



TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO, INFIAMMAZIONE, FIBROSI E CORONAROPATIA

Giani Anna, Mazzali Gloria, Nicolussi Paolaz Serena, Mattachini Elisa,
Macchi Federica, Santuz Beatrice, Varalta Anna, Mauro Zamboni

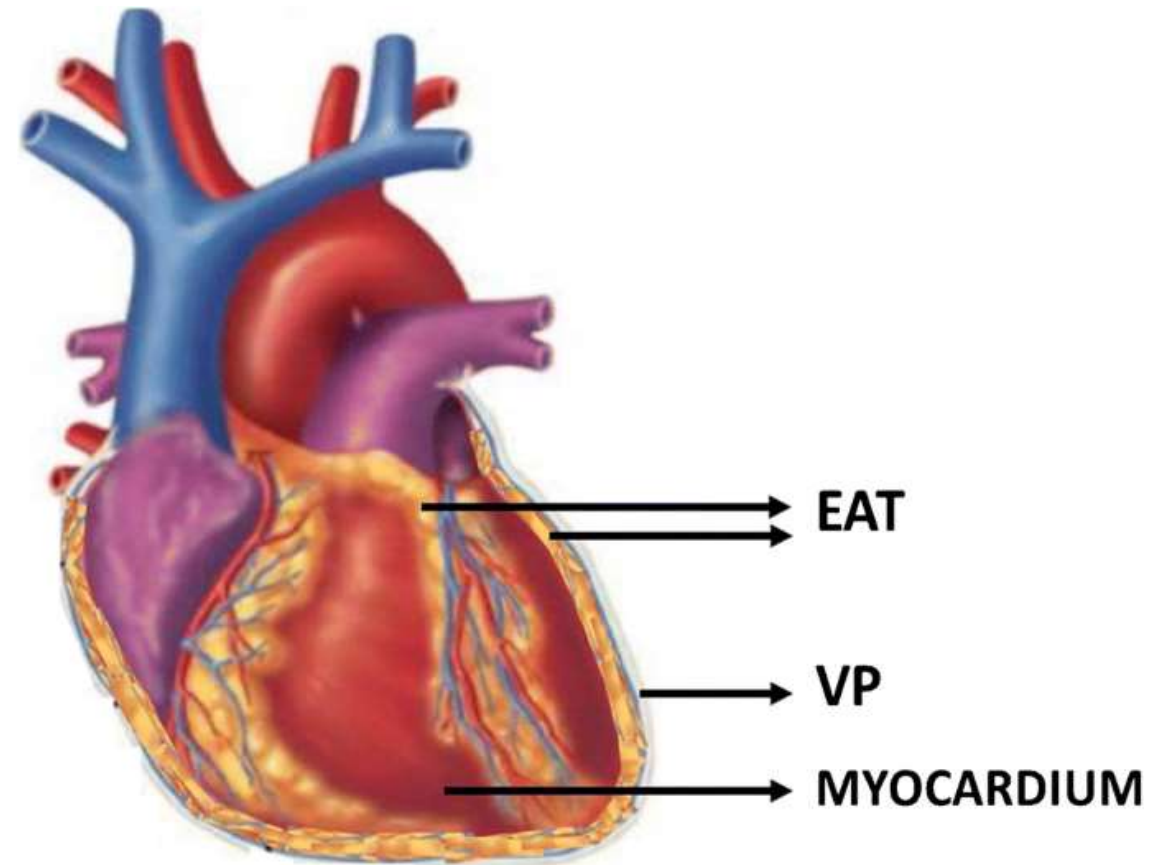
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GERIATRIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

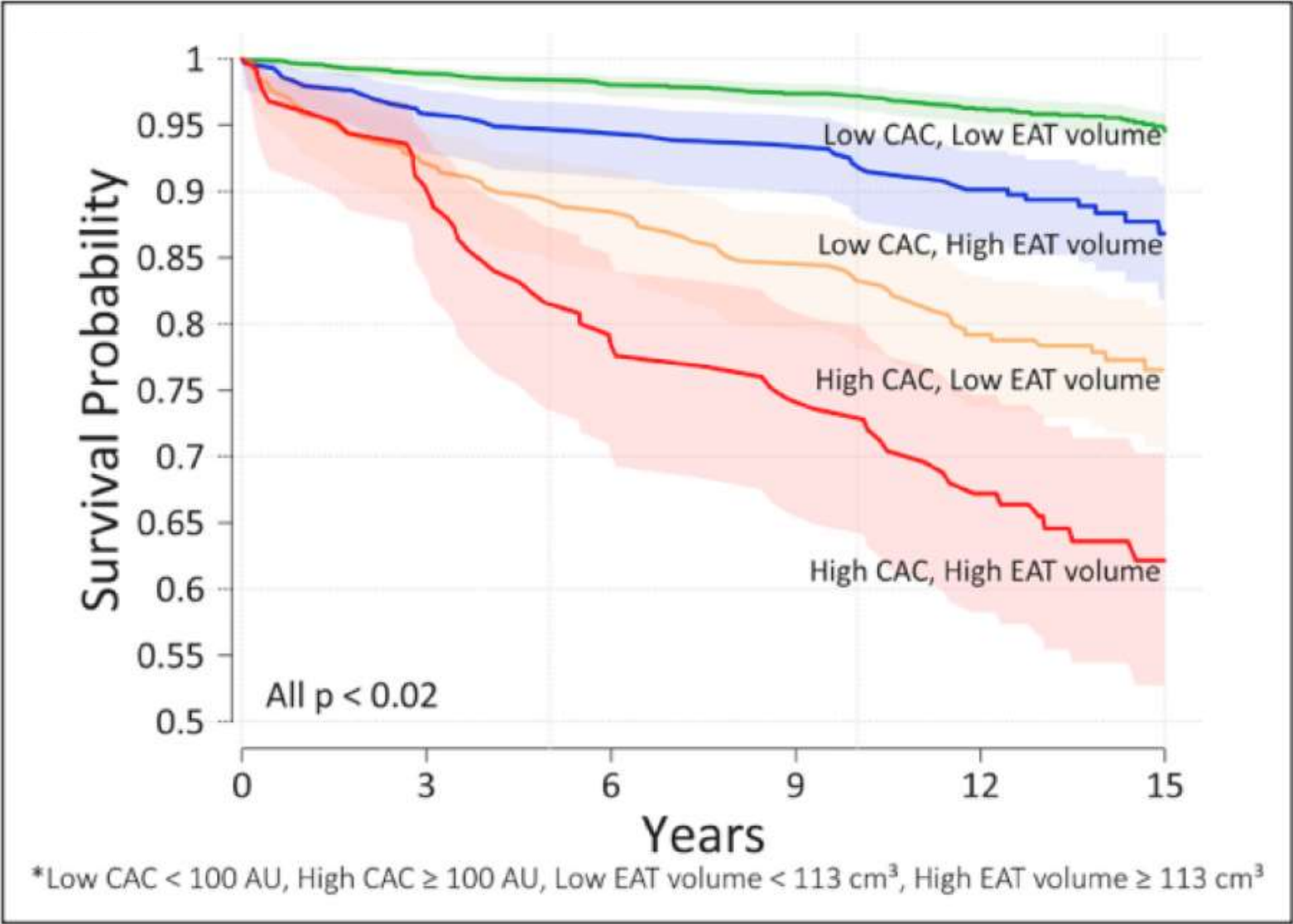
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ODONTOSTOMATOLOGICHE E
MATERNO-INFANTILI

IL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO (EAT)

- Tessuto adiposo in **continuità anatomica** con miocardio
- L' **infiammazione** del EAT può influenzare struttura e funzione delle coronarie
- EAT può mediare l'effetto dell'infiammazione **sistemica** sulle coronarie
- EAT è associato a **severità** e **progressione** di **coronaropatia**, in soggetti obesi e normopeso



SIGNIFICATO PROGNOSTICO DEL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO



OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Comparazione di marcatori di disfunzione del EAT in pazienti con e senza coronaropatia

Infiltrazione macrofagica

- macrofagi pro-infiammatori **M1**
- rilascio di citochine pro-infiammatorie (**IL6** e **TNF α**)

Fibrosi interstiziale

- Deposizione di collagene, fase finale della risposta infiammatoria

HIF 1 α

- mediatore di risposta cellulare ad **ipossia**
- promuove infiammazione, **rimodellamento** tissutale
- attiva macrofagi M1

CAV-1

- componente delle **Caveolae** (lipid raft)
- significato **cardioprotettivo** da danno ischemico/da ri-perfusione

POPOLAZIONE DI STUDIO

Criteri inclusione

- Soggetti di sesso maschile sottoposti a cardiocirurgia elettiva per bypass coronarico (pazienti CAD) o sostituzione valvolare (pazienti non-CAD)

Criteri di esclusione

- Neoplasia
- Calo ponderale >5% nel mese precedente la valutazione
- Pazienti in terapia steroidea o immunosoppressiva nei sei mesi precedenti
- IRC (creatinina > 1.5 mg/dL)
- Tireopatia mal controllata
- Pazienti in terapia ormonale (eccetto ormoni tiroidei)
- Malattie infiammatorie croniche

MATERIALI E METODI (I)

- Registrazione variabili antropometriche (peso, altezza, BMI, circonferenza vita)
- Prelievo ematico per dosaggio di glicemia, insulinemia, leptina sierica, adiponectina sierica
- Calcolo HOMA-index per insulino-resistenza

MATERIALI E METODI (II)

- Prelievo di campioni EAT (circa 1 g) dopo sternotomia mediana, prima di iniziare bypass cardiopolmonare
- Campioni stoccati per immunoistochimica
- Colorazione tricromica di Masson per valutazione fibrosi
- Software di analisi per conteggio macrofagi, nuclei HIF1 α , CAV-1, fibrosi

RISULTATI

	TOTAL ± SD	CAD ± SD	non-CAD ± SD	p
	(n 22)	(n 12)	(n 10)	
Age (Years)	67.86 ± 7.75	68.83 ± 6.53	66.70 ± 9.23	0.548
Height (cm)	168.93 ± 5.88	169.71 ± 3.94	168.00 ± 7.75	0.538
Weight (kg)	78.76 ± 9.55	78.30 ± 8.51	79.32 ± 11.11	0.815
WC (cm)	100.81 ± 9.20	98.79 ± 10.04	103.50 ± 7.66	0.238
BMI (kg/m ²)	27.57 ± 2.69	27.18 ± 2.76	28.03 ± 2.67	0.471
Leptin (ng/ml)	5.07 ± 3.01	5.72 ± 3.28	4.30 ± 2.60	0.270
Adiponectin (ug/ml)	11.49 ± 9.80	8.25 ± 7.52	15.06 ± 11.11	0.019
Glycemia (mg/dl)	104.16 ± 21.11	109.10 ± 23.13	98.67 ± 18.33	0.273
Insulin (mU/L)	8.06 ± 9.51	7.58 ± 7.97	8.55 ± 11.27	0.862
HOMA index	1.82 ± 2.06	2.21 ± 2.55	1.40 ± 1.36	0.419
CAV-1 OD	0.0880 ± 0.0244	0.0790 ± 0.0268	0.0987 ± 0.0164	0.049

Infiltrazione di Macrofagi CD68(+), CD163(+) e CD11c(+)

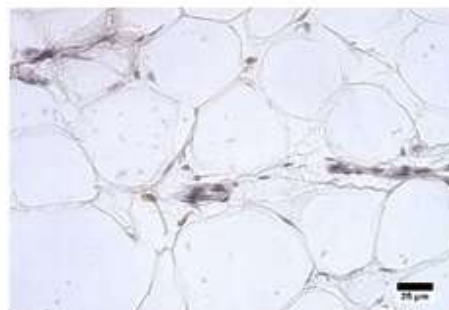
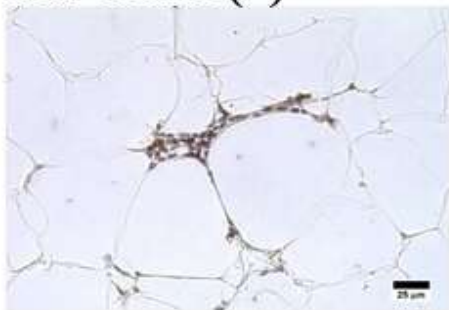
CAD
TOTAL CD68(+)



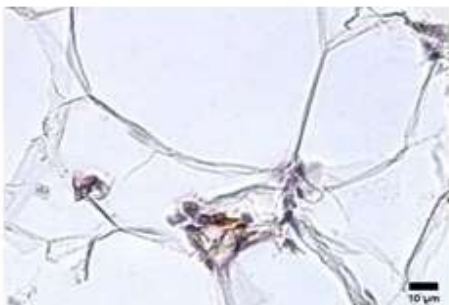
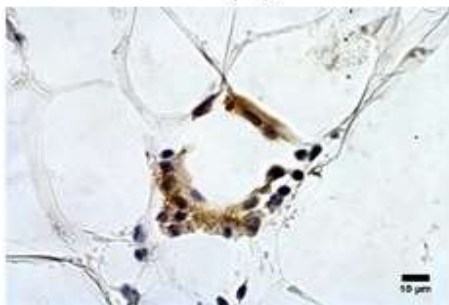
non CAD



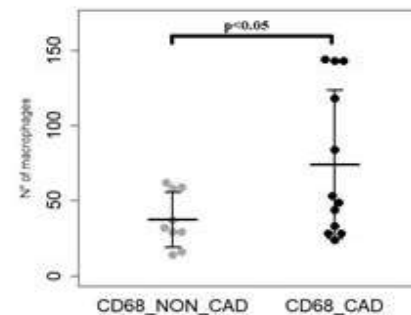
M2 CD163(+)



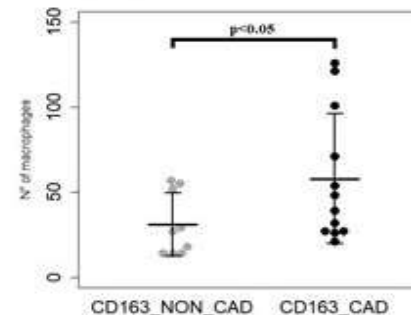
M1 CD11c(+)



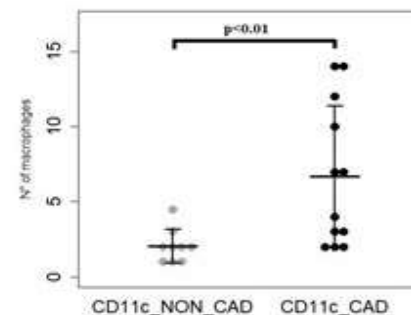
TOTAL MACROPHAGES INFILTRATION



M2 MACROPHAGES INFILTRATION

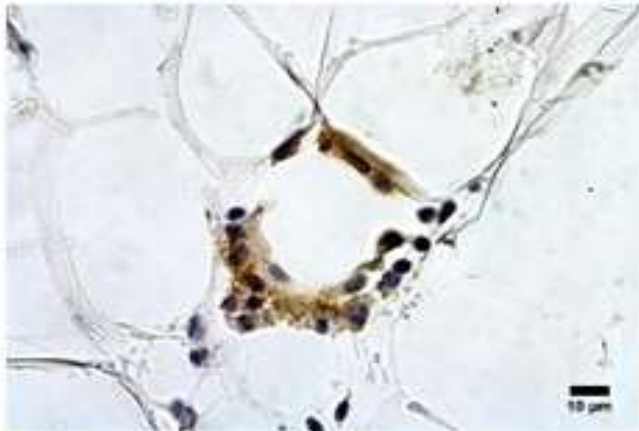


M1 MACROPHAGES INFILTRATION



Aggregazione dei macrofagi CD11c(+) in strutture crown-like

M1 CD11c(+)



CLS MACROPHAGES:

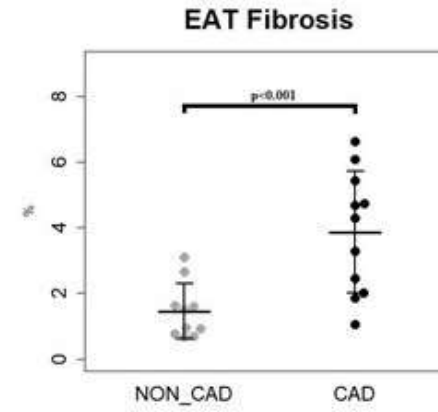
- Tessuto adiposo di topi e umani obesi
Cinti et al.
- EAT di modelli animali ACE2 knockout nutriti con dieta high-fat
Patel et al.
- EAT di pazienti coronatopatici
Pierzynová et al.



CAD
EAT FIBROSIS



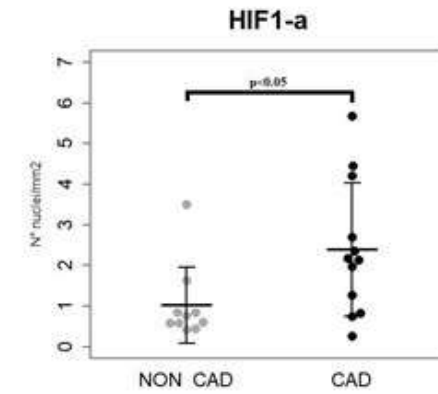
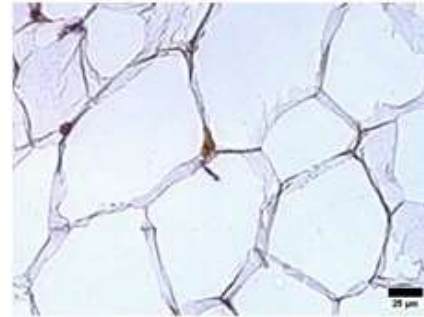
non CAD



FIBROSI



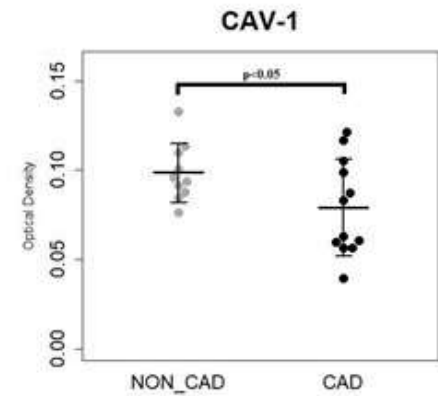
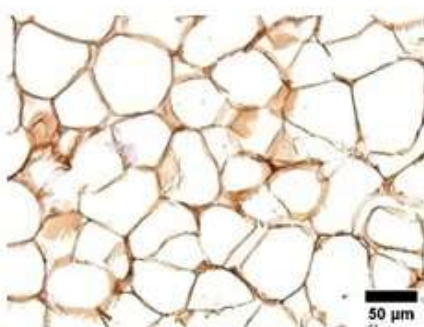
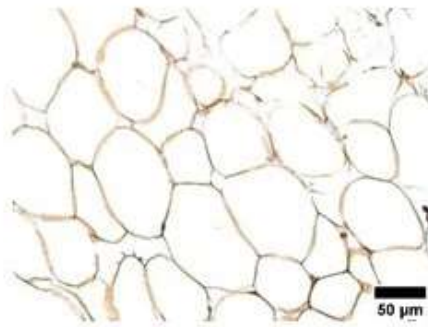
EAT HIF1- α



IPOSSIA

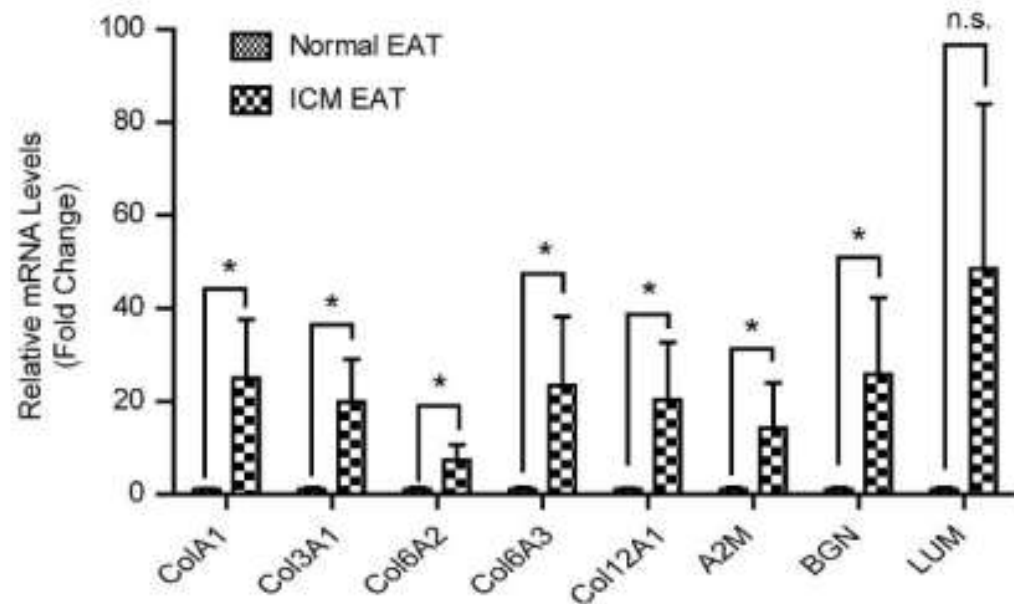


EAT CAV-1

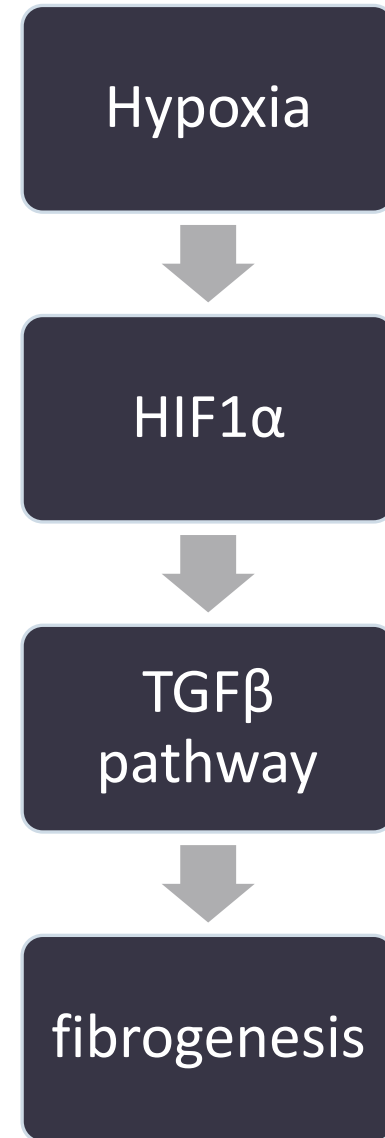


CAV-1

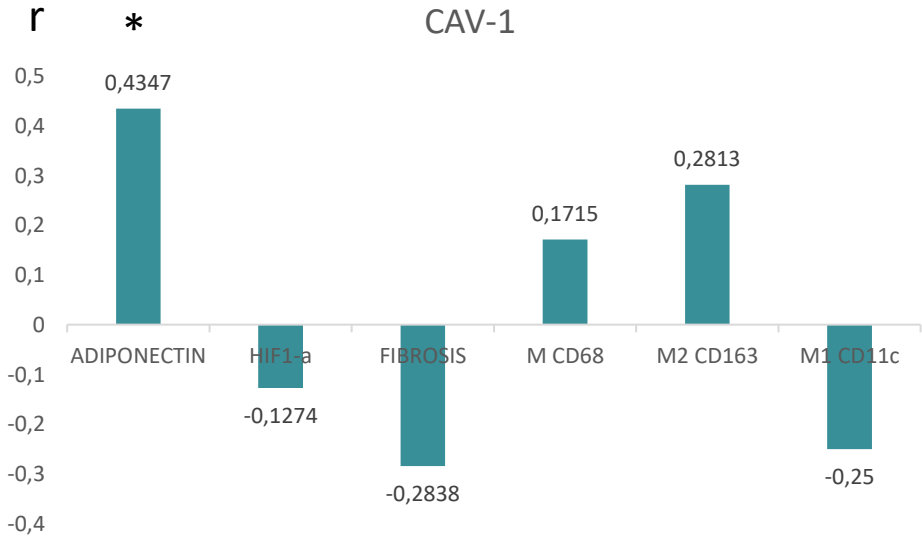
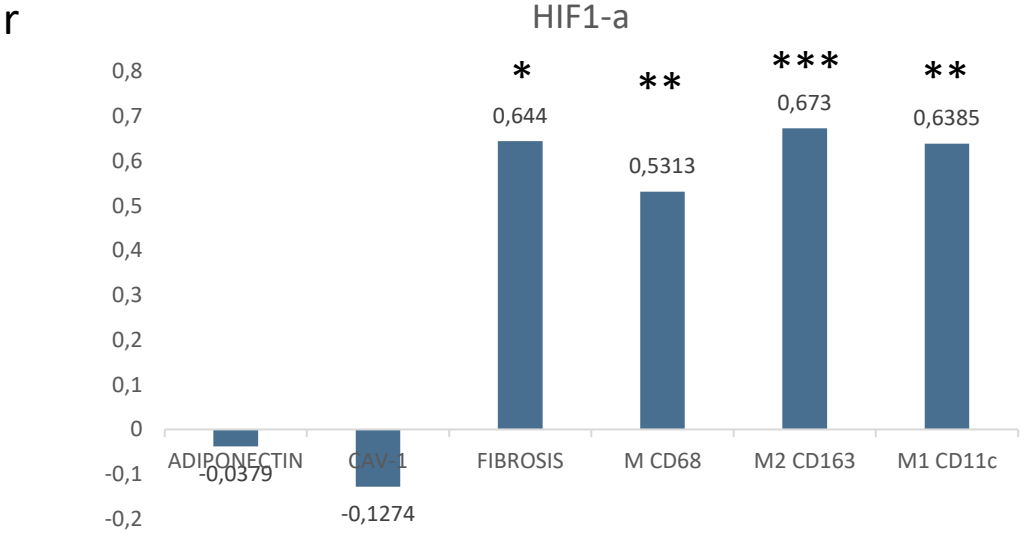
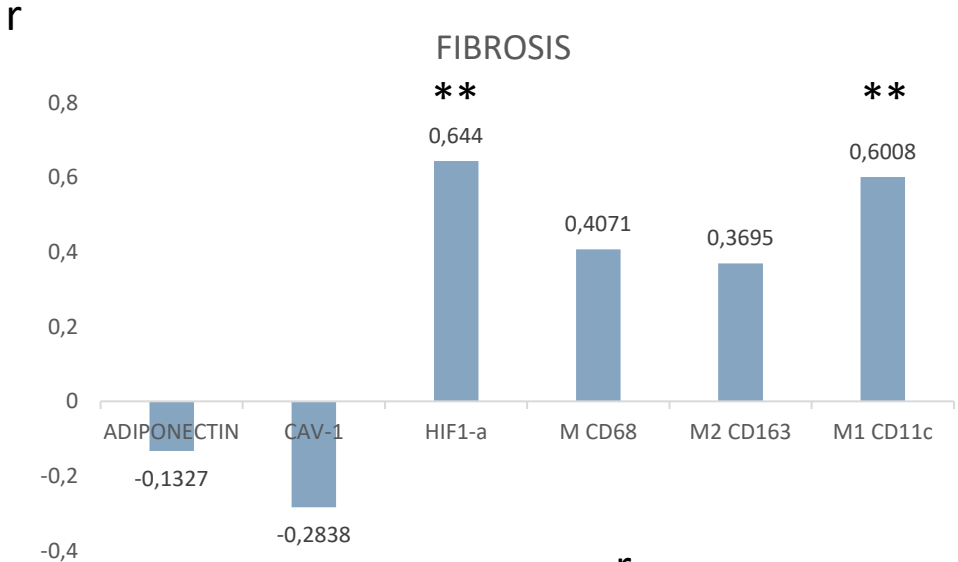
INCREMENTO DELLA FIBROSI IN EAT DI PAZIENTI AFFETTI DA CARDIOPATIA ISCHEMICA



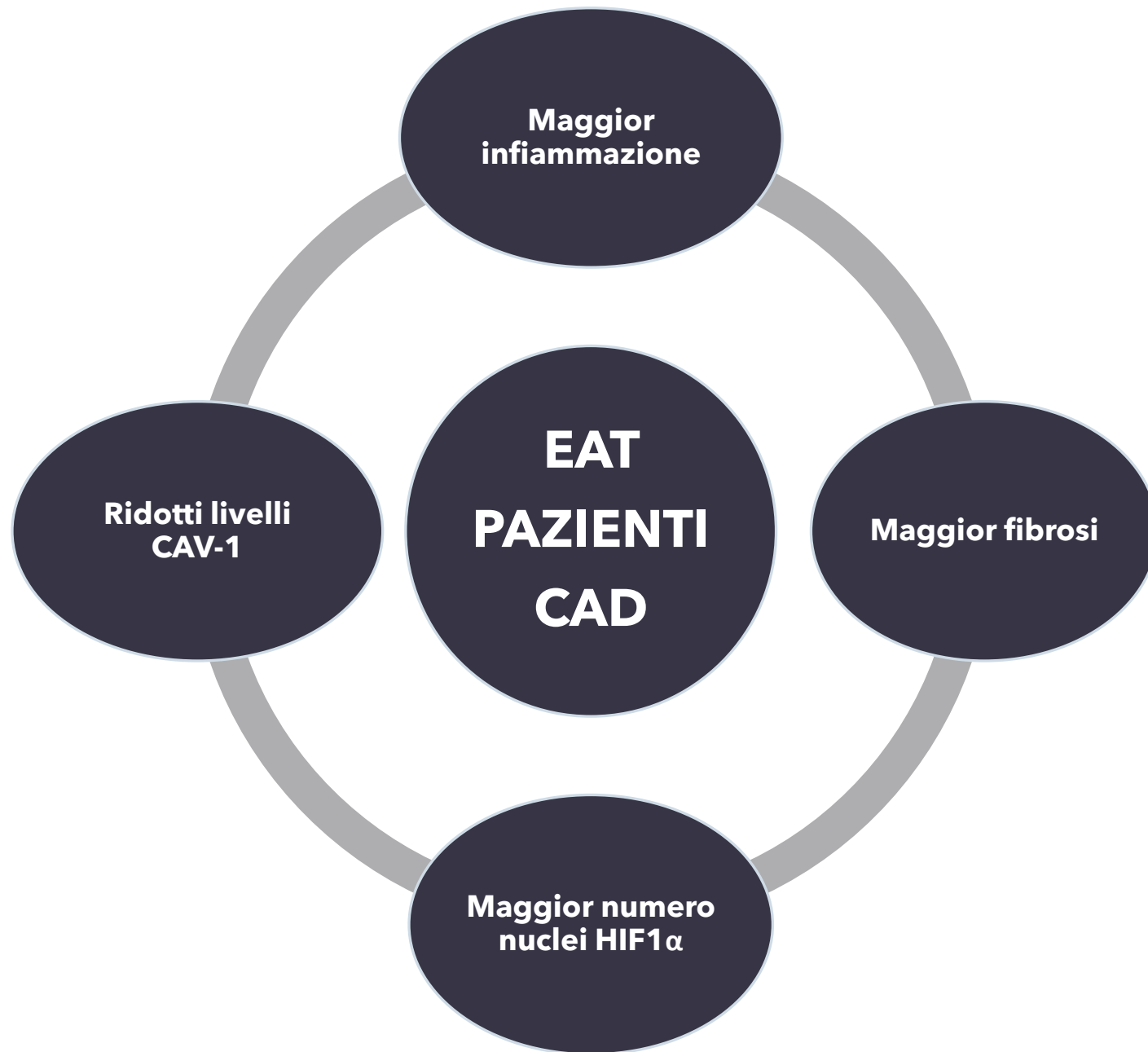
Jiang DS et al., Sci Rep (2017)



Correlazioni tra fibrosi, HIF1- α e CAV-1



* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001



Prima descrizione di riduzione di CAV-1 in EAT di pazienti coronaropatici



Topi knockout per CAV-1:

- cardiopatia dilatativa
- dilatazione ventricolo destro
- ipertrofia concentrica ventricolo sinistro
- over-espressione di citochine proinfiammatorie

Choen AW et al., Am J Physiol Cell Physiol (2003)



Ridotto CAV-1 in tessuto adiposo di soggetti obesi e con invecchiamento

Dou H et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol (2017)



CONCLUSIONI

- **Disfunzione** del **tessuto adiposo epicardico** nel soggetto **coronaropatico**: incrementata infiammazione, fibrosi e ipossia; riduzione CAV-1
- Possibile ruolo dell'**ipossia** nel determinare infiammazione e fibrosi
- **Adiponectina** potrebbe ridurre il rischio di coronaropatia, anche grazie ad incremento di **CAV-1**