMID: 36966287; PubMed Central PMCID: PMC10039526.

180. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification-new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 13;21(8):2685. doi:10.3390/ijms21082685 PubMed PMID: 32294899; PubMed Central PMCID: PMC7216228.
181. Pham YH, Bingham BA, Bell CS, Greenfield SA, John SD, Robinson LH i sur. Prevalence of pancreatic steatosis at a pediatric tertiary care center. *South Med J.* 2016 Mar;109(3):196-8. doi:10.14423/SMJ.0000000000000432 PubMed PMID: 26954660.
182. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA i sur. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007 Nov;20(8):933-42. doi:10.1002/ca.20543 PubMed PMID: 17879305; PubMed Central PMCID: PMC2680737.
183. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Mar;16(3):522-30. doi:10.1038/oby.2007.110 PubMed PMID: 18239594.
184. Ozturk K, Dogan T, Celikkanat S, Ozen A, Demirci H, Kurt O i sur. The association of fatty pancreas with subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;30(4):411-7. doi:10.1097/MEG.0000000000001059 PubMed PMID: 29309395.
185. Koo BK, Allison MA, Criqui MH, Denenberg JO, Wright CM. The association between liver fat and systemic calcified atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2020 Jan;71(1):204-211.e4. doi:10.1016/j.jvs.2019.03.044 PubMed PMID: 31153702.
186. Goldenberg L, Saliba W, Hayeq H, Hasadia R, Zeina AR. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(49):e13233. doi:10.1097/MD.00000000000013233 PubMed PMID: 30544382; PubMed Central PMCID: PMC6310554.
187. Ditomasso D, Carnethon MR, Wright CM, Allison MA. The associations between visceral fat and calcified atherosclerosis are stronger in women than men. *Atherosclerosis.* 2010 Feb;208(2):531-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.015 PubMed PMID: 19765708.
188. Lee JJ, Pedley A, Weinberg I, Britton KA, Massaro JM, Hoffmann U i sur. Relation of iliac artery calcium with adiposity measures and peripheral artery disease. *Am J Cardiol.* 2017 Apr 15;119(8):1217-23. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.037 PubMed PMID: 28219666; PubMed Central PMCID: PMC5385098.
189. Zhang QH, Chen LH, An Q, Pi P, Dong YF, Zhao Y i sur. Quantification of the renal sinus fat and exploration of its relationship with ectopic fat deposition in normal subjects using MRI fat fraction mapping. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1187781. doi:10.3389/fendo.2023.1187781 PubMed PMID: 37621645; PubMed Central PMCID: PMC10446762.

190. Krievina G, Tretjakovs P, Skuja I, Silina V, Keisa L, Krievina D i sur. Ectopic adipose tissue storage in the left and the right renal sinus is asymmetric and associated with serum kidney injury molecule-1 and fibroblast growth factor-21 levels increase. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:274-83. doi:10.1016/j.ebiom.2016.10.020 PubMed PMID: 28005535; PubMed Central PMCID: PMC5264268.
191. Lin P, Min Z, Wei G, Lei H, Feifei Z, Yunfei Z. Volumetric evaluation of renal sinus adipose tissue on computed tomography images in bilateral nephrolithiasis patients. *Int Urol Nephrol*. 2020 Jun;52(6):1027-34. doi:10.1007/s11255-020-02395-0 PubMed PMID: 32006179; PubMed Central PMCID: PMC7270052.
192. Doğan E, Bacaksızlar Sarı F. Is fat deposition of renal sinus a concomitant finding to fatty liver disease? The first study regarding the relationship between kidney and liver fat content with non-contrast computed tomography. *Spartan Med Res J*. 2022;7(1):32411. doi:10.51894/001c.32411 PubMed PMID: 35291709; PubMed Central PMCID: PMC8873428.
193. Notohamiprodjo M, Goepfert M, Will S, Lorbeer R, Schick F, Rathmann W i sur. Renal and renal sinus fat volumes as quantified by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes, and normal glucose tolerance. *PLoS One*. 2020;15(2):e0216635. doi:10.1371/journal.pone.0216635 PubMed PMID: 32074103; PubMed Central PMCID: PMC7029849.
194. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham heart study. *Am J Med*. 2018 Jun;131(6):684-692.e12. doi:10.1016/j.amjmed.2018.02.002 PubMed PMID: 29518370; PubMed Central PMCID: PMC5964004.
195. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*. 2019 Dec;234(12):21630-41. doi:10.1002/jcp.28821 PubMed PMID: 31106419.
196. Ott CE, Navar LG, Guyton AC. Pressures in static and dynamic states from capsules implanted in the kidney. *Am J Physiol*. 1971 Aug;221(2):394-400. doi:10.1152/ajplegacy.1971.221.2.394 PubMed PMID: 5560286.
197. Dwyer TM, Mizelle HL, Cockrell K, Buhner P. Renal sinus lipomatosis and body composition in hypertensive, obese rabbits. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Dec;19(12):869-74. PubMed PMID: 8963354.
198. Lee EJ, Cho NJ, Kim H, Nam B, Jeon JS, Noh H i sur. Abdominal periaortic and renal sinus fat attenuation indices measured on computed tomography are associated with metabolic syndrome. *Eur Radiol*. 2022 Jan;32(1):395-404. doi:10.1007/s00330-021-08090-7 PubMed PMID: 34156551.
199. Anjamrooz SH, Azari H, Abedinzadeh M. Abnormal patterns of the renal veins. *Anat Cell Biol*. 2012 Mar;45(1):57-61. doi:10.5115/acb.2012.45.1.57 PubMed PMID: 22536553; PubMed Central PMCID: PMC3328742.

200. Miller J, Durack JC, Sorensen MD, Wang JH, Stoller ML. Renal calyceal anatomy characterization with 3-dimensional in vivo computerized tomography imaging. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):562-7. doi:10.1016/j.juro.2012.09.040 PubMed PMID: 23260557.
201. Neufeld EB, Yu ZX, Springer D, Yu Q, Balaban RS. The renal artery ostium flow diverter: Structure and potential role in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211(1):153-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.024
202. Albert S, Balaban RS, Neufeld EB, Rossmann JS. Influence of the renal artery ostium flow diverter on hemodynamics and atherogenesis. *Journal of Biomechanics*. 2014 May;47(7):1594-602. doi:10.1016/j.jbiomech.2014.03.006

13. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Ivan Ordulj

Datum i mjesto rođenja: 9. srpnja 1988. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Email: iordulj@gmail.com

OBRAZOVANJE

1995. – 2002. godine – Osnovna škola „Knez Mislav“, Kaštel Sućurac

2002. – 2007. godine – I. Jezična Gimnazija, Split

2007. – 2013. godine – Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja

Strossmayera, Osijek

2013.-2014. godine - staž

2014. - 2017. godine - rad na Zavodu za hitnu pomoć Splitsko-dalmatinske županije

2017. – 2022. godine - specijalizant kliničke radiologije pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split

2022. godine do danas – specijalist kliničke radiologije

2026. godine - početak subspecijalizacije iz intervencijske radiologije pri Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split.

ZNANSTVENA AKTIVNOST

2023. – 2026. godine – poslijediplomski doktorski studij „Medicina utemeljena na dokazima“ pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2026. godine – pozvani predavač na 19. godišnjem znanstvenom sastanku ISVH (International Society of Vascular Health and Ageing) u Zadru, predavanje pod naslovom "The location of fat accumulation affects the degree of aortic and renal arterial calcification"

OSTALE AKTIVNOSTI

2010. godine - Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2011. godine – Demonstrator na Katedri za patološku anatomiju i sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2011. i 2012. godine – Demonstrator na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i infektologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera