



Tessuto adiposo epicardico: dagli aspetti biomolecolari alla pratica clinica

Epicardial adipose tissue: from biomolecular aspects to clinical practice

Alexis Elias Malavazos^{1,2} · Carola Dubini¹ · Chiara Meregalli¹ · Federico Boniardi¹ · Francesco Secchi^{3,4} · Massimo Piepoli⁵ · Guido Salvetti⁶ · Lorenzo Menicanti⁷ · Massimo Chessa^{8,9} · Pietro Spagnolo⁴ · Valentina Scraglieri¹ · Manuel Bruno Trevisan¹ · Paola Fierabracci⁶ · Elena Dozio³ · Paolo Buscemi¹⁰ · Serenella Castelvechio⁷ · Chiara Ruocco¹¹ · Cristiana Randazzo^{12,13} · Lelio Morricone¹ · Ferruccio Santini⁶ · Saverio Cinti¹⁴ · Silvio Buscemi^{12,13} · Marco Guazzi^{15,16} · Massimiliano Marco Corsi Romanelli^{3,17} · Michele Olivo Carruba¹¹ · Enzo Nisoli¹¹

Accettato: 27 marzo 2024 / Pubblicato online: 12 agosto 2024
© The Author(s) 2024

Sommario

Il tessuto adiposo epicardico (EAT) è un fattore di rischio cardiovascolare in quanto promuove la progressione della fibrillazione atriale, della malattia coronarica e dell'insufficienza cardiaca. EAT si caratterizza per rapido metabolismo, misurabilità clinica e facile modificabilità e rappresenta un bersaglio terapeutico peculiare per farmaci innovativi, quali gli agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2, che appaiono salutari dal punto di vista cardiometabolico ben oltre i loro effetti sul glucosio e sul peso corporeo (Materiale Supplementare).

Parole chiave Tessuto adiposo epicardico · Tomografia computerizzata cardiaca · Tessuto adiposo pericoronarico · Agonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1R agonisti) · Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i)

Proposto da P. Fierabracci

✉ A.E. Malavazos
alexis.malavazos@grupposandonato.it

¹ Unità di Endocrinologia, Servizio di Nutrizione Clinica e Prevenzione Cardiometabolica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano, Italia

² Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

³ Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

⁴ Unità di Radiologia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia

⁵ Dipartimento di Cardiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia

⁶ Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro di Ricerca sull'Obesità e sulle Lipodistrofie, Ospedale Universitario di Pisa, Pisa, Italia

⁷ Dipartimento di Cardiocirurgia, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia

⁸ Unità ACHD, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italia

⁹ UniSR - Università Vita Salute San Raffaele, Milano, Italia

¹⁰ Scuola di Specializzazione in Radiologia, Università di Palermo, Palermo, Italia

¹¹ Centro di Studio e Ricerca sull'Obesità, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

¹² Programma Dipartimentale di Nutrizione Clinica, Obesità e Malattie del Metabolismo, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone", Palermo, Italia

¹³ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE), Università di Palermo, Palermo, Italia

¹⁴ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Centro Obesità, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

¹⁵ Unità di Cardiologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milan, Italia

¹⁶ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

¹⁷ Dipartimento di Patologia Clinica e Sperimentale, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano, Italia

Abstract

Epicardial adipose tissue (EAT) is a cardiovascular risk factor that plays a role in the progression of atrial fibrillation, coronary artery disease, and heart failure. Given its rapid metabolism, clinical measurability, and modifiability, EAT represents a therapeutic target for innovative drugs, such as glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, which exert a positive cardiometabolic activity well beyond their effects on glucose and body weight (Supplementary Material).

Keywords Epicardial adipose tissue · Epicardial fat · Cardiac computed tomography · Pericoronary adipose tissue · Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1R agonists) · Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i)

Introduzione

Il tessuto adiposo epicardico (EAT) è un compartimento adiposo unico e multifunzionale del cuore, situato tra il miocardio e lo strato viscerale dell'epicardio [1]. L'unicità di EAT non risiede solo nella sua peculiare anatomia e vicinanza al cuore [2], ma anche nel profilo di espressione genica (trascrittoma) sostanzialmente diverso da quello di altri depositi adiposi, compresi il viscerale e il sottocutaneo [3]. A causa della sua prossimità anatomico-funzionale al cuore, si ipotizza che EAT svolga un ruolo rilevante sia nello sviluppo che nella progressione delle principali patologie cardiache a elevata morbilità e mortalità, come la malattia coronarica (CAD), la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco [1].

EAT è ora considerato un fattore di rischio cardiovascolare, misurabile nella pratica clinica con tecniche di imaging, come l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) [4]. L'ecocardiografia permette di rilevare lo spessore di tutto il tessuto adiposo epicardico, un marcatore di adiposità viscerale. La TC consente, in aggiunta, di quantificare il volume di EAT, che risulta associarsi in modo indipendente all'obesità, alla sindrome metabolica, al volume della placca coronarica in soggetti sani, oltre che all'aumento del rischio di eventi coronarici in pazienti con cardiopatia ischemica [5]. La misura dettagliata del tessuto adiposo epicardico ha assunto, dunque, un ruolo sempre più significativo nella stratificazione e prevenzione del rischio cardiometabolico [6].

Più recentemente, si è suggerito come EAT possa essere un valido bersaglio terapeutico per il trattamento dell'obesità, del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e delle loro complicanze cardiovascolari [7], grazie alla sua responsività a farmaci con effetti cardiovascolari pleiotropici, quali gli agonisti del recettore del peptide simile al glucagone-1 (GLP-1 RA) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (iSGLT2) [6].

Anatomia e fisiopatologia di EAT

EAT è un deposito di tessuto adiposo viscerale localizzato sopra il cuore, principalmente nei solchi atrioventricolari e

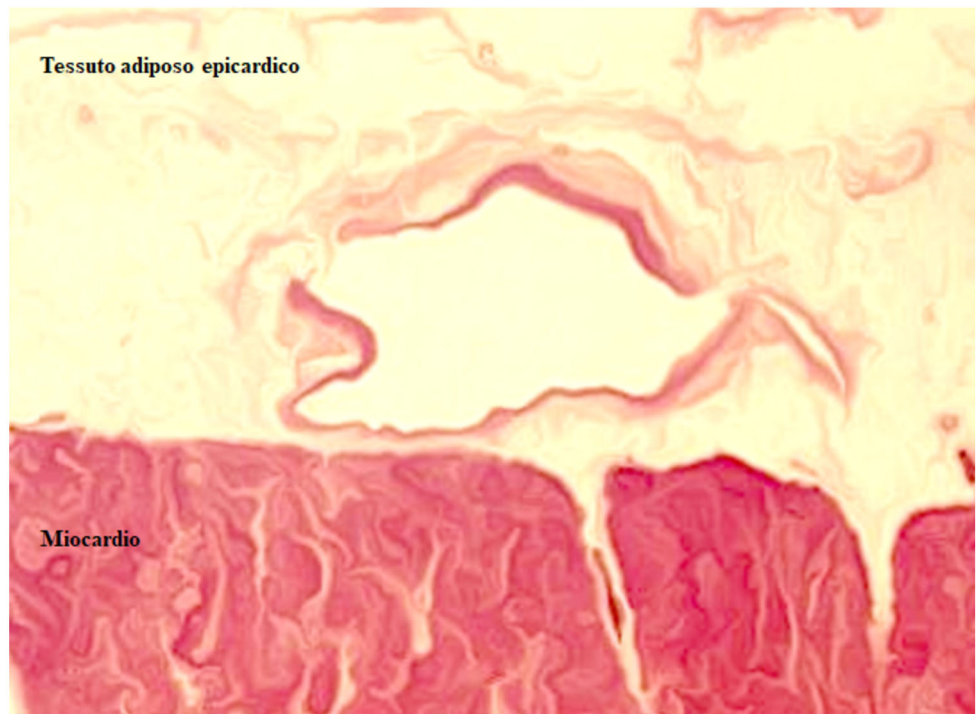
interventricolari. Microscopicamente, EAT è situato tra epicardio e miocardio ed è direttamente collegato con quest'ultimo. Infatti, non solo non è interposta alcuna membrana ma i due tessuti condividono anche la stessa microcircolazione, in quanto entrambi riforniti dall'arteria coronaria (Fig. 1) [1]. EAT è composto principalmente da adipociti bianchi ma anche da cellule nervose, macrofagi, mastociti, cellule stromali e immunitarie [1]. Date le sue caratteristiche cellulari, EAT dovrebbe essere considerato un tessuto adiposo bianco; tuttavia, presenta una serie di caratteristiche simili al tessuto adiposo bruno e beige [8]. Infatti, EAT, dal punto di vista embriologico, si evolve proprio dal tessuto adiposo bruno, esattamente come il tessuto adiposo intra-addominale.

Fisiologicamente, EAT svolge un importante ruolo cardioprotettivo, in quanto funge da riserva di energia locale, produce adipochine anti-infiammatorie, protegge i cardiomiociti dall'afflusso di elevati livelli di acidi grassi liberi, protegge il cuore dall'ipotermia, accoglie i gangli che innervano il miocardio e protegge meccanicamente il tessuto miocardico e le arterie coronarie [1]. Tuttavia, in condizioni patologiche, EAT può influenzare negativamente sia il tessuto miocardico sia le arterie coronarie e, quindi, soddisfare i criteri per la sua identificazione come accumulo "tossico" di adiposità viscerale (Fig. 2) [2].

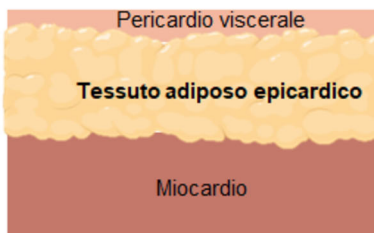
La funzione e la morfologia di EAT si modificano con l'età, oltre che in diverse condizioni patologiche. Nei neonati, ha proprietà e funzioni simili al tessuto adiposo bruno, con una limitata flessibilità e reattività ai fattori esterni. Con l'invecchiamento, gli adipociti epicardici diventano più sensibili a fattori ambientali, metabolici ed emodinamici, che modificano gradualmente la funzione di EAT dalla termogenesi all'immagazzinamento di energia [9]. Tali cambiamenti si riflettono anche a livello strutturale: la proporzione di adipociti bruni diminuisce a favore di un maggior numero di adipociti bianchi uniloculari [8]. Anche in condizioni ischemiche croniche l'attività termogenica di EAT è ridotta [9]. Tuttavia, il tessuto può essere indotto a ripristinare la sua funzione originale e esercitare gli effetti benefici sul tessuto miocardico [9].

Saranno comunque necessari ulteriori studi per valutare più approfonditamente l'adattamento di EAT alle diverse condizioni metaboliche e la sua funzione di deposito di tessuto adiposo bruno/beige a seconda delle necessità.

Fig. 1 Immagine microscopica del tessuto adiposo epicardico umano. Aspetto microscopico del ventricolo sinistro; nessuna struttura fasciale divide il tessuto adiposo epicardico dal miocardio sottostante



Anatomia e funzioni normali del tessuto adiposo epicardico



Stati infiammatori del tessuto adiposo epicardico

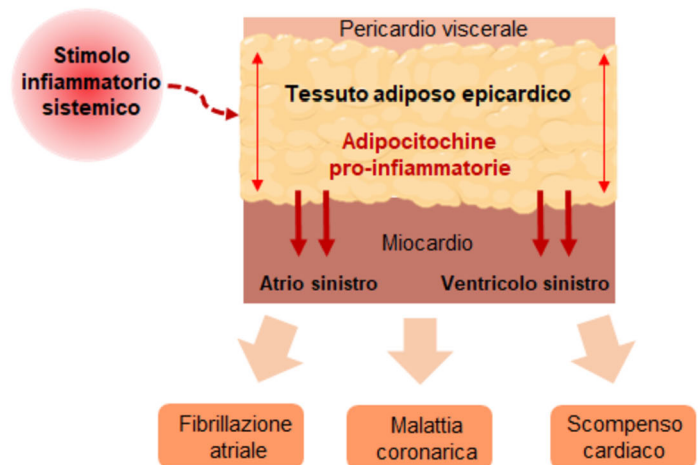


Fig. 2 Funzioni fisiologiche e patologiche del tessuto adiposo epicardico

Tecniche di imaging per la misurazione di EAT

Le tecniche di imaging utilizzate per valutare EAT includono: l'ecocardiografia transtoracica, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica (Fig. 3).

Ecocardiografia transtoracica

Nel 2003, Iacobellis e collaboratori hanno proposto e introdotto nella pratica clinica l'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica per misurare lo spessore di EAT [4]. La misurazione avviene perpendicolarmente alla parete libera del ventricolo destro a fine sistole, quando entrambe le pareti collassano e consentono la misura più ampia [4]. Tuttavia, uno spessore molto più elevato può essere misurato appe-

Fig. 3 Modalità di imaging con cui valutare il tessuto adiposo epicardico (EAT) e il tessuto adiposo pericoronarico (PCAT). ○○○, alto; ○○, medio; ○ basso; ✓, condizione soddisfatta/misura possibile; ×, non disponibile

	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA	RISONANZA MAGNETICA
Disponibilità	● ● ●	● ●	●
Costo	●	● ●	● ● ●
Riproducibilità	●	● ● ●	● ● ●
Risoluzione spaziale	●	● ● ●	● ●
Dati volumetrici in 3D	×	✓	✓
Spessore di EAT	✓	✓	✓
Area di EAT	×	✓	✓
Volume di EAT	×	✓	✓
Attenuazione di EAT	×	✓	×
Attenuazione di PCAT	×	✓	×
Assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti	✓	×	✓

na a destra del piano anulare aortico, a causa della ripida curva verso il basso della parete libera del ventricolo destro quando si avvicina all'aorta ascendente prossimale [4]. Lo spessore di EAT ottenuto con l'ecocardiografia rappresenta un indice di adiposità viscerale e la sua variazione (da 1 mm a 25 mm) riflette la variazione dell'accumulo di adiposità viscerale [4]. Pertanto, la valutazione di tale spessore è stata proposta come nuovo marker di stratificazione del rischio cardiovascolare. L'ecocardiografia è attualmente il metodo più utilizzato per misurare EAT, in quanto consente una misura diretta che correla con il contenuto di trigliceridi del miocardio ed è una metodica non invasiva, accessibile e a basso costo [5]. Tuttavia, presenta anche alcune limitazioni: non misura l'intero volume di EAT ma solo il suo spessore in particolari punti e, essendo la distribuzione di EAT non uniforme, risulta una valutazione quantitativa meno affidabile rispetto al suo intero volume [5]. Inoltre, l'applicazione dell'ecocardiografia è ancora limitata dalla difficoltà di distinguere tra tessuto adiposo pericardico ed epicardico [5]. Infine, essendo una tecnica operatore-dipendente, la sua riproducibilità e precisione sono inferiori rispetto alla TC [5].

Tomografia computerizzata e Angio TC coronarica

La misurazione del volume di EAT mediante TC combina alta risoluzione spaziale, copertura dell'intero cuore e cre-

scente disponibilità di strumenti di analisi software, rendendo ideale e accessibile l'uso della TC per misurare EAT e utilizzarlo come indicatore del rischio cardiovascolare [1, 10]. Infatti, mediante la TC, non solo è possibile valutare il volume di EAT ma anche la sua attenuazione, ossia una misura della densità espressa in unità Hounsfield (HU) [1]. L'attenuazione di EAT è generalmente compresa tra -190 HU e -30 HU. In presenza di infiammazione, l'adipogenesi locale tende a diminuire e si modifica la composizione cellulare di EAT stesso, spostando la sua attenuazione dalla fase lipidica, con valori di HU più negativi (più vicini a -190 HU), alla fase acquosa, con valori di HU meno negativi (più vicini a -30 HU). È da sottolineare, però, che l'attenuazione varia anche in base all'utilizzo o meno del mezzo di contrasto, oltre che alla densità del tessuto adiposo influenzata, a sua volta, dalla presenza di ipertrofia e iperplasia degli adipociti e di fibrosi della matrice extracellulare [11]. Anche l'attenuazione media di EAT alla TC, in particolare della porzione perivascolare, definita come indice di attenuazione del tessuto adiposo perivascolare (FAI), è emersa come un nuovo biomarcatore di imaging, sensibile nel rilevare l'infiammazione coronarica [12]. Il FAI riflette i cambiamenti trascrittomici, metabolici e fenotipici del tessuto adiposo perivascolare e, in particolare, un cut-off $\geq -70,1$ HU è stato proposto come indicatore di aumento della mortalità cardiaca [11].

Risonanza magnetica

Nel 2019, Oikonomou e colleghi hanno descritto per la prima volta l'uso della radiomica nello studio di EAT, permettendo di aumentare in modo sostanziale il numero di informazioni quantitative accessibili con le immagini TC [13]. Gli indicatori tradizionalmente ottenibili dalle immagini TC sono indici di tipo quantitativo (volume e spessore). La radiomica, invece, è in grado di estrarre migliaia di caratteristiche, tra cui struttura geometrica, aspetto e distribuzione dell'intensità, e di convertirle in dati estraibili che possono essere analizzati con tecniche computazionali [5]. Pertanto, gli approcci di radiomica possono identificare nuovi schemi di imaging, indistinguibili all'occhio umano e, quindi, massimizzare i dati disponibili delle stesse immagini TC. Inoltre, i modelli di imaging di EAT identificati dalla radiomica hanno un grande potenziale per diventare nuovi indicatori finalizzati a prevedere l'incidenza o la prognosi delle malattie cardiovascolari [5, 13]. Tuttavia, il costo elevato, l'incompatibilità con i dispositivi impiantati e la reazione claustrofobica di alcuni soggetti rappresentano importanti limitazioni della metodica.

Ruolo del tessuto adiposo epicardico e pericoronarico nelle malattie cardiovascolari

Malattia coronarica

Come accennato precedentemente, EAT svolge un ruolo cardioprotettivo; tuttavia, in determinate condizioni patologiche, come l'obesità addominale, EAT è considerato uno dei molteplici fattori che causano e aggravano l'aterosclerosi e favoriscono l'insorgenza di CAD associate [14].

L'infiammazione di EAT è la caratteristica principale nei pazienti con CAD ed è principalmente costituita da densi infiltrati di macrofagi, mastociti e cellule T CD8⁺. In particolare, i macrofagi pro-infiammatori di tipo M1 sono significativamente più numerosi e diffusamente distribuiti rispetto ai macrofagi anti-infiammatori di tipo M2. Data la prossimità di EAT alle arterie coronarie, il ricco proteosoma pro-infiammatorio che si forma è alimentato sia da una maggiore produzione di adipochine infiammatorie sia da una ridotta espressione di adiponectina, una citochina anti-infiammatoria. Tanto più EAT è patologicamente aumentato e prossimo all'arteria coronaria, tanto maggiore sarà l'attività infiammatoria e, di conseguenza, la severità dell'aterosclerosi coronarica [1].

Nei pazienti con CAD, il trascrittoma di EAT è ricco di geni coinvolti nell'emostasi e nella coagulazione; tra questi l'attivatore del plasminogeno tissutale, che collega la fibrinolisi e l'infiammazione nel tessuto adiposo umano [3]. Gli adipociti epicardici dei soggetti affetti da CAD esprimono

in maniera molto significativa marcatori di stress cellulare (come le chinasi MAP2K3 e MAP3K5), che sono legati all'infiammazione coronarica, nonché molteplici proteasi coinvolte nella degradazione lisosomiale e nell'apoptosi cellulare [3].

EAT è anche una fonte locale di lipidi ectopici. L'eccessiva secrezione e rilascio di acidi grassi da parte di adipociti epicardici, che infiltrano l'avventizia, potrebbero contribuire all'accumulo dei lipidi nelle arterie coronarie. Inoltre, l'espressione dei geni che codificano proteine coinvolte nel metabolismo lipidico, quali la lipasi endoteliale (lipasi G), il trasportatore di aminoacidi neutri e la subunità piccola 1 del trasportatore di aminoacidi (SLC7A5), è più elevata in EAT dei pazienti con CAD e DMT2 rispetto ai pazienti con solo CAD [15]. In EAT, la lipogenesi stimolata dall'insulina è maggiore a quella che si misura in altri depositi di tessuto adiposo viscerale, mentre l'assorbimento di glucosio è estremamente basso [16]. Pertanto, EAT può contribuire all'insulino-resistenza coronarica [17, 18]. Inoltre, in presenza di CAD, i livelli di mRNA del trasportatore di glucosio di tipo 4 (GLUT4) sono più bassi in EAT rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo, con conseguente alterazione dell'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina [19]. EAT dei pazienti con DMT2, si osserva un aumento di segnale da parte dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) e dei loro recettori (RAGE) [15]. In questi pazienti, l'aumento di AGE-RAGE può contribuire allo stress ossidativo e al danno endoteliale.

I complessi meccanismi molecolari e cellulari che sono coinvolti nell'azione di EAT nello sviluppo di aterosclerosi coronarica si possono tradurre nella pratica clinica con una diagnosi precoce e una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare. Il volume e lo spessore di EAT sono maggiori nei pazienti con CAD rispetto ai soggetti senza aterosclerosi [20]. Un volume di EAT più elevato è associato a un calcium-score coronarico (CAC score) >10, che predice il rischio di aterosclerosi con una sensibilità e una specificità, rispettivamente, del 72 e 70% [1, 21]. Inoltre, un elevato volume di EAT è stato associato sia alla progressione della calcificazione delle arterie coronarie, in particolare nei soggetti più giovani (età <55 anni) e in quelli con obesità lieve, sia alla possibilità di predire le fasi iniziali dell'aterosclerosi in soggetti asintomatici, spesso indipendentemente dalla presenza di obesità [1]. Questa osservazione può essere spiegata dal particolare fenotipo di EAT, oltre che dall'impossibilità di definire la distribuzione del tessuto adiposo corporeo tramite l'indice di massa corporea (BMI) [4, 22]. L'attività infiammatoria di EAT dipende anche dalla sua localizzazione. Infatti, la porzione di EAT che filtra il solco atrioventricolare sinistro ha un'associazione più significativa con l'aterosclerosi coronarica rispetto al volume totale di EAT. La valutazione di EAT può, quindi, aiutare a prevedere il rischio di eventi coronarici maggiori in individui con aterosclerosi asintomatica e non affetti da obesità, prima che

si verifichi l'accumulo di calcio nella placca aterosclerotica. L'uso di tecniche più sofisticate per la valutazione del tessuto adiposo epicardico, come TC e RM, potrebbe pertanto essere implementato come procedura di routine, al fine di ottenere previsioni e stratificazioni più efficaci della CAD stessa.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è una condizione apparentemente benigna ma che, nel lungo periodo, può portare a insufficienza cardiaca, ictus e, nei casi più gravi, anche a morte. EAT è recentemente emerso essere un fattore di rischio indipendente per FA, non solo per la sua patogenesi, ma anche per la sua recidiva dopo trattamento con ablazione [23]. In particolare, l'adiposità dell'atrio posteriore sinistro, misurata mediante TC, si associa al carico di FA indipendentemente dall'area dell'atrio sinistro e dal BMI [24]. I meccanismi che possono spiegare come un'alterazione di EAT causi o contribuisca alla FA sono molteplici; sono rappresentati sia da fattori genetici sia da disfunzioni dell'innervazione, processi infiammatori e fibrotici, con infiltrazione di grasso e rimodellamento strutturale, oltre che dell'attività elettrica dell'atrio. Si ipotizza che la patogenesi possa iniziare già nell'embriogenesi: le cellule progenitrici residenti nell'epicardio si possono sviluppare in cellule muscolari lisce coronariche e fibroblasti (cardiaci), oppure subire una differenziazione in adipociti a seconda degli stimoli che ricevono, tra cui sostanze e fattori (secretoma) rilasciati dai miociti atriali. EAT peri-atriale, che circonda l'atrio sinistro, ha un trascrittoma e un secretoma diversi rispetto a quelli di altre localizzazioni di EAT. Questi geni codificano per proteine coinvolte nella fosforilazione ossidativa, nella contrazione muscolare e nel segnale del calcio, tutti processi coinvolti nella sua potenziale capacità aritmogena.

L'infiltrazione di acidi grassi liberi può separare i cardiomiociti, con conseguente rallentamento della conduzione per perdita delle connessioni cellulari laterali, disorganizzazione del miocardio e alterazione del fronte d'onda di depolarizzazione [25]. EAT, inoltre, è sede dei plessi gangliari, responsabili dell'inizio e del mantenimento della fibrillazione atriale [2], la cui attivazione può determinare un accorciamento della durata del potenziale d'azione e un aumento dell'ampiezza del transiente di calcio nel miocardio atriale [26]. Le citochine pro-infiammatorie e profibrotiche (interleuchine e TNF- α), oltre i fattori profibrotici (come, per esempio, metalloproteinasi di matrice e attivina A), possono diffondersi da EAT nel miocardio atriale adiacente e promuovere i processi aritmogeni [27].

Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa, derivata generalmente da una disfunzione diastolica e/o si-

stolica [28]. Se il riempimento e il rilasciamento del ventricolo sinistro sono compromessi ma il cuore mantiene una normale gittata sistolica, la condizione è definita come insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF). Se invece è presente un'alterazione delle prestazioni sistoliche, con una frazione di eiezione <40%, lo scompenso cardiaco è definito con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Sia pazienti con HFpEF che con HFrEF hanno una scarsa qualità di vita e un rischio aumentato di aritmie e morte prematura [28].

EAT può avere un ruolo nell'insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con HFpEF [29, 30] che presentano un volume del grasso epicardico significativamente maggiore rispetto ai soggetti sani, sebbene pochi studi abbiano escluso potenziali confondenti come la CAD o l'obesità [29]. EAT influisce sull'insufficienza cardiaca attraverso molteplici meccanismi tra cui: l'aumento dell'infiammazione e della fibrosi, tramite la secrezione di proteine e citochine pro-infiammatorie e pro-fibrotiche; la disregolazione autonoma e gli effetti meccanici negativi di un cuscinetto di grasso, ampio e fibrotico [31]. L'aumento del volume di EAT mostra una forte correlazione con il peggioramento del rilasciamento e del riempimento diastolico del ventricolo sinistro [30], a cui consegue una ridotta funzionalità cardiaca. Un eccesso di acidi grassi derivati da EAT può essere assorbito dai cardiomiociti e portare a un accumulo ectopico di lipidi nel miocardio [32], contribuendo allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca attraverso l'alterazione morfologica, la disfunzione contrattile e l'apoptosi dei cardiomiociti [32].

EAT può essere coinvolto anche attraverso meccanismi neuro-ormonali, tramite i nervi adrenergici e colinergici intrinseci, che interagiscono con i sistemi nervosi estrinseci cardiaci, sia simpatico che parasimpatico [33]. Infatti, nei pazienti con insufficienza cardiaca, i livelli di noradrenalina in EAT sono aumentati di 5/6 volte rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo e di 2 volte rispetto al plasma [34]. Al contrario, l'associazione tra lo spessore o il volume di EAT e l'HFrEF sembra essere limitata e controversa [30]: a differenza dei pazienti con HFpEF, i pazienti con HFrEF mostrano un volume minore di EAT totale. EAT rappresenta una riserva metabolica per il miocardio e una sua eccessiva riduzione potrebbe causare una cachessia cardiaca, condizione non favorevole in caso di aumentata richiesta di energia come nel cuore scompensato [35].

Tessuto adiposo epicardico come target terapeutico

Sempre maggiori evidenze supportano l'ipotesi che EAT sia un nuovo bersaglio terapeutico – grazie alla sua responsività a farmaci come gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli inibitori del cotrasportatore SGLT2 – e, dunque, un fattore di rischio cardiovascolare modificabile con la terapia

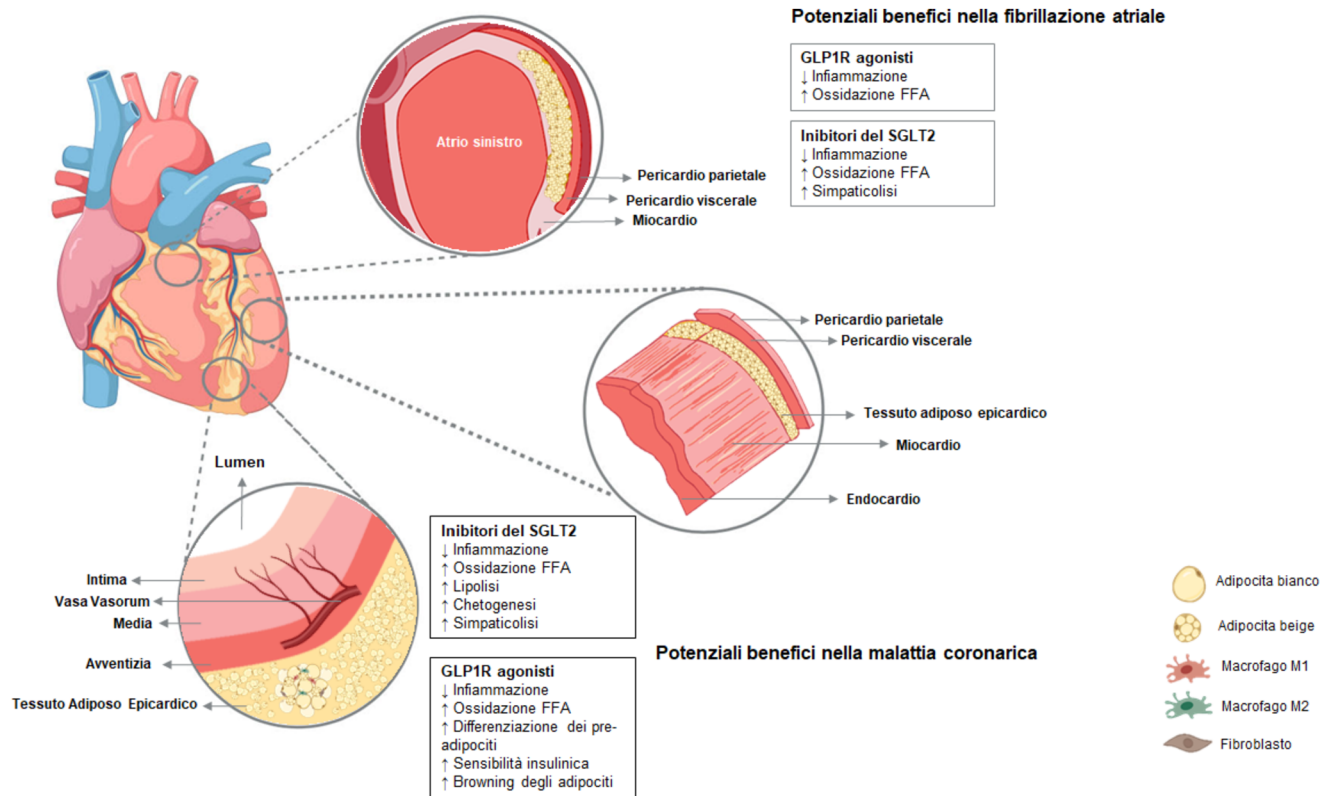


Fig. 4 Localizzazione del tessuto adiposo epicardico e potenziali effetti terapeutici degli agonisti del recettore del GLP-1 degli inibitori dell'SGLT2 nella fibrillazione atriale e nella malattia coronarica

farmacologica. Infatti, trattamenti protratti con GLP-1 RA e iSGLT2 riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Meccanismi che vanno oltre il semplice miglioramento del controllo glicemico, sono stati ipotizzati per giustificare tali effetti; la marcata riduzione del peso e, in particolare, del tessuto adiposo viscerale, sembra giocare il ruolo più rilevante [36, 37]. Nei pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2, i GLP-1 RA, come liraglutide (monodose giornaliera), semaglutide (monodose settimanale) e dulaglutide (monodose settimanale), riducono lo spessore di EAT in misura maggiore rispetto a quanto sarebbe previsto con il solo calo ponderale [38, 39]. In particolare, diversamente dal tessuto adiposo sottocutaneo, EAT esprime il recettore per il GLP-1 [40], suggerendo un effetto diretto su questo deposito di tessuto adiposo da parte dei farmaci GLP-1 RA e iSGLT2. La loro azione a questo livello ridurrebbe l'adipogenesi locale, migliorando l'utilizzo degli FFA, e favorirebbe la differenziazione cellulare verso il tessuto adiposo bruno/beige, tramite modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone locale [41]. Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che EAT umano esprime i geni che codificano per i recettori del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIPR) e del glucagone (GCGR), oltre che del GLP-1 [42]. Dato il ruolo di GIPR e GCGR nell'adipogenesi, nel metabolismo degli acidi grassi li-

beri, nella differenziazione del grasso bruno e la vicinanza di EAT al miocardio, questi dati suggeriscono che la stimolazione dei recettori GIP, GLP-1 e GCG presenti in EAT potrebbe indurre effetti cardiovascolari diretti, che si aggiungerebbero a quelli del controllo del glucosio e della perdita di peso [42].

Le linee guida più recenti per il trattamento dello scompenso cardiaco hanno aggiunto gli inibitori selettivi del SGLT2 (agenti antidiabetici orali) nel trattamento sia dell'HFpEF che dell'HFrEF, indipendentemente dalla presenza di DMT2. La terapia con iSGLT2, come dapagliflozin e empagliflozin, infatti, può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, come morte cardiovascolare e insufficienza cardiaca [37]. Inoltre, questi farmaci riducono lo spessore e il volume di EAT in misura clinicamente significativa, parzialmente indipendente dalla perdita di peso [43, 44]. I benefici cardiovascolari degli iSGLT2 si possono, dunque, esercitare sia attraverso gli effetti glicosurici che azioni su EAT (effetti non glicosurici). In risposta alla diminuzione della glicemia dovuta alla marcata glicosuria, gli iSGLT2 promuovono la lipolisi, con aumentato utilizzo e ossidazione degli acidi grassi, la chetogenesi e un miglioramento del metabolismo del glucosio nel miocardio [45]. D'altra parte, nello scompenso cardiaco l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina e il suo metabolismo ossidativo mitocondria-

le sono marcatamente compromessi [46]. Anche se non definitivamente dimostrato, si ritiene che in questa condizione, il tessuto miocardico riduca l'ossidazione degli acidi grassi e del glucosio, aumentando l'utilizzo dei chetoni prodotti dal fegato. In tal caso, l'ossidazione indotta dagli iSGLT2 diventerebbe la fonte principale di energia cardiaca, alternativa al glucosio e agli acidi grassi [47]. Questa selezione del substrato migliorerebbe la funzionalità mitocondriale con aumento di produzione di ATP e conseguente miglioramento della prestazione cardiaca [47]. In questo contesto, quindi, EAT fungerebbe da mediatore degli effetti cardiovascolari non glicosurici degli iSGLT2.

Questi farmaci cardiometabolici hanno mostrato, dunque, un significativo effetto benefico sulla riduzione di EAT; in particolare, i GLP-1 RA si sono dimostrati più efficaci degli iSGLT2 [48]. Riteniamo che il trattamento più efficace con questi farmaci debba essere rivolto ai pazienti più giovani, con BMI elevato (Fig. 4).

Conclusioni

EAT rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo a quelli classici per eventi cerebrovascolari e, come tale, un rilevante target della terapia di condizioni cliniche quali la coronaropatia, la FA e l'insufficienza cardiaca. Un numero crescente di prove scientifiche sta dimostrando come EAT rappresenti un tessuto facilmente misurabile con tecniche diagnostiche e modulabile con farmaci innovativi, utile per la stratificazione del rischio cardiovascolare. In particolare, la modulazione farmacologica di EAT, tramite farmaci mirati come gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli iSGLT2, sembra molto promettente nel ripristinare la sua originaria funzione cardioprotettiva in molteplici malattie cardiovascolari quali la fibrillazione atriale, la malattia coronarica e lo scompenso cardiaco, oltre che rappresentare un approccio preventivo al loro sviluppo.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-024-01493-w>.

Ringraziamenti Si ringrazia il Professor Gianluca Iacobellis, MD, PhD, leader mondiale e pioniere nella valutazione e nello studio del tessuto adiposo epicardico; Direttore della Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA.

Fondi Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement. Questo studio è stato parzialmente supportato dal finanziamento Ricerca Corrente del Ministero della Salute all'IRCCS Policlinico San Donato.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Alexis Elias Malavazos, Carola Dubini, Chiara Meregalli, Federico Boniardi, Francesco Secchi, Massimo

Piepoli, Guido Salvetti, Lorenzo Menicanti, Massimo Chessa, Pietro Spagnolo, Valentina Scravaglieri, Manuel Bruno Trevisan, Paola Fierabracci, Elena Dozio, Paolo Buscemi, Serenella Castelvecchio, Chiara Ruocco, Cristiana Randazzo, Lelio Morricone, Ferruccio Santini, Saverio Cinti, Silvio Buscemi, Marco Guazzi, Massimiliano Marco Corsi Romanelli, Michele Olivo Carruba e Enzo Nisoli dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Iacobellis G (2022) Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 19:593–606
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM (2005) Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:536–543
- McAninch EA, Fonseca TL, Poggioli R, et al (2015) Epicardial adipose tissue has a unique transcriptome modified in severe coronary artery disease. *Obesity* 23:1267–1278
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168
- Song Y, Tan Y, Deng M, et al (2023) Epicardial adipose tissue, metabolic disorders, and cardiovascular diseases: recent advances classified by research methodologies. *MedComm* 4:e413
- Iacobellis G (2016) Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 27:13–18
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edn. *Diabetes Res Clin Pract* 157:107843
- Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, et al (2013) Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1448–1455
- Fainberg HP, Birtwistle M, Alagal R, et al (2018) Transcriptomic analysis of adipose tissue during development reveals depot-specific responsiveness to maternal dietary supplementation. *Sci Rep* 8:9628
- Taguchi R (2001) Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 157:203–209
- Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al (2018) Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* 392:929–939

12. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al (2017) Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* 9:eaal2658
13. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al (2019) A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J* 40:3529–3543
14. Iacobellis G (2015) Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 11:363–371
15. Camarena V, Sant D, Mohseni M, et al (2017) Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue. *NMCD, Nutr Metab Cardiovasc Dis* 27:739–750
16. Marchington JM, Pond CM (1990) Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 14:1013–1022
17. Dozio E, Vianello E, Briganti S, et al (2016) Expression of the receptor for advanced glycation end products in epicardial fat: link with tissue thickness and local insulin resistance in coronary artery disease. *J Diabetes Res* 2016:2327341
18. Vyas V, Blythe H, Wood EG, et al (2021) Obesity and diabetes are major risk factors for epicardial adipose tissue inflammation. *JCI Insight* 6:e145495
19. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Rubio J, et al (2012) Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clin Endocrinol* 76:51–58
20. Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, et al (2014) Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imag* 7:909–916
21. Gorter PM, De Vos AM, Van Der Graaf Y, et al (2008) Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 102:380–385
22. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P (2018) Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 137:1391–1406
23. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB (2016) Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2016:ehw045
24. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al (2010) Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:230–236
25. Lin Y-K, Chen Y-C, Chen J-H, et al (2012) Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 107:293
26. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM (2009) Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:1186–1189
27. Gaborit B, Venticlef N, Ancel P, et al (2015) Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res* 108:62–73
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136(6):e137–e161
29. Van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al (2018) Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 20:1559–1566
30. Doesch C, Streitner F, Bellm S, et al (2013) Epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Obesity* 21(3):E253–261
31. Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al (2015) Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J* 36:795–805
32. Wu C-K, Tsai H-Y, Su M-YM, et al (2017) Evolutional change in epicardial fat and its correlation with myocardial diffuse fibrosis in heart failure patients. *J Clin Lipidol* 11:1421–1431
33. Lympelopoulou A, Rengo G, Gao E, et al (2010) Reduction of sympathetic activity via adrenal-targeted GRK2 gene deletion attenuates heart failure progression and improves cardiac function after myocardial infarction. *J Biol Chem* 285:16378–16386
34. Parisi V, Rengo G, Perrone-Filardi P, et al (2016) Increased epicardial adipose tissue volume correlates with cardiac sympathetic denervation in patients with heart failure. *Circ Res* 118:1244–1253
35. Banerjee M (2023) Epicardial fat paradox and differential effects of GLP-1 receptor agonists across heart failure phenotypes. *Circ Heart Fail* 16(12):e010966
36. Marso SP, Holst AH, Vilsbøll T (2017) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 376:891–892
37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–357
38. Iacobellis G, Villasante Frick AC (2020) Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc* 4:bv042
39. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, et al (2015) Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta Diabetol* 52:727–732
40. Iacobellis G, Camarena V, Sant D, et al (2017) Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors genes. *Horm Metab Res* 49:625–630
41. Dozio E, Vianello E, Malavazos AE, et al (2019) Epicardial adipose tissue GLP-1 receptor is associated with genes involved in fatty acid oxidation and white-to-brown fat differentiation: a target to modulate cardiovascular risk? *Int J Cardiol* 292:218–224
42. Malavazos AE, Iacobellis G, Dozio E, et al (2023) Human epicardial adipose tissue expresses glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, and glucagon-like peptide-1 receptors as potential targets of pleiotropic therapies. *Eur J Prev Cardiol* 30:680–693
43. Iacobellis G, Gra-Menendez S (2020) Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity* 28:1068–1074
44. Cinti F, Leccisotti L, Sorice GP, et al (2023) Dapagliflozin treatment is associated with a reduction of epicardial adipose tissue thickness and epicardial glucose uptake in human type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 22:349
45. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, et al (2018) Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res* 114:336–346
46. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E (2016) CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 39:1108–1114
47. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al (2010) Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 90:207–258
48. Myasoedova VA, Parisi V, Moschetta D, et al (2023) Efficacy of cardiometabolic drugs in reduction of epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 22:23

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.