



Эффективность программы «сердечно-сосудистой» коррекции поведения и КТ-сканирования всего организма для контроля кальциноза коронарных артерий и жировой ткани эпикарда и грудной клетки

Nathan D. Wong¹ *, Alisa Eisenberg², Jolie Cecere², Damini Dey³, Chris Patao²,

Wenjun Fan¹, Lewis Wexler⁴, Harvey C. Eisenberg²

¹ Программа профилактики болезней сердца, отделение кардиологии, Калифорнийский университет, Ирвин, штат Калифорния, США.

² Компания «Re-Engineering Healthcare», Ньюпорт-Бич, штат Калифорния, США.

³ Отделение медицинской диагностической визуализации, медицинский центр «Сидар Синай», Лос-Анджелес, штат Калифорния.

⁴ Отделение радиологии, медицинский факультет Стэнфордского университета, Стэнфорд, Калифорния.

Авторы

Nathan D. Wong, профессор, член Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации заболеваний сердца, программа профилактики болезней сердца, отделение кардиологии, Калифорнийский университет, Ирвин, штат Калифорния, США

Alisa Eisenberg, магистр наук, компания «Re-Engineering Healthcare», Ньюпорт-Бич, штат Калифорния, США.

Jolie Cecere, дипломированная медицинская сестра, компания «Re-Engineering Healthcare», Ньюпорт-Бич, штат Калифорния, США.

Damini Dey, кандидат наук, отделение медицинской диагностической визуализации, медицинский центр «Сидар Синай», Лос-Анджелес, штат Калифорния.

Chris Patao, бакалавр наук, компания «Re-Engineering Healthcare», Ньюпорт-Бич, штат Калифорния, США.

Wenjun Fan, врач, магистр наук, программа профилактики болезней сердца, отделение кардиологии, Калифорнийский университет, Ирвин, штат Калифорния, США.

Lewis Wexler, врач, отделение радиологии, медицинский факультет Стэнфордского университета, Стэнфорд, Калифорния.

Harvey C. Eisenberg, врач, компания «Re-Engineering Healthcare», Ньюпорт-Бич, штат Калифорния, США.

Резюме

Цель исследования

Эффективность многокомпонентных программ по изменению образа жизни для контроля прогрессии атеросклероза и избыточного веса освещается в ограниченном числе исследований. Мы изучили эффективность программы коррекции образа жизни в сочетании с КТ-сканированием всего организма для контроля прогрессии кальциноза коронарных артерий (ККА) и накопления жировой ткани эпикарда и грудной клетки.

Материалы и методы

Исследование включило 73 человека, рандомизированных для участия в программе коррекции образа жизни RENEW [™] и для формирования контрольной группы. Программа RENEW [™] включала в себя модули по реагированию на стресс, усилению эффекта от расслабления, поддержке иммунной системы, физической активности и социальной поддержке. У участников измеряли уровень факторов риска и параметров ККА (объем и индекс Агатстона) по данным КТ-сканирования всего организма перед началом исследования и после 2 лет наблюдения, группа, участвующая в программе RENEW [™], получала консультацию терапевта по результатам КТ-сканирования. Оценка эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки проводилась по результатам КТ. Мы изучили изменения между результатами повторного сканирования и базальными уровнями ККА, накоплением эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки между исследуемыми группами.

Результаты

Среди 73 субъектов (35 — контрольная группа, 38 — участники программы коррекции), закончивших программу по истечению 2 лет наблюдения, после корректирования в соответствии с базальным ККА, возрастом, полом и факторами риска наблюдалось увеличение (в натуральных логарифмических единицах) объема ККА (среднее значение 0,17, доверительный интервал (ДИ) [0,07–0,25] см³) и индекса ККА (0,24 ДИ [0,11–0,36]) в контрольной группе, в то время как в группе участников программы коррекции эти значения снижались: -0,29 [-0,63–0,02] см³ для объема ККА ($p=0,0071$ по сравнению с контролем и -0,25 [-0,58–0,09] для индекса ККА ($p=0,0031$ по сравнению с контролем). В подгруппе из 42 человек, у которых проводили измерение эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки, изменения объема эпикардального жира были следующими: 10, 6 см³ (ДИ [-4,5–25,2] см³) в контрольной группе и -6,9 см³ (ДИ [-19,2–5,3]) см³ в группе участников программы коррекции поведения ($p=0,081$), в то время как объем жировой ткани грудной клетки менялся следующим образом: 4,6 см³ [-20,2–28,6] см³ в группе контроля и -29,9 см³ [-49,5 to -9,3] см³ ($p=0,044$) в группе участников программы коррекции поведения.

Выводы

Наши результаты предполагают потенциально благоприятное влияние многокомпонентной программы по коррекции поведения в сочетании с консультацией по результатам КТ-сканирования всего тела на замедление прогрессии ККА и снижение объемов эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки. Для подтверждения результатов и оценки их влияния на сердечно-сосудистые исходы требуется проведение исследований большего масштаба.

Ключевые слова

Поведения, кальциноз коронарных артерий, сердечно-сосудистые заболевания, жировая ткань, компьютерная томография.

Efficacy of a Cardiovascular Behavioral Intervention Program and Full Body CT Scanning on Changes in Coronary Artery Calcium, Thoracic and Epicardial Fat

¹ Nathan D. Wong, PhD, ²Alisa Eisenberg, MS, ²Jolie Cecere, RN, ³Damini Dey, PhD, ²Chris Patao, BS, ¹Wenjun Fan, MD, MS, ⁴Lewis Wexler, MD, and ²Harvey C. Eisenberg, MD

From the ¹Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, ²Re-Engineering Healthcare, Inc., Newport Beach, California,

³Dept. of Imaging, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California,

⁴Dept. of Radiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Authors

Nathan D. Wong, PhD, FACC, FAHA, professor, Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, USA

Alisa Eisenberg, Master of Science, Re-Engineering Healthcare, Inc., Newport Beach, California, USA

Jolie Cecer, registered nurse, Re-Engineering Healthcare, Inc., Newport Beach, California, USA

Damini Dey, Ph.D., Department of Imaging, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

Chris Patao, Bachelor of Science, Re-Engineering Healthcare, Inc., Newport Beach, California, USA

Wenjun Fan, MD, Master of Science, Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, USA

Lewis Wexler, MD, Department of Radiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

Harvey C. Eisenberg, MD, Re-Engineering Healthcare, Inc., Newport Beach, California, USA

Summary

Background

Limited data exist on the efficacy of multifactorial lifestyle programs on impacting the progression of atherosclerosis and body fat measures. We examined the efficacy of a lifestyle intervention program combined with a full body CT scan on progression of coronary artery calcium (CAC), thoracic and epicardial fat.

Methods

We studied 73 participants randomized to the RENEW[™] lifestyle intervention program or standard of care. The RENEW[™] Program included modules on responding to stress, enhancing the effects of relaxation, nourishing the immune system, physical activity, and social support. Participants received baseline and 2-year follow-up measures of risk factors and CAC (volume and Agatston score) from whole body computed tomography (CT); the intervention group also received a comprehensive physician consultation on the scan results. A subset also had epicardial and thoracic fat assessed by CT. We examined baseline-follow-up changes in CAC, epicardial and thoracic fat between treatment groups.

Results

Among 73 subjects (35 control and 38 intervention) who completed the program over 2 year follow-up, after adjustment for baseline CAC, age, gender, and risk factors, there were increases in (natural log units) both CAC volume (mean=0.17, 95 % confidence interval=[0.07–0.25] cm³) and CAC score [0.24 [0.11–0.36]] in the control group relative to the intervention group [-0.29 [-0.63–0.02] cm³ for volume ($p=0.0071$ relative to controls) and -0.25 [-0.58–0.09] for score ($p=0.0031$ relative to controls). In a subset of 42 subjects with measures of epicardial and thoracic fat, intervention pre-post changes in epicardial fat volume were 10.6 [-4.5–25.2] cm³ in controls and -6.9 [-19.2–5.3] cm³ in intervention group participants ($p=0.081$ for difference) and thoracic fat volume changes were 4.6 [-20.2–28.6] cm³ and -29.9 [-49.5 to -9.3] ($p=0.044$ for difference) in fully adjusted analyses.

Conclusions

Our findings suggest a potentially beneficial impact of a multifactorial behavioral intervention program combined with a full body CT scan consultation on retarding progression of CAC and on reducing epicardial and thoracic fat volume. Larger scale trials are needed to confirm findings and implications on cardiovascular outcomes.

Key words

Behavior, coronary calcium, cardiovascular disease, computed tomography, fat

Список сокращений

ИМТ — индекс массы тела

ККА — кальциноз коронарных артерий

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

САД — систолическое артериальное давление

ССЗ — сердечно-сосудистых заболеваний

ССС — сердечно-сосудистых событий

Введение

Многочисленные свидетельства демонстрируют, что повышенный кальциноз коронарных артерий (ККА), регистрируемый при помощи компьютерной томографии (КТ), является маркером атеросклеротической нагрузки и предиктором ишемической болезни сердца (ИБС), сердечно-сосудистых событий (ССС) [1, 2] и смертности [3, 4], который улучшает прогнозирование риска в большей степени, нежели остальные биомаркеры и измеряемые параметры субклинических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Помимо этого, во Фрамингемском исследовании сердца было показано, что перикардиальный и висцеральный жир, измеренные при помощи КТ, связаны с распространенными ССЗ, что жир в перикардиальной области и грудной клетке ассоциирован с большей вероятностью крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий, и что все три типа жировых отложений улучшали прогнозирование риска [7]. Также было продемонстрировано, что эпикардиальный жир был связан с бляшками высокой степени риска и стенозом по данным КТ-ангиографии [8], а жир грудной клетки — с распространенностью и тяжестью ККА [9].

Прежде нами было показано, что прогрессия ККА была связана с большим общим риском ИБС независимо от базального индекса ККА [10]. В то время, как некоторые ключевые факторы риска ИБС предсказывают прогрессию ККА [11], использование мер, ограничивающих прогрессию ККА, ограничено, а результаты исследований, посвященных статинам, оказались отрицательными [13, 14]. Ключевым вопросом остается то, с чем связано прогрессирование ККА: с уязвимыми атеросклеротическими бляшками или же их стабилизацией, о чем свидетельствует ряд работ [15]. Было замечено, что обнаружение ККА мотивирует людей к изменению образа жизни в сторону меньшего риска и следованию терапевтическим рекомендациям [16, 17] для уменьшения прогнозируемого прогрессирования ККА [18]. Кроме того, объем эпикардиального жира был больше у подростков, предпочитающих нездоровый образ жизни [19], а небольшое исследование, проведенное на взрослых с нарушенной толерантностью к глюкозе, продемонстрировало, что диета с низким содержанием жиров в сочетании с тренировками на выносливость приводила к значительному уменьшению жировых отложений брюшной полости, бедер и грудной клетки [20].

В то время, как существуют данные, демонстрирующие ассоциацию поведенческих и психосоци-

альных факторов с ССС [21], результаты некоторых исследований [22–24], в которых изучалось влияние комплексных программ по коррекции образа жизни/поведения на прогрессию ККА и изменение объема жировых отложений эпикарда или грудной клетки по данным КТ.

Наша гипотеза заключалась в том, что комбинация многофакторной программы коррекции поведения с комплексной консультацией терапевта по результатам КТ сканирования всего организма может оказать положительное влияние на прогрессию ККА и изменение состояния жировых отложений эпикарда или грудной клетки, измеренных при помощи КТ.

Материалы и методы

Лица, соответствующие критериям исследования, включали в себя здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 35 лет, предоставивших письменное информированное согласие на участие в исследовании, включая первичные, промежуточные и повторные визиты к специалистам и желание участвовать в онлайн-мероприятиях (после рандомизации в соответствующую группу). К критериям исключения относили: ССЗ, онкологические заболевания или любые инвалидизирующие или жизнеугрожающие заболевания в анамнезе, в том числе психические заболевания; значительные затруднения с английским языком, что могло бы помешать успешному участию в программе. Изначально мы включили 267 условно здоровых взрослых добровольцев, среди которых были пожарные/полицейские (n=173), военные на действительной службе (n=57) и сотрудники местного колледжа (n=37). Две первые когорты относились к целевой популяции, подразумевавшейся контрактом с Министерством обороны, спонсировавшим исследование, а третья когорта была добавлена для завершения набора в исследование. Участники рекрутировались командирами подразделений и/или напрямую.

Участники рандомизировались (при помощи списка, составленного компьютером случайным образом) либо в группу подвергшихся исследуемому вмешательству, либо в группу контроля. Всем участникам проводилось КТ-сканирование всего организма с использованием мультиспирального КТ-томографа в момент начала исследования, причем результаты сканирования обсуждались с пациентом только в группе вмешательства (так как оно включало в себя консультацию терапевта), а через

два года проводилась повторная КТ с консультацией терапевта для всех участников (отчасти для того, чтобы мотивировать их завершить исследование до конца). Группа вмешательства получила доступ к программе коррекции образа жизни RENEW™ (www.therenewprogram.net). Лечащие врачи участников, независимо от исследуемой группы, были осведомлены о потенциально значимых результатах, которым требовалось последующее наблюдение. КТ-сканирование всего организма являлось частью одобренного протокола и использовалось для скрининга возможных патологий органов грудной и брюшной полости. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Западного наблюдательного совета; все участники дали письменное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол был одобрен Западным наблюдательным советом и зарегистрирован на сайте clinicaltrials.gov под номером 20111268 (Unique Protocol ID). Основным показателем конечного эффекта вмешательства по данным результатам КТ считалось изменение ККА, а дополнительным — изменение объема жировой ткани перикарда и грудной клетки.

Комплексная программа RENEW™ подразумевала прямые консультации лицензированных специалистов по поведению или инструкторов по образу жизни посредством веб-камеры. Эта программа включала в себя 7 сессий, проводившихся два раза в месяц в течение 16–18 недель, за которыми следовало в среднем 15 ежемесячных 30-минутных проверочных занятий (сопроводительная программа) в течение 80 недель. К ним относились модули по реагированию на стресс, усилению эффекта от расслабления, укреплению иммунной системы, физической активности и социальной поддержке. В них содержались специальные указания, например, реагировать на стресс более эффективно (используя когнитивные поведенческие инструменты, концентрированные на поиске решения), усиливать эффект расслабления (тренировка осознанности и понимание того, как это влияет на биохимию), укрепление иммунной системы через питание (питание, разбор предшествовавших пищевых привычек и способы их улучшения с учетом медицинских потребностей и существующих эмоциональных проблем), наполнение тела энергией (физическая активность, направленная на достижение хорошего самочувствия, здорового старения и спортивных результатов) и принятие поддержки от других людей (социальная поддержка и коммуникативные

навыки). Список вопросов определял способность участников к решению проблем в сочетании с гибкостью и здоровыми привычками. Например, вмешательства из модуля 1 (стресс), ориентированные на тип личности А или доминирование отрицательной оценки, подбирались с учетом этих результатов. Модуль 1 предлагал конкретные решения для участников, которые позволили бы им лучше переживать жизненные трудности, в соответствии с проведенными измерениями. Вмешательства из модуля 2 были нацелены на то, чтобы тренировать в участниках умение расслабляться в ситуациях из реальной жизни и чтобы научить их управлять своей «биохимией», быть более внимательными к признакам стресса и улучшить их сон. Улучшение жизненных навыков положительно отражалось на том, что они ели или хотели бы есть постоянно. В модуле 3 (питание) участникам помогали изменить их пищевое поведение в соответствии с медицинскими потребностями и здоровыми привычками. Рекомендации базировались на средиземноморской диете в сочетании с пищевой пирамидой и медицинскими потребностями участников, их пищевыми предпочтениями и физическим местоположением. Дополнительные темы включали в себя экологически чистую еду, содержание токсинов в еде и пластике, эмоциональный и физический голод. Модуль 4 был посвящен физической активности и подразумевал проблемы хорошего самочувствия, здорового старения и спортивных успехов, в зависимости от потребностей участников и в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца. Она включала в себя упражнения на укрепления спины и мышц тела в соответствии с результатами КТ. Участники отслеживали свой прогресс, сообщали о трудностях и формировали привычки с учетом их медицинских потребностей и личных предпочтений. Модуль пять (социальная поддержка) включал коммуникативные навыки, построение социальных отношений и строился в соответствии с ответами участников на вопросы об эмоциональной и физической поддержке. Модуль 6 (поддержание) включал вопросы, относящиеся к поддержанию изменений, достигнутых во время курса. К ним относились темы ожиданий, умения предвидеть трудности, не терять вдохновение, возвращаться в строй и концентрироваться на хорошем самочувствии в соответствии с индивидуальными системами ценностей участников и их медицинскими потребностями на основании данных об их кровообращении, артериальном давлении, индексе массы тела и результа-

тах КТ. ККА оценивался квалифицированным техником при помощи измерения индекса Агатстона и расчета суммарного объема кальциноза для четырех основных коронарных артерий по стандартной методике [25]. Программное обеспечение QFAT™ использовалось для измерения объема эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки (см^3) по описанной методике [26] в подгруппе участников, у которых имелись результаты КТ до и после вмешательства, архивированные в формате DICOM. Результаты КТ в этом формате, необходимые для анализа, отсутствовали у ранних участников, включенных в анализ ККА.

Для статистического анализа количественных переменных мы использовали тест Стьюдента, а для анализа категориальных переменных — тест χ^2 , чтобы сравнить базальные уровни демографических и клинических факторов в начальный момент времени между лицами, включенными в анализ и не включенными в него, а также между контрольной группой и группой участников программы коррекции поведения. Индекс ККА был переведен в логарифмическую шкалу для анализа изменений между его базальным уровнем и значениями после периода двухлетнего наблюдения (среднее и 95% доверительный интервал (ДИ)); сравнение объема ККА между группами осуществлялось при помощи t-теста Стьюдента. Для сравнения средних значений между группами использовался ковариантный анализ (95% ДИ) с поправкой на возраст, пол, базальный индекс ККА или объем кальциноза, а также стандартные факторы риска. Похожая методика использовалась для сравнения объема эпикардального жира и жировой ткани грудной клетки на базальном уровне и после периода двухлетнего наблюдения между группами, с поправкой на случайные величины и базальный объем жировых отложений и без нее. Изменения с учетом всех поправок были нанесены на диаграмму, отражающую индекс и объем ККА, а также изменение объема перикардального жира. Обзорный анализ был проведен с целью оценки изменения плотности ККА (Индекс Агатстона/площадь поражения) между группами среди участников с базальным $\text{ККА} > 0$. Наконец, для определения ассоциации между ключевыми психологическими показателями, представляющими интерес, изменениями в объеме жировой прослойки перикарда и грудной клетки, а также натуральным логарифмом индекса и объема ККА проводился расчет коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

267 участников (средний возраст 45,8 лет, 23,8% женщин) были включены в исследование, 135 из них были рандомизированы для участия в программе RENEW, а 132 наблюдались стандартным образом. Результаты КТ в начальный момент исследования и в период наблюдения были доступны для клинического анализа и интерпретации у 73 участников (35 из группы контроля и 38 из группы участников программы коррекции поведения (далее — группа вмешательства). В табл. 1 дана демографическая и клиническая характеристика 73 участников, включенных в исследование, и 194 лиц, не включенных в него. Между группами не было статистически значимых различий в возрасте, гендерной структуре или базальных уровнях факторов сердечно-сосудистого риска за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), который был значимо ниже, а также наличия, объема и индекса ККА, которые были более выражены среди субъектов, включенных в исследование. Табл. 2 демонстрирует отсутствие различий в базальном уровне факторов риска, а также индекса и объема ККА между лицами, рандомизированными для участия в программе коррекции поведения, и контрольной группой. Здесь же приведено базальное и трансформированное логарифмическое значение ККА индекса.

Рис. 1 показывает распределение значений натурального логарифма индекса ККА без поправок для контрольной группы и группы вмешательства и демонстрирует, что более высокие значения индекса ККА встречались чаще среди контрольной группы по сравнению с группой участников программы коррекции поведения. В табл. 3 указаны результаты изменений объема и индекса ККА с поправками и без них. После учета поправок на начальные значения объема ККА и индекса ККА, возраст, пол, концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), систолическое артериальное давление (САД), курение, сахарный диабет, в контрольной группе наблюдалось увеличение объема ККА (0,17) и индекса ККА (0,24) относительно группы вмешательства (-0,29 для объема ККА, $p=0,07$ по сравнению с контролем и -0,25 для индекса ККА, $p=0,003$ по сравнению с контролем). Обзорный анализ изменений плотности ККА в субпопуляции участников с $\text{ККА} > 0$ в начале исследования и во время наблюдения (14 участников из группы вмешательства и 17 участников из контрольной группы) показал отсутствие статистически значи-

мых различий в плотности ККА ни при анализе без учета поправок (0,25 и 0,52 для контрольной группы и группы вмешательства, соответственно, $p=0,34$), ни при анализе с учетом поправок (-0,47 и -0,07, $p=0,42$).

В подгруппе 42 человек, у которых было произведено измерение жировой ткани эпикарда и грудной клетки, базальные значения не имели статистически значимых различий между контрольной группой и группой вмешательства (107,8 см³

Таблица 1

Характеристика включенных и невключенных участников на момент начала исследования.

	Включенные (n=73)	Невключенные (n=194)	P
Возраст (лет)	46,6±6,5	45,3±6,6	0,1654
Женский пол (%)	17 (23,3)	48 (24,9)	0,7558
ИБС в анамнезе (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	0,5245
Сахарный диабет в анамнезе (%)	3 (4,1)	10 (5,2)	0,6427
Липидснижающая терапия (%)	13 (17,8)	19 (9,8)	0,1115
Общий холестерин (мг/дл)	178,8±30,7	188,5±36,8	0,0524
Холестерин ЛПВП (мг/дл)	44,2±12,8	50,7±16,7	0,0015
Глюкоза (мг/дл)	88,5±16,6	90,9±21,1	0,3442
Окружность талии (дюймы)	39,0±5,7	37,9±4,9	0,1090
Масса тела (фунты)	201,7±38,1	194,3±36,4	0,1530
Пульс (уд./мин)	61,3±11,5	63,9±10,3	0,0852
ДАД (мм рт. ст.)	78,2±9,0	80,0±12,5	0,2087
САД (мм рт. ст.)	117,7±12,3	118,6±11,2	0,6031
Наличие ККА (ККА индекс>0) (n,%)	31 (42,5)	52 (26,8)	0,0115
Объем ККА	41,6±91,5	27,1±104,1	0,2963
ln (объем ККА) ²	1,7±2,1	1,0±1,8	0,0048
Индекс ККА	39,9±99,8	25,7±109,7	0,3362
ln (индекс ККА) ²	1,5±2,0	0,8±1,7	0,0145

¹ Двухсторонний точный тест Фишера.

² Натуральный логарифм (Переменная+1).

Значения указаны в форме среднее ± стандартное отклонение или n (%). Размер выборок для разных переменных слегка варьирует в зависимости от количества доступных результатов.

ЛПВП = липопротеины высокой плотности.

Таблица 2

Характеристика групп в начальный момент времени

	Группа участников программы коррекции поведения n=38		Контрольная группа n=35		p
	N	%	N	%	
Пол (% женщин)	12	31,6	5	14,3	0,0807
Сахарный диабет в анамнезе ¹	1	2,6	2	5,7	0,6038
	Среднее	CO	Среднее	CO	
Возраст (лет)	47,4	6,7	45,8	6,2	0,2975
Общих холестерин (мг/дл)	179,2	25,8	178,3	35,9	0,9101
Холестерин ЛПВП (мг/дл)	45,1	11,4	43,2	14,4	0,5573
Триглицериды (мг/дл)	140,9	79,7	131,4	108,2	0,6798
Холестерин ЛПНП (мг/дл)	108,5	28,9	111,0	32,4	0,7476
Холестерин, не относящийся к ЛПВП (мг/дл)	131,0	34,6	129,4	29,1	0,8362
Общий холестерин/ЛПВП	4,2	1,2	4,4	1,4	0,5896
Глюкоза (мг/дл)	88,5	17,5	88,5	15,8	0,9949
Обхват талии (дюймы)	38,3	5,8	39,8	5,4	0,2841
Масса тела (фунты)	195,3	36,0	208,7	39,6	0,1400
Пульс (уд/мин)	62,3	10,7	60,3	12,4	0,4669
ДАД (мм рт. ст.)	77,3	7,8	79,2	10,2	0,3748
САД (мм рт. ст.)	117,2	13,6	118,3	10,9	0,7123
Объем ККА	28,7	61,2	55,6	115,3	0,2249
ln (объем ККА) ²	1,4	2,0	2,0	2,2	0,2393
Индекс ККА	25,2	65,1	55,9	126,4	0,2035
ln (индекс ККА) ²	1,2	1,9	1,8	2,2	0,2151

¹ Двухсторонний точный тест Фишера.

² Натуральный логарифм (Переменная+1).

ЛПВП = липопротеины высокой плотности. ЛПНП = липопротеины низкой плотности.

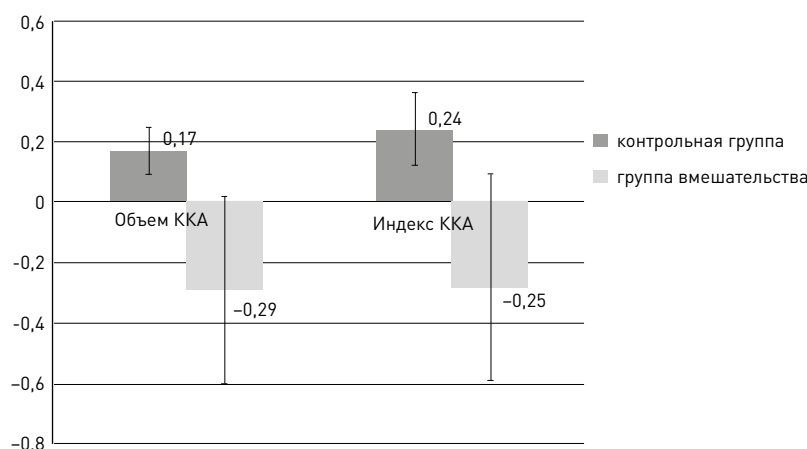


Рис. 1. Изменение объема ККА и индекса ККА (с необходимыми поправками) между контрольной группой и группой участников программы коррекции поведения. $p < 0,01$ для каждого из сравниваемых параметров.

Таблица 3

Изменение объема и индекса ККА (после логарифмической трансформации) в пределах исследуемых групп и между ними

	Контрольная группа (n=35)	Группа участников программы коррекции поведения (n=38)	P
Значения без поправок ¹			
Объем ККА	0,45 [-1,10-2,00]	0,18 [-0,86-1,22]	0,0837
Индекс ККА	0,55 [-0,96-2,06]	0,20 [-0,88-1,28]	0,0264
Значения с поправками ²			
Объем ККА	0,44 [0,21-0,66]	0,19 [-0,02-0,41]	0,1246
Индекс ККА	0,53 [0,31-0,76]	0,21 [-0,01-0,43]	0,0428
Значения с поправками ³			
Объем ККА	0,17 [0,07-0,25]	-0,29 [-0,63-0,02]	0,0071
Индекс ККА	0,24 [0,11-0,36]	-0,25 [-0,58-0,09]	0,0031

¹ Значения приведены в форме среднего и 95% ДИ

² С поправкой на начальный объем и индекс ККА

³ С поправкой на начальный объем или индекс ККА, возраст, пол, концентрацию холестерина ЛНПН, САД, курение и диабет.

и 122,5 см³ для эпикардиального жира и 183,3 см³ и 214,9 см³ для жировой ткани грудной клетки), однако анализ с учетом всех поправок (в том числе начальный объем жировой ткани и прочие переменные) показал, что в группе вмешательства объем эпикардиального жира уменьшился на 17,5 см³ по сравнению с начальным уровнем ($p=0,0807$), а объем жировой ткани грудной клетки уменьшился на 34,5 см³ ($p=0,0437$) по сравнению с контрольной группой (рис. 2, табл. 4).

Помимо этого, мы провели анализ компонентов программы RENEW и изучили связь между этими результатами и уменьшением объема жировой ткани эпикарда или грудной клетки или замедлением прогрессирования ККА. Анализ с учетом всех поправок показал, что лица с более высокими баллами по следующим психологическим компонентам (улучшение) демонстрировали значительное снижение (значение p варьировало от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) объема жировой ткани грудной клетки (табл. 5): сеть социальной поддержки ($p=0,037$),

когнитивная выносливость ($p=0,044$), методы решения возникающих проблем — негативная оценка ($p=0,035$), индекс алкоголя, легких наркотиков и сигарет ($p=0,012$), а также психологическое благополучие ($p=0,026$). Со снижением объема эпикардиального жира были ассоциированы следующие параметры: сеть социальной поддержки ($p=0,018$), поведение по типу А ($p=0,0094$), когнитивная устойчивость ($p=0,0025$), методы решения возникающих проблем — негативная оценка ($p=0,025$), методы решения возникающих проблем — минимизация угрозы ($p=0,014$), упражнения ($p=0,0079$), а также покой и сон ($p=0,0055$). С замедлением прогрессирования ККА ассоциировалось улучшение по шкале стресса ($p=0,025$).

Обсуждение

Наше клиническое испытание предлагает комплексную программу коррекции поведения с интернет-доступом и прямым контактом (The RENEW Program™) в сочетании с детальным рассмотрени-

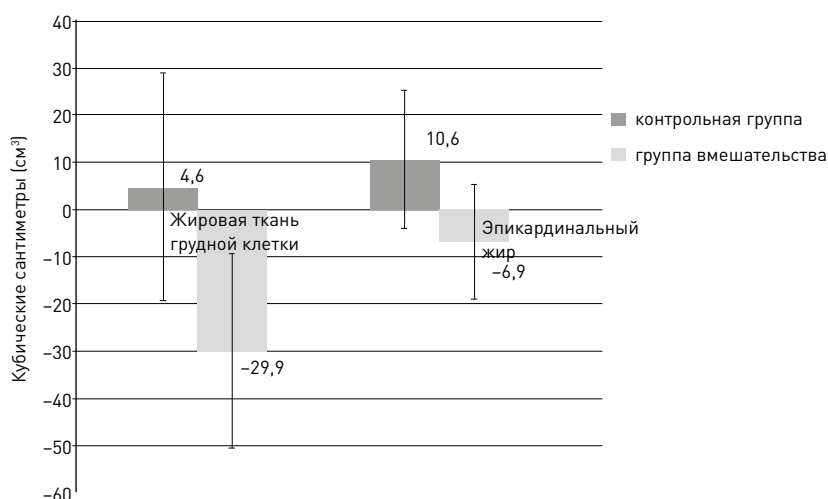


Рис. 2. Изменения объема жировой ткани грудной клетки и эпикардиального жира (с необходимыми поправками) между контрольной группой и группой участников программы коррекции поведения (группа вмешательства). $p < 0,05$ для изменения в объеме жировой ткани грудной клетки и $p = 0,0807$ для изменения объема эпикардиального жира между контрольной группой и группой участников программы коррекции поведения.

ем результатов КТ-сканирования всего организма компетентным специалистом в качестве вмешательства, которое способно оказать положительное влияние на прогрессию атеросклероза за счет замедления прогрессирования ККА (как маркера атеросклеротической нагрузки) и уменьшения объемов жировой ткани эпикарда и грудной клетки, измеренного при помощи КТ в конце периода двухлетнего наблюдения. Предыдущие исследования показали, что усиление прогрессирования ККА связано с увеличением риска ИБС-событий неза-

висимо от базального уровня индекса ККА [10] и что объем жировой ткани эпикарда и грудной клетки был связан с сердечно-сосудистыми событиями [6–7]; помимо этого, эпикардиальный жир был ассоциирован с бляшками высокой степени риска [8], а жировая ткань грудной клетки ассоциировалась с субклиническим атеросклерозом [9].

Имеются некоторые данные об эффективности методов коррекции поведения для снижения риска событий, связанных с ИБС. Проект по профилактике коронарных рецидивов (The recurrent

Таблица 4

Различия в изменении объема эпикардиального жира и жировой ткани грудной клетки между контрольной группой и группой участников программы коррекции поведения

Зависимая переменная		Контрольная группа (n=19)	Группа участников программы коррекции поведения (n=23)	Параметр (угол наклона графика)	P
Начальное значение					
Объем эпикардиального жира	Без поправок	122,5 (53,1–191,9)	107,8 (–1,2–214,4)	–14,7	0,32
Объем эпикардиального жира	С поправками	111,7 (92,2–131,2)	111,4 (95,3–127,4)	–0,4	0,98
Объем жировой ткани грудной клетки	Без поправок	214,9 (–74,2–355,6)	183,3 (–20,0–386,6)	–31,6	0,27
Объем жировой ткани грудной клетки	С поправками	190,8 (151,2–230,4)	196,6 (164,0–229,3)	5,8	0,83
Изменения между значениями после двухлетнего наблюдения и их начальным уровнем					
Объем эпикардиального жира	Без поправок	12,1 (–43,0–67,2)	–5,6 (–53,6–42,4)	–17,7	0,035
Объем эпикардиального жира	С поправками	10,6 (–4,5–25,2)	–6,9 (–19,2–5,3)	–17,5	0,081
Объем жировой ткани грудной клетки	Без поправок	–4,5 (–109,6–100,6)	–23,0 (–123,0–77,0)	–18,5	0,26
Объем жировой ткани грудной клетки	С поправками	4,6 (–20,2–28,6)	–29,9 (–49,5...–9,3)	–34,5	0,044

Значения приведены в форме среднего и 95% ДИ

Метод=0 (Контроль) (n=19); Метод=1 (Программа коррекции поведения)(n=23)

Коварианты: возраст, пол, раса, ИМТ, гипертензия, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, курение, сахарный диабет, дополнительно при сравнении значений величин с учетом поправок до участия в программе коррекции поведения и после нее — базальный объем эпикардиального жира или жировых отложений грудной клетки.

Таблица 5

Коэффициенты регрессии с поправками (95 % ДИ) для корреляции между изменением клинических параметров (жировая ткань грудной клетки, эпикардиальный жир, индекс ККА, объем ККА) и психологических параметров

	Жировая ткань грудной клетки	Жировая ткань эпикарда	Объем ККА	Индекс ККА
Превентивный индекс	-110,93 [-259,94–38,08] (p=0,12)	-54,48 [-127,17–18,20] (p=0,12)	-0,69 [-1,96–0,58] (p=0,26)	-0,15 [-1,76–1,46] (p=0,84)
Стресс	-1,32 [-11,42–8,79] (0,77)	-2,00 [-6,69–2,70] (p=0,35)	-0,08 [-0,14...–0,01] (p=0,025)	-0,08 [-0,17–0,01] (p=0,062)
Здоровые привычки	-4,55 [-12,92–3,82] (p=0,25)	-2,92 [-6,71–0,86] (p=0,11)	0,01 [-0,04–0,06] (p=0,77)	0,03 [-0,03–0,09] (p=0,30)
Сеть социальной поддержки	-3,31 [-6,37...–0,25] (p=0,037)	-1,77 [-3,15... –0,39] (p=0,018)	-0,01 [-0,05–0,03] (p=0,56)	0,01 [-0,04–0,06] (p=0,68)
Поведение типа А	-4,80 [-14,20–4,59] (p=0,27)	-4,69 [-7,87...–1,50] (0,0094)	-0,01 [-0,09–0,07] (0,87)	0,03 [-0,07–0,13] (p=0,51)
Когнитивная выносливость	-2,70 [-5,31...–0,09] (p=0,044)	-1,71 [-2,63...–0,80] (p=0,0025)	<0,01 [-0,03–0,03] (p=0,98)	0,01 [-0,02–0,04] (p=0,49)
Баллы по шкале Бека	3,73 [-5,63–13,09] (p=0,12)	-1,67 [-29,99–26,64] (0,59)	<-0,01 [-0,05–0,05] (p=0,97)	0,02 [-0,04–0,08] (p=0,57)
Методы решения возникающих проблем (позитивная оценка)	-6,76 [-15,88–2,37] (p=0,13)	-2,16 [-7,06–2,75] (p=0,34)	-0,06 [-0,19–0,08] (p=0,39)	-0,03 [-0,20–0,14] (p=0,73)
Методы решения возникающих проблем (негативная оценка)	-14,25 [-27,20...–1,30] (p=0,035)	-7,27 [-13,36...–1,17] (p=0,025)	-0,05 [-0,19–0,10] (p=0,51)	-0,01 [-0,19–0,16] (p=0,88)
Методы решения возникающих проблем (минимизация угроз)	-11,20 [-22,75–0,35] (0,056)	-6,57 [-11,37...–1,76] (p=0,014)	-0,05 [-0,23–0,13] (p=0,59)	0,06 [-0,16–0,28] (p=0,59)
Методы решения возникающих проблем (фокусирование на проблеме)	-8,85 [-18,36–0,67] (0,064)	-3,93 [-8,81–0,95] (p=0,10)	-0,06 [-0,20–0,07] (p=0,33)	-0,03 [-0,19–0,14] (p=0,74)
Индекс алкоголя, легких наркотиков и сигарет	-17,97 [-30,68...–5,25] (p=0,012)	-7,06 [-14,59–0,47] (p=0,063)	-0,12 [-0,30–0,07] (p=0,21)	-0,07 [-0,31–0,17] (p=0,53)
Психологическое благополучие	-3,35 [-6,18...–0,52] (p=0,026)	-1,40 [-2,95–0,14] (p=0,070)	-0,04 [-0,09–0,01] (p=0,083)	-0,03 [-0,09–0,04] (p=0,39)
Здоровые привычки — Упражнения	-14,02 [-28,13–0,09] (0,051)	-8,48 [-14,04...–2,91] (p=0,0079)	<-0,01 [-0,16–0,16] (p=0,99)	0,09 [-0,10–0,27] (p=0,34)
Здоровые привычки — отдых, сон	-9,54 [-20,89–1,80] (p=0,088)	-6,60 [-10,63...–2,56] (p=0,0055)	-0,09 [-0,20–0,02] (p=0,095)	-0,06 [-0,20–0,08] (0,36)
Здоровые привычки — еда	-14,59 [-38,28–9,11] (p=0,19)	-9,05 [-19,70–1,60] (p=0,086)	-0,08 [-0,24–0,08] (p=0,29)	-0,07 [-0,27–0,13] (0,47)

С поправками на возраст, пол, расу, ИМТ, гипертензию, диабет, холестерин ЛПВП и ЛПНП, курение. Размер выборки=42 для жировой ткани грудной клетки и эпикардиального жира; размер выборки=73 для объема ККА и индекса ККА.

coronary prevention project) показал, что модификация поведения по типу А у пациентов с ИБС снижала частоту рецидивов коронарных событий [27]; с другой стороны, клиническое исследование ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients) продемонстрировало, что уменьшение депрессии у пациентов с ИБС не снижало частоту рецидивов и смертность [28]. Более того, результаты наблюдений из Многонационального исследования атеросклероза [18] показало, что у лиц, ведущих здоровый образ жизни (на основании шкалы, состоящей из диеты, физических упражнений, индекса массы тела (ИМТ) и курения) в течение 3,1 лет замедлялась прогрессия ККА, а общая смертность снижалась на протяжении 7,6 лет.

Статины не показали способность влиять на изменение ККА в клинических исследованиях [14, 15]; с другой стороны, единичное исследование пищевой добавки на основе экстракта чеснока проде-

монстрировало его позитивный эффект на замедление прогрессирования ККА [29] и на уменьшение объемов перикардиального и периаортального жира, а также жировой ткани грудной клетки [30]. Результаты более новых исследований свидетельствуют, что статины могут влиять на стабилизацию атеросклеротических бляшек [31, 32]. Несмотря на то, что прежде мы обнаружили положительную связь между прогрессированием ККА и более высоким риском будущих ИБС-событий [10], остается противоречивым то, является ли прогрессирование ККА признаком прогрессирования или стабилизации атеросклероза, и, по мнению некоторых исследователей, для понимания этого необходимо проведение дополнительных исследований, прежде чем использовать прогрессию ККА в качестве критерия эффективности [15].

Потенциальная роль скрининга ККА для коррекции профилактического поведения была прежде зафиксирована нашей группой и другими иссле-

дованиями. Ранее в обсервационном исследовании, включившем 703 мужчин и женщин в возрасте 28–84 лет, которым проводилось сканирование по поводу ККА, было показано, что индекс ККА был независимо ассоциирован с началом использования аспирина и липидснижающей терапии, консультациями врачей, похудением, снижением потребления жиров с пищей, а также с повышенной тревожностью. Это позволяет заметить, что потенциально важные модели поведения, снижающие риск, могут быть дополнительно подкреплены знанием положительных результатов исследования коронарных артерий, независимо от прежде существовавшего статуса коронарного риска [16]. В исследовании EISNER рандомизированы в группы, подвергшиеся или не подвергшиеся сканированию на ККА, Rozanski с коллегами продемонстрировали увеличение риска по Фрамингемской шкале в группе, не подвергшейся сканированию, по сравнению с изменением риска в группе сканирования ($0,7 \pm 5,1$ и $0,002 \pm 4,9$, $p = 0,003$). Помимо этого в группе, подвергшейся сканированию на ККА, базальный индекс ККА был ассоциирован со снижением риска по Фрамингемской шкале ($p < 0,01$) [17].

В некоторых исследованиях изучалось отношение между усилиями по изменению образа жизни и прогрессированием ККА или изменением объема жировой ткани эпикарда или тела в целом. В рандомизированном исследовании SAFE-LIFE, в котором участвовали пациенты с ИБС, индекс ККА не менялся при изменении образа жизни, снижающем стресс, несмотря на улучшение таких показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений и потребность в антиангинальных средствах [22]. Исследование, проводившееся на 64 участниках-американцах японского происхождения, которые придерживались диеты Американской ассоциации сердца (2 шаг) в сочетании с тренировками на выносливость и растяжку, продемонстрировало снижение объема подкожного жира, жировой ткани грудной клетки и бедер у испытуемых на основании данных КТ [20]. Недавний систематический обзор, посвященный мета-анализу эффектов изменения образа жизни на эктопические отложения жировой ткани, показал общее уменьшение объема жировой ткани печени, сердца и поджелудочной железы [23], но не грудной клетки, в то время как другие исследователи описывали воздействие потери веса, связанной с диетой и/или физическими упражнениями, только на изменение эпикардального жира [24].

Наше исследование показало, что некоторые компоненты программы коррекции поведения, включая улучшение социальной поддержки, когнитивную выносливость, умение справляться с негативной оценкой, физические упражнения и привычку здорового сна, имели обратную корреляцию с изменениями объема жировой ткани грудной клетки и эпикарда, но не ККА.

У нашего исследования есть свои сильные и слабые стороны. Важным преимуществом является систематический сбор информации о факторах риска, стандартизированная оценка ККА и измерение объема жировой ткани эпикарда и грудной клетки посредством КТ. Значимым ограничением этого исследования было отсутствие повторных результатов КТ более чем у половины рандомизированных участников, в основном, из-за невозможности выполнить повторную КТ из-за логистических затруднений. Помимо этого, измерение объема жировой ткани эпикарда и грудной клетки проводилось только у лиц, которые могли предоставить результаты исследования, архивированного в формате DICOM. Однако при сравнении базальных характеристик между группой вмешательства и контрольной группой участники, дошедшие до конца исследования, были практически сравнимы с теми, кто не завершил исследование, за исключением более высокого уровня ККА и более низкой концентрации холестерина ЛПВП; это позволяет предположить, что результаты, полученные на лицах, дошедших до конца исследования, в целом могут быть обобщены на большую группу рандомизированных участников. Несмотря на то, что исследование было рандомизированным, идея такого вмешательства (изменение образа жизни и консультация по результатам КТ) исключала возможность использования слепого метода на участниках и персонале. Наши результаты относительно индекса и объема ККА, а также объема жировой ткани грудной клетки были статистически значимы даже с учетом всех поправок (базальный индекс и объем ККА, объем жировой ткани грудной клетки в начале исследования и другие факторы риска), однако следует отметить, что объем исследуемой популяции был мал, поэтому к полученным результатам следует относиться с осторожностью и их следует проверить на более крупных выборках. Необходимо добавить, что клиническое значение различия в степени прогрессии ККА и изменений в объеме жировой ткани эпикарда или грудной клетки между группами сомнительно с точки зрения предсказания риска коронарных

событий, несмотря на то, что связь между такими измерениями и риском сердечно-сосудистых событий и атеросклероза была показана и в других исследованиях [6–8]. Более того, этот анализ не обнаружил относительный эффект отдельно взятого фактора поведения (пищевое, физических упражнений или умения переживать стресс) или относительный вклад консультации врача по сравнению с программой коррекции поведения на прогрессию ККА и состояние жировой ткани эпикарда или грудной клетки. Чтобы лучше осветить эти проблемы, требуются исследования большего масштаба с несколькими способами воздействия.

Наше клиническое испытание предполагает, что комплексная программа коррекции поведения с интернет-доступом и прямым контактом в сочетании с консультацией терапевта по результатам КТ-сканирования всего организма может иметь положительный эффект на замедление прогрессирования ККА, а также на уменьшение объема жировой ткани эпикарда и грудной клетки по данным КТ. Дальнейшее исследование на более крупных выборках и определение специфических вмешательств (определенный способ коррекции поведения или непосредственная консультация терапевта) необходимо для подтверждения наших догадок. Более того, клиническое значение изменений этих

параметров по сравнению с базальным объемом жировой ткани эпикарда или грудной, а также роль других факторов клинического риска для предсказания отдаленных исходов требует уточнений.

Благодарности и конфликт интересов

Прежде этот проект был представлен на ежегодной научной сессии Международной академии кардиологии 2016 г. (21 Всемирный конгресс болезней сердца, Бостон, штат Массачусетс, США, 30 июля–1 августа 2016 г.) и был опубликован в форме тезисов в журнале *Cardiology*. Это исследование финансировалось контрактом Министерства обороны, заключенным с компанией Reengineering Healthcare, Inc, номер контракта # W81XWH-09-2-0121. Главным исследователем был доктор Eisenberg. Доктор Wong был консультантом Reengineering Healthcare, Inc. в течение срока действия контракта. Dr. Eisenberg, Ms. Eisenberg, Ms. Cecere и Mr. Patao являются сотрудниками Reengineering Healthcare, Inc.

Вклад авторов

NW и WF участвовали в написании статьи, WF, DD и CP анализировали результаты, AE, JC, HE и CP вели прием пациентов. LW, HE, AE и DD редактировали статью.

Список литературы

1. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography: relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* (2000) 86: 495–98.
2. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* (2008) 358: 1336–45.
3. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* (2007) 49: 1860–70.
4. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* (2003) 228: 826–33.
5. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* (2012) 308: 788–95.
6. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* (2009) 30: 850–6.
7. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* (2010) 3: 352–60.
8. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R, Nakanishi R, Otaki Y, Cheng VY, et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* (2013) 7: 125–32.
9. Wassel CL, Laughlin GA, Araneta MR, Kang E, Morgan CM, Barrett-Connor E, et al. Associations of pericardial and intrathoracic fat with coronary calcium presence and progression in a multiethnic study. *Obesity (Silver Spring)* (2013) 21: 1704–12.
10. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* (2013) 61: 1231–9.

11. Gassett AJ, Sheppard L, McClelland RL, Olives C, Kronmal R, Blaha MJ, et al. Risk Factors for Long-Term Coronary Artery Calcium Progression in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* (2015) 4: e001726.
12. Budoff MJ, Ahmadi N, Gul KM, Liu ST, Flores FR, Tiano J, et al. Aged garlic extract supplemented with B vitamins, folic acid and L-arginine retards the progression of subclinical atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Prev Med* (2009) 49: 101–7.
13. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* (2005) 46: 166–72.
14. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, Welty FK, Bachmann GA, Hecht H, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* (2005) 112: 563–71.
15. Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Bruining N. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6 (3): 250–258.
16. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, Rezayat C, Mahmoudi R, Chong C, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate healthy lifestyle behaviors? *Am J Cardiol* (1996) 78: 1220–3.
17. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-risk lifestyle, coronary calcium, cardiovascular events, and mortality: results from MESA. *Am J Epidemiol* (2013) 178: 12–21.
18. Cena H, Fonte ML, Casali PM, Maffoni S, Roggi C, Biino G. Epicardial fat thickness: threshold values and lifestyle association in male adolescents. *Pediatr Obes* (2015) 10: 105–11.
19. Liao D, Ashberry PJ, Shofer JB, et al. Improvement in BMI, body composition, and body fat distribution with lifestyle modification in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* (2002) 25: 1504–10.
20. Wong ND. Evidence for Psychosocial Risk Factors and Behavioral Interventions in Cardiovascular Disease (Review). *Curr Cardiovasc Risk Rep* (2012) 6: 528–33.
21. Lehmann N, Paul A, Moebus S, Budde T, Dobos GL, Michalsen A. Effects of lifestyle modification on coronary artery calcium progression and prognostic factors in coronary patients—3 year results of the randomized SAFE-LIFE trial. *Atherosclerosis* (2011) 219: 630–6.
22. Hens W, Taeymans J, Carnelis J, et al. The effects of lifestyle intervention on excess ectopic fat deposition measured by noninvasive techniques in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *J Phys Act Health* (2016) 13 (6).
23. Snel M, Jonker JT, Schoones J, et al. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol* (2012) 983814.
24. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* (1990) 15: 827–32.
25. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat — Noninvasive
26. measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther* (2012) 2: 85–93.
27. Friedman M, Thoresen CE, Gill JJ, Ulmer D, Powell LH, Price VA, et al. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J* (1986) 112: 653–65.
28. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* (2003) 289: 3106–16.
29. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Zeb I, Flores F, Ebrahimi R, et al. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* (2013) 168: 2310–4.
30. Zeb I, Ahmadi N, Flores F, Budoff MJ. Randomized trial evaluating the effect of aged garlic extract with supplements versus placebo on adipose tissue surrogates for coronary atherosclerosis progression. *Coron Artery Dis* (2017) (epub ahead of print).
31. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* (2015) 65: 1273–82.
32. Henein MY, Owen A. Statins moderate coronary stenosis but not coronary calcification: results form meta-analyses. *Int J Cardiol* (2011) 153: 31–5.