

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

*CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE*

**XXXIV Ciclo**

*(Anni 2018-2021)*

**Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot**

**TESI DI DOTTORATO**

**LA FIBRILLAZIONE ATRIALE POST-OPERATORIA NEL PAZIENTE  
ANZIANO: IL RUOLO DEL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO**

TUTOR

**Chiar.mo Prof. Dario Leosco**

Handwritten signature of Dario Leosco.

CANDIDATA

**Dott.ssa Laura Petraglia**

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
IL GRASSO VISCERALE CARDIACO.....	3
TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO E FIBRILLAZIONE ATRIALE.....	5
VALUTAZIONE DELLO SPESSORE/VOLUME DELL'EAT.....	8
LA FIBRILLAZIONE ATRIALE POST-OPERATORIA.....	9
<b>METODI</b> .....	<b>12</b>
POPOLAZIONE IN STUDIO.....	12
ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA.....	12
RACCOLTA DI TESSUTI E SIERO .....	13
MATERIALI.....	13
MONITORAGGIO ECG .....	13
ANESTESIA E TECNICA CHIRURGICA .....	14
ANALISI STATISTICA.....	15
<b>RISULTATI</b> .....	<b>16</b>
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI.....	16
PROFILO INFIAMMATORIO DELL'EAT E SIERICO.....	17
<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>21</b>
<b>FIGURE E TABELLE</b> .....	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>28</b>

# INTRODUZIONE

## **Il grasso viscerale cardiaco**

Il tessuto adiposo epicardico (EAT) è un deposito di grasso viscerale situato tra il miocardio e il foglietto viscerale del pericardio, in continuità anatomo-funzionale con il miocardio stesso e le arterie coronariche. Si distingue dal grasso pericardico per localizzazione ed origine embrionaria. Quest'ultimo, infatti, si estende tra il pericardio viscerale e la superficie esterna del pericardio parietale ed origina dal mesenchima toracico primitivo. Il grasso epicardico, invece, deriva dal mesoderma splancnopleurico [1-4]. La vascolarizzazione del grasso epicardico, rispetto al grasso pericardico, è altresì differente: se il grasso epicardico è irrorato da rami delle arterie coronariche, il grasso pericardico è irrorato da ramificazioni vascolari non coronariche [1-4]. In condizioni fisiologiche, nel cuore di un adulto, l'EAT rappresenta circa il 20% della massa cardiaca totale. Esso è prevalentemente distribuito nei solchi atrioventricolari ed interventricolari (Fig. 1A), penetrando anche all'interno del miocardio [5]. Non sono presenti, infatti, fasce tissutali che separino il grasso epicardico dal miocardio, con conseguente condivisione dello stesso microcircolo. Dal punto di vista microscopico il grasso epicardico è composto perlopiù da adipociti, ma sono presenti in esso anche gangli e nervi intercomunicanti, cellule infiammatorie, stromo-vascolari ed immunitarie [1-2]. L'EAT è un vero e proprio organo, metabolicamente attivo, fonte di numerose molecole bioattive, in grado di interagire ed influenzare, per le suddette caratteristiche anatomiche, in maniera diretta il miocardio e le arterie coronariche [1-2,6-8]. Sono stati suggeriti due meccanismi principali di interazione tra il grasso epicardico e le strutture circostanti: il paracrino ed il vasocrino [3]. Da un punto di vista metabolico, la differenza principale tra l'EAT e gli altri depositi di grasso viscerale è la sua maggiore capacità di rilascio e captazione di acidi grassi liberi (FFAs) ed un minore tasso di utilizzo di glucosio [1]. Considerato che il

miocardio utilizza e metabolizza FFAs dal sangue delle arterie coronarie, e che l'ossidazione degli FFAs è responsabile del 50-70% della produzione energetica del cuore, è stato suggerito che il grasso epicardico abbia funzione tampone, proteggendo il cuore da eccessive quantità di FFAs e fornendo energia al miocardio [1]. L'EAT, inoltre, potrebbe secernere prodotti vasoattivi in grado di regolare il tono arterioso coronarico al fine di facilitare l'ingresso di FFAs [1-4].

In condizioni fisiologiche, l'EAT è dotato di proprietà cardioprotettive di tipo biochimico, meccanico e termogenico. Quest'ultima, in particolare, tesa a proteggere il miocardio e le coronarie dall'ipotermia, rappresenta una funzione normalmente propria del grasso bruno [9-10]. Le proprietà cardioprotettive sembrano essere mediate principalmente dalla secrezione locale di adipochine antinfiammatorie e anti-aterogeniche, quali l'adiponectina e l'adrenomedullina [11-12]. Queste ultime sono prodotte e secrete direttamente dal grasso epicardico nella circolazione coronarica; l'espressione del loro mRNA correla in maniera indipendente con i loro livelli intracoronarici [13-14]. Patologie cardiache, quali ad esempio la coronaropatia cronica, sono associate a downregulation delle adipochine cardioprotettive. È stato dimostrato, infatti, che, in pazienti con coronaropatia, l'espressione di adiponectina e adrenomedullina nel grasso epicardico è sensibilmente ridotta. I livelli intracoronarici di adrenomedullina aumentano, invece, dopo miglioramento delle condizioni emodinamiche, come in seguito a rivascolarizzazione coronarica [13-14].

In condizioni patologiche, l'EAT aumenta di volume ed il suo profilo secretorio si modifica in senso pro-infiammatorio e pro-aterogenico [1-4]. L'equilibrio tra fisiologia e patologia, ovvero il bilanciamento tra effetti protettivi e nocivi dell'EAT sul cuore, è regolato da fenomeni ancora non completamente noti. Le proprietà paracrino-endocrine del grasso epicardico sembrano avere, dunque, un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di numerose patologie cardiovascolari, tra cui, l'aterosclerosi e la cardiopatia

ischemica [7,14], la fibrillazione atriale [15-17] e la stenosi aortica [18].

### **Tessuto adiposo epicardico e fibrillazione atriale**

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente, colpisce il 2,5% della popolazione mondiale e la sua prevalenza aumenta con l'età: 2,3% in persone con più di 40 anni, 5,9% dopo i 65 anni e 10% nei soggetti con età superiore agli 80 anni [19-20].

Numerosi fattori di rischio sono stati riconosciuti come associati all'insorgenza di FA:

1) l'ipertensione: il rapporto con la pressione sanguigna è stato ampiamente dimostrato; tra i lavori più importanti va citato il Framingham Heart Studio, in cui i pazienti con pressione sanguigna sistolica  $\geq 160$  mmHg o pressione diastolica  $\geq 95$  mmHg risultavano maggiormente predisposti allo sviluppo di FA [19, 21];

2) il diabete mellito e la sindrome metabolica: la cardiomiopatia diabetica si associa a disautonomia e risulta in cambiamenti nel tono simpatico che predispongono all'insorgenza di FA [22];

3) il fumo: meccanismi legati al fumo, come lo stress ossidativo e la fibrosi miocardica, sono direttamente implicati nell'insorgenza di FA [23];

4) l'abuso di alcol: cambiamenti strutturali cardiaci alcol-correlati, come la cardiopatia dilatativa ed il ritardo elettromeccanico, predispongono allo sviluppo di FA [24-25];

5) la malattia coronarica (CAD): i pazienti con CAD hanno condizioni concomitanti, quali diabete ed ipertensione, predisponenti l'insorgenza di FA [26];

6) le apnee ostruttive notturne: variazioni della pressione intratoracica provocano alterazioni della pressione trasmurale cardiaca che, a sua volta, predispongono a FA [27];

7) l'infarto del miocardio (MI): possibili meccanismi di FA post-MI includono ischemia del miocardio atriale o del nodo del seno e rimodellamento cardiaco [28];

8) l'insufficienza cardiaca (HF): i meccanismi correlati a HF che predispongono all'insorgenza di FA sono la disfunzione diastolica, il rimodellamento elettromeccanico dell'atrio sinistro, la ritenzione idrosalina e l'aumento del tono simpatico [29].

Un altro fattore di rischio molto importante per lo sviluppo di FA è rappresentato dall'obesità [30]. È noto che l'obesità è una malattia cronica del metabolismo associata a diverse condizioni, quali le malattie cardiovascolari e il diabete di tipo 2. La massa grassa corporea è distribuita in più depositi, localizzati in due comparti principali: tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) e viscerale (VAT).

Numerosi studi hanno riportato l'associazione tra obesità e FA, e diverse ipotesi sono state formulate per spiegare questa correlazione: i pazienti con aumentato BMI presentano un atrio sinistro aumentato di volume [31], che potrebbe rappresentare il substrato anatomico e strutturale per l'insorgenza di tale aritmia. L'obesità, inoltre, è associata a un'infiammazione sistemica cronica di basso grado che contribuisce allo sviluppo della FA, come ad altre condizioni patologiche potenzialmente associate a complicanze cardiovascolari e che può promuovere l'infiammazione locale del miocardio atriale con conseguente rimodellamento strutturale ed anomalie elettrofisiologiche, contribuendo così al substrato aritmogeno [32-33]. Nei pazienti obesi sono stati identificati, infatti, periodi di refrattarietà più brevi sia nell'atrio sinistro che nelle vene polmonari.

Diversi studi, infine, suggeriscono un ruolo dell'EAT nella patogenesi della FA (Fig.2) [33-36].

In condizioni patologiche, il deposito di grasso viscerale cardiaco può contribuire alla formazione del substrato anatomico per lo sviluppo di FA. L'EAT, infatti, può produrre e secernere numerose citochine e molecole pro-infiammatorie, quali attivina A, metalloproteinasi di matrice e specie reattive dell'ossigeno, in grado di promuovere un aumento della deposizione di collagene nel miocardio atriale, con conseguente fibrosi ed alterazione della trasmissione elettrica [37].

Sono stati identificati, inoltre, plessi gangliari all'interno dell'EAT. È noto che il sistema nervoso autonomo è implicato nell'insorgenza di FA e l'attivazione dei plessi gangliari può causare sia stimolazione parasimpatica che simpatica, con conseguente riduzione della durata del potenziale d'azione [34]. L'EAT influenza la zona trigger, area situata in prossimità dello sbocco delle vene polmonari, dotata di spontanea, rapida e ripetitiva attività elettrica ed in grado di promuovere FA [34]. Numerose cellule infiammatorie, tra cui i macrofagi, sono state trovate nell'EAT: tali cellule stimolano i fibroblasti miocardici a produrre collagene di tipo I e II [38]. L'aromatasi è una proteina enzimatica la cui funzione è quella di convertire androgeni in estrogeni. È abbondantemente espressa nel tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, così come nel miocardio e nell'EAT, indicando la capacità di questi tessuti di sintetizzare localmente estrogeni che, a loro volta, svolgono un ruolo importante nella modulazione delle proprietà elettromeccaniche, con conseguente suscettibilità alle aritmie atriali. In modelli sperimentali, è stato dimostrato che i livelli di aromatasi nell'EAT risultano più elevati negli animali anziani rispetto a quelli giovani [39].

Studi recenti hanno individuato, inoltre, una relazione tra la quantità di EAT e la persistenza dell'aritmia: una maggior quantità di EAT è stata riscontrata in pazienti con FA persistente [40-41]. Questa evidenza è plausibilmente spiegata dal ruolo minore dell'EAT in pazienti con FA parossistica, in cui sono i trigger (ipertono vagale, reflusso gastroesofageo) a svolgere un ruolo più importante rispetto alla sola attività modulatrice dell'EAT [35,41].

Il tessuto adiposo, infine, può infiltrare direttamente il miocardio atriale, creando così alterazioni della propagazione dell'onda di depolarizzazione e generando circuiti di rientro [36].

## **Valutazione dello spessore/volume dell'EAT**

Il grasso epicardico può essere facilmente misurato con tecniche di imaging. Esso è stato visualizzato e misurato inizialmente attraverso ecografia transtoracica bidimensionale [42-43]. La misurazione ecocardiografica di EAT presenta numerosi vantaggi, quali il basso costo e la facile esecuzione, ma anche alcuni limiti relativi alla qualità della finestra acustica [44]. Attualmente è la risonanza magnetica cardiaca (CMR) a rappresentare il gold standard per la valutazione di EAT [45]. Tale tecnica, tuttavia, non può essere utilizzata nella pratica clinica di routine per gli elevati costi e la ridotta disponibilità. L'ultrasonografia, dunque, consente una valutazione semplice e prontamente disponibile, laddove la risonanza magnetica cardiaca o la tomografia computerizzata permettono, invece, una valutazione più accurata ma più dispendiosa e meno ripetibile.

La misura ecocardiografica più frequentemente riportata in letteratura considera lo spessore di EAT come distanza tra la parete libera del ventricolo destro e il pericardio parietale [42-44]. Questo approccio, tuttavia, appare in contrasto con il vero sito anatomico di EAT, localizzato tra il miocardio e il foglietto viscerale del pericardio (Fig. 1). L'identificazione ecocardiografica del pericardio viscerale può risultare difficile, a meno che non vi sia evidenza di versamento pericardico (Fig. 1B). In un lavoro condotto dal nostro gruppo di ricerca è stato proposto di misurare lo spessore di EAT a livello della plica di Rindfleisch [46], un recesso anatomico, in cui il pericardio parietale non esercita compressione meccanica sul grasso viscerale, permettendone l'eventuale accumulo. A tale livello è possibile visualizzare e misurare direttamente il deposito di grasso tra lo strato viscerale del pericardio e il miocardio (Fig.1C-D). È stato, inoltre, dimostrato che tale misura è accurata e riproducibile e che l'aumento dello spessore di EAT è direttamente correlato ai livelli di mediatori infiammatori da esso secreti [47]. La valutazione ecocardiografica dello spessore di EAT a livello della plica di Rindfleisch rappresenta un metodo semplice e affidabile, come evidenziato dagli eccellenti tassi di riproducibilità inter e intra-osservatore e dalla significativa correlazione con lo

spessore e il volume di EAT valutati mediante CMR [46]. La misurazione di EAT in tale sito ne riflette l'effettiva quantità totale, mentre prove recenti indicano che altri metodi ecocardiografici presentano una scarsa correlazione con il volume di EAT misurato alla tomografia computerizzata cardiaca [48].

Ottenere una misurazione oggettiva e facilmente riproducibile del grasso epicardico rappresenta, dunque, uno strumento utile e promettente sia in ambito clinico che sperimentale. Essendo ampiamente descritto il coinvolgimento dell'EAT nella patogenesi di diverse patologie cardiache, incluse la malattia coronarica [49-51], la stenosi aortica [47] e la fibrillazione atriale [17,52], sarebbe opportuno suggerirne la misurazione ecocardiografica in tutti i pazienti con malattie cardiovascolari accertate o sospette, nei quali, tra l'altro, l'ecocardiografia viene routinariamente eseguita.

### **La fibrillazione atriale post-operatoria**

La fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia più frequente dopo intervento di cardiocirurgia. L'incidenza di FA postoperatoria (POAF) varia tra il 20% e il 50% a seconda del tipo di procedura chirurgica, con tassi più elevati dopo sostituzione o riparazione valvolare rispetto all'intervento di bypass aortocoronarico isolato (CABG) [53-56]. Le procedure combinate (CABG e chirurgia valvolare) presentano la più alta incidenza di tale complicanza, raggiungendo anche l'80% nel caso di interventi particolarmente complessi [57].

L'insorgenza di POAF determina un aumento significativo del rischio di ictus, morbilità e mortalità con conseguente aumento dei tempi di ricovero e dei costi sanitari [58].

In un recente lavoro, Akintoye et al. mostrano come l'insorgenza di POAF sia associata a maggior durata del ricovero in terapia intensiva e della degenza ospedaliera totale e di conseguenza ad un più elevato utilizzo delle risorse economiche. L'insorgenza di POAF risulta, inoltre, significativamente associata alla mortalità a trenta giorni e ad un anno [59].

L'eziopatogenesi della POAF è sicuramente multifattoriale ma ancora non del tutto chiarita. Numerosi fattori di rischio o predisponenti ed alcuni meccanismi causali sono stati individuati. Il fattore predittivo più importante per lo sviluppo di POAF sembra essere l'età avanzata [60-62]. Per ogni decennio vi è un aumento del 75% delle probabilità di sviluppare POAF e, dunque, sulla base della sola età, i soggetti con più di 70 anni sono da considerarsi ad alto rischio di fibrillazione atriale nel periodo post-operatorio [63]. È noto, infatti, che l'età avanzata si associa a modifiche di natura degenerativa ed infiammatoria dell'anatomia atriale, quali dilatazione e fibrosi, in grado di alterare le proprietà elettrofisiologiche dell'atrio stesso: riduzione del periodo refrattario effettivo, dispersione della conduzione e della refrattarietà, conduzione anisotropa e circuiti di rientro possono rappresentare il substrato per l'insorgenza della POAF [64-65]. Oltre all'età avanzata, molti altri fattori di rischio sono stati identificati, tra cui storia pregressa di fibrillazione atriale, sesso maschile, frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, ingrossamento atriale sinistro, chirurgia valvolare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, diabete mellito e malattia reumatica a carico delle valvole cardiache [62-63,66-67]. Più recentemente, è stato dimostrato che anche l'obesità rappresenta un predittore indipendente di insorgenza di POAF in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca [68].

Tra i possibili meccanismi causali della POAF sono stati, invece, individuati: l'infiammazione pericardica, l'eccessiva produzione di catecolamine, lo squilibrio elettrolitico e la mobilitazione del fluido interstiziale con conseguenti variazioni di volume, pressione e ambiente neuroumorale nell'immediato periodo post-operatorio. Questi fattori potrebbero alterare la refrattarietà atriale e rallentarne la conduzione. Circuiti di rientro multipli, risultanti dalla dispersione della refrattarietà atriale, sembrano essere il principale meccanismo elettrofisiologico della POAF [69-70]. Tuttavia, rimane da chiarire il perché vi sia una variabilità interindividuale nell'insorgenza di tale aritmia.

È possibile che i pazienti che presentino già prima dell'intervento chirurgico un substrato anatomico e strutturale siano più suscettibili agli squilibri del periodo post-operatorio [66]. Un'ipotesi alternativa è che fattori intra-operatori, legati alla procedura stessa, siano in grado di promuovere il substrato aritmogeno. È possibile, infatti, che le alterazioni conseguenti all'incisione degli atri o all'ischemia perioperatoria possano aumentare la predisposizione ai disturbi del ritmo [54].

È noto, inoltre, che l'attivazione neuro-ormonale aumenta la probabilità di insorgenza di POAF [71-72]. L'aumento del tono simpatico e parasimpatico può alterare la refrattarietà atriale, riducendo il periodo refrattario effettivo atriale e contribuendo, quindi, all'insorgenza dell'aritmia [73]. È stato riportato da Hogue et al. [74] che i pazienti che sviluppano POAF presentano una variabilità dell'intervallo RR aumentata o ridotta, suggerendo che vi sia un aumento del tono simpatico o di quello vagale prima dell'inizio dell'aritmia. Tali risultati inducono a pensare che gli interventi in grado di modulare il tono simpatico e parasimpatico possano essere utili a ridurre l'incidenza di POAF.

Numerose evidenze, inoltre, suggeriscono che l'infiammazione giochi un ruolo chiave nell'insorgenza della POAF. L'infiammazione, come detto, può alterare la conduzione atriale, facilitando i circuiti di rientro e predisponendo allo sviluppo di tale aritmia [75-76]. È noto, ad esempio, che la circolazione extracorporea è caratterizzata da una risposta infiammatoria sistemica, che potrebbe predisporre quindi al verificarsi della POAF.

Tra i numerosi mediatori infiammatori potenzialmente coinvolti nell'insorgenza di tale complicanza, l'interleuchina-6 (IL-6), riconosciuta come citochina primaria nella cascata infiammatoria, sembra avere un ruolo preminente [56,77-79].

Poiché, come precedentemente descritto, l'EAT produce numerose citochine pro-infiammatorie in grado di influenzare il miocardio in maniera diretta [16, 17] e l'aumento del suo spessore si associa a più elevati livelli di tali mediatori e all'insorgenza di fibrillazione atriale [16,18], lo scopo del presente lavoro di ricerca è quello di esplorare

la correlazione tra il profilo secretorio dell'EAT e l'insorgenza di POAF in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

## **METODI**

### **Popolazione di studio**

La popolazione di studio includeva 105 pazienti, senza storia di fibrillazione atriale parossistica o permanente, sottoposti a chirurgia elettiva per CABG o sostituzione valvolare per stenosi aortica severa presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II". La presenza di malattie infiammatorie croniche e/o cancro rappresentava un criterio di esclusione, per la nota associazione di tali condizioni patologiche con l'infiammazione del grasso sistemico e/o viscerale. Per ciascun paziente venivano accuratamente raccolti i dati demografici e clinici, ivi comprese le terapie farmacologiche. Il protocollo dello studio era conforme alle linee guida etiche della Dichiarazione di Helsinki del 1975 ed approvato dal comitato etico del nostro istituto (Protocollo n.301/19). Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato prima della loro inclusione nello studio.

### **Ecocardiografia transtoracica**

Prima dell'intervento cardiaco tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio ecocardiografico completo, eseguito con macchina VIVID E9 (GE Healthcare). Oltre a tutti i parametri standard, è stato valutato lo spessore massimo di EAT, a livello della plica di Rindfleisch, in proiezione parasternale asse lungo, in telesistole, tra il ventricolo destro e l'aorta ascendente [46]. Le misurazioni dello spessore di EAT sono state eseguite da due diversi ecocardiografisti. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il valore medio di tre misurazioni.

### **Raccolta di tessuti e siero**

Campioni di siero e biopsie di EAT sono stati raccolti da tutti i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca prima del bypass cardiopolmonare (CPB). I campioni di EAT (in media da 0,1 a 0,5 g) sono stati prelevati tra la parete libera del ventricolo destro e la superficie anteriore dell'aorta ascendente. I secretomi sono stati ottenuti come segue: i tessuti sono stati pesati, tagliati in piccoli pezzi e trasferiti in una piastra da 12 pozzetti. In base al peso del tessuto, al pozzetto è stato aggiunto il mezzo Eagle modificato Dulbecco (DMEM) privo di siero (1 ml di mezzo/0,1 g di tessuto) e incubato a 37 ° C in un incubatore a CO<sub>2</sub>. Dopo 24 ore, il terreno è stato raccolto e centrifugato a 14.000 g per rimuovere i detriti e analizzato per il contenuto di citochine, come descritto di seguito.

Il siero e i terreni condizionati con l'EAT sono stati sottoposti a screening per la concentrazione di IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-13, fattore di crescita dei fibroblasti di base (FGF), interferone (IFN)- $\gamma$ , proteina chemiotattica dei monociti (MCP)-1, RANTES/CCL5 e fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ , utilizzando i kit di citochine umane multiplex Bio-Plex e fattori di crescita (Bio-Rad) secondo il protocollo del produttore.

### **Materiali**

I materiali provenivano da Lonza (Lonza Group Ltd., Basilea, Svizzera).

### **Monitoraggio ECG**

Dopo l'intervento, la frequenza cardiaca e il ritmo sono stati monitorati per 7 giorni, mediante telemetria continua (sistema a 7 derivazioni ApexPro; General Electric Medical Systems), presso l'unità di terapia intensiva cardiologica. La fibrillazione atriale è stata definita come un ritmo atriale irregolare, in assenza di evidenti onde P, e confermata da

un ECG a 12 derivazioni. In questo studio, la POAF è stata definita come qualsiasi episodio di fibrillazione atriale di durata superiore a 5 minuti, in presenza o meno di sintomi che compromettessero la stabilità emodinamica, insorto nei sette giorni successivi all'intervento cardiaco. Sono stati presi in considerazione per l'analisi gli episodi di POAF registrati in condizioni di equilibrio emodinamico e volemico. Sono stati esclusi episodi di POAF potenzialmente correlati a una improvvisa perdita di liquidi (somministrazione di diuretici, sanguinamento postoperatorio, ecc.), ipossia o somministrazione endovenosa di alte dosi di inotropi.

### **Anestesia e tecnica chirurgica**

La tecnica chirurgica e la gestione perioperatoria sono state le stesse per tutti i pazienti in accordo con la specifica procedura chirurgica. La gestione anestesiológica perioperatoria è stata la stessa in tutti i casi: secondo il protocollo istituzionale, l'anestesia è stata ottenuta con infusione endovenosa continua di Propofol+Remifentanil+Cisatracurio, mentre il bilancio idrico è stato gestito prestando attenzione alle condizioni emodinamiche, al fine di ottenere una pressione arteriosa media di almeno 70 mmHg. La gestione dei farmaci perioperatori è stata effettuata secondo le Linee guida EACTS 2017 sui farmaci perioperatori in cardiocirurgia degli adulti [80]. Prima del CPB, l'eparina veniva somministrata per via endovenosa alla dose di 300 unità/Kg in tutti i casi; il fabbisogno di protamina è stato valutato utilizzando il sistema di gestione dell'emostasi HMS Plus (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). L'ecocardiografia transesofagea è stata eseguita di routine prima dell'incisione chirurgica al fine di valutare la funzione del miocardio e delle valvole cardiache e ripetuta dopo la procedura chirurgica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico attraverso un approccio standard di sternotomia completa e CPB ipotermico. Al fine di ottimizzare i tempi chirurgici ed evitare fattori confondenti, tutti i prelievi di tessuto sono stati eseguiti prima della somministrazione di

eparina e del posizionamento delle cannule per la circolazione extracorporea. L'escissione chirurgica di EAT è stata eseguita dal cuscinetto adiposo dell'infundibolo del ventricolo destro vicino al solco atrioventricolare, utilizzando solo un bisturi chirurgico n. 11 (senza l'uso di diatermici) al fine di prevenire ulteriori danni infiammatori. Dopo la raccolta, tutte le biopsie sono state poste in un tubo sterile e rapidamente trasferite in laboratorio per preservare l'attività di secrezione dell'EAT. La circolazione extracorporea è stata eseguita mediante cannulazione aortica e atrio-cavale. Tutti i pazienti che necessitavano di alte dosi di farmaci inotropi durante la degenza in terapia intensiva sono stati esclusi dallo studio a causa del noto effetto pro-aritmogeno (Epinefrina o Norepinefrina  $> 0,1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  o Dobutamina  $> 5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ). Al termine dell'intervento, tutti i pazienti sono stati trasferiti nel reparto di terapia intensiva cardiocirurgica e svezzati dalla ventilazione meccanica dopo almeno 2 ore di monitoraggio generale postoperatorio. L'assunzione di liquidi è stata regolata per ottenere una pressione venosa centrale di almeno 10 mmHg in base all'anatomia cardiaca e alla funzione miocardica. Tutti i pazienti hanno ricevuto un'infusione endovenosa continua di  $\text{MgSO}_4$  alla dose di 17,5 gr nelle prime 24 ore dopo l'intervento come profilassi antiaritmica. Le emazie concentrate sono state trasfuse solo in presenza di emoglobina sierica inferiore a 8 g/dl mentre plasma fresco congelato è stato utilizzato come espansore di plasma solo in caso di sanguinamento postoperatorio.

### **Analisi statistica**

Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando la piattaforma statistica R (vers. 4.0). Per descrivere il campione sono state utilizzate statistiche descrittive standard: frequenze e percentuali assolute per i fattori categoriali e media  $\pm$  deviazione standard (std. dev.) o mediana con range in caso di variabili numeriche. Di conseguenza, i confronti tra i gruppi si basavano sul test chi-quadro (o test esatto di Fisher, se appropriato), sul test t per campioni indipendenti o sul test U di Mann-Whitney. Per tenere conto degli squilibri

tra i due gruppi, i livelli dei mediatori dell'infiammazione sono stati trasformati in logaritmi e la differenza tra i gruppi è stata valutata utilizzando un modello di regressione lineare in cui età, uso di statine e volume atriale sono stati inseriti come covariate.

Tutti i test erano a due code con un valore  $p < 0,05$  che denotava la significatività statistica.

## **RISULTATI**

### **Caratteristiche dei pazienti**

La tabella 1 illustra le caratteristiche demografiche, cliniche, farmacologiche, ecocardiografiche ed operatorie della popolazione in studio. Nella popolazione complessiva, l'età media era di  $67,8 \pm 9,7$  (range 45-84) anni e il 27,6% dei pazienti era di sesso femminile. L'80% dei pazienti aveva ipertensione, il 46,2% era diabetico, il 60,2% aveva dislipidemia e il 38,8% era fumatore. L'indice di massa corporea medio (BMI) era  $27,8 \pm 4,3$ . La frazione di eiezione ventricolare sinistra media (LVEF) era  $59,3 \pm 10,6\%$ . Lo spessore medio di EAT era  $10,7 \pm 3,6$  mm. Per quanto riguarda le terapie farmacologiche, l'87,1% dei pazienti assumeva beta-bloccanti, 72,3% ACE-inibitori/sartani, 40,6% calcioantagonisti, 87,1% antiaggreganti e 76,5% statine.

La POAF si è verificata nel 41,3% ( $n=44$  pz) della popolazione in studio. È interessante notare che i pazienti con POAF erano più anziani ( $71,6 \pm 8$  vs  $65 \pm 9,9$ ;  $p = < 0,001$ ) e avevano una funzione diastolica peggiore (E/e'  $13,6$  vs  $10$ ;  $p = 0,01$ ) rispetto a quelli in ritmo sinusale. Non sono state riscontrate differenze nei fattori di rischio cardiovascolare o in altre caratteristiche cliniche tra pazienti con POAF e senza POAF. Degno di nota, per quanto attiene alla terapia cardiovascolare, solo l'utilizzo di statine è risultato significativamente più basso nei pazienti che svilupparono POAF ( $65,1\%$  vs  $84,7\%$ ;  $p = 0,032$ ), rispetto a coloro che mantenevano ritmo sinusale.

### **Profilo infiammatorio nel siero e nell'EAT**

IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-13, FGF, IFN- $\gamma$ , MCP-1, RANTES/CCL5 e TNF- $\alpha$  sono stati analizzati nei campioni di siero e nei terreni condizionati di EAT ottenuti da ciascun paziente. Non sono state riscontrate differenze significative nei livelli sierici dei principali mediatori pro-infiammatori, ad eccezione di MCP-1, risultato significativamente più elevato nei pazienti che sviluppavano POAF rispetto a coloro che rimanevano in ritmo sinusale (130,1 pg/ml vs 68,7 pg/ml;  $p \leq 0,001$ ; Tabella 2). È interessante notare che anche i livelli di MCP-1 nell'EAT erano significativamente più alti nei pazienti con POAF (322,4 pg/ml vs. 153,4 pg/ml,  $p=0,028$ ; Fig. 3; Tabella 3), anche dopo aver corretto l'analisi per età, uso di statine e volume atriale, utilizzando il modello di regressione lineare ( $p=0,008$ ). Inoltre, i livelli di IL-6 nell'EAT, ma non i livelli sierici, erano significativamente aumentati nei pazienti che avevano sviluppato POAF rispetto a quelli in ritmo sinusale (126,3 pg/ml vs 23 pg/ml;  $p=0,005$ ; Fig.3; Tabella 3). La differenza è rimasta statisticamente significativa nell'analisi corretta per i suddetti fattori ( $p=0,043$ ).

## **DISCUSSIONE**

La fibrillazione atriale post-operatoria rappresenta una delle complicanze più frequenti in seguito a chirurgia cardiaca e comporta un aumento significativo del rischio di ictus, disabilità e mortalità [57-59]. Sebbene numerosi fattori clinici ed intraoperatori siano stati riconosciuti come predisponenti, la patogenesi della POAF non è ancora del tutto nota [54,56]. Recenti evidenze suggeriscono che l'infiammazione possa giocare un ruolo chiave nella sua insorgenza, alterando la conduzione atriale attraverso due meccanismi principali: elettrico e strutturale [54,56,64]. Così come già noto per la fibrillazione atriale, infatti, l'infiammazione può determinare sia un'alterazione dei canali del calcio, risultante in un aumento dell'attività elettrica anomala, che promuovere la fibrosi atriale attraverso

una maggiore deposizione di collagene, con conseguente rallentamento dell'impulso elettrico e l'innescò di multipli circuiti di rientro [75-76].

L'EAT, il deposito di grasso viscerale del cuore, situato tra il miocardio e lo strato viscerale del pericardio, è disposto principalmente nei solchi atrio-ventricolari e interventricolari, e lungo la parete laterale del ventricolo destro (Fig.1) [17]. In condizioni patologiche, l'EAT produce e secerne numerosi mediatori infiammatori [6,18]. L'assenza di confini fasciali ne consente una stretta connessione con i tessuti circostanti e i vasi arteriosi coronarici. Numerose evidenze, inoltre, suggeriscono una forte correlazione tra l'aumento dello spessore di EAT e la fibrillazione atriale [15-17].

In questo studio abbiamo valutato, per la prima volta, la possibile associazione tra i livelli di citochine pro-infiammatorie secrete da EAT e lo sviluppo di POAF in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca elettiva, senza storia di fibrillazione atriale parossistica o persistente. Precedentemente Viviano et al. hanno descritto il secretoma di EAT come possibile substrato per lo sviluppo di POAF, focalizzando l'attenzione sul ruolo della gelsolina nell'infiammazione e nella regolazione dei canali ionici e nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti sottoposti a cardiocirurgia [81].

Nel presente lavoro, coerentemente con studi precedenti, i pazienti che avevano sviluppato POAF risultavano essere più anziani rispetto a quelli rimasti in ritmo sinusale per tutto il periodo postoperatorio [61,75]. È noto, infatti, che l'invecchiamento è caratterizzato da un'infiammazione cronica di basso grado ed è associato a modificazioni degenerative e infiammatorie dell'anatomia atriale, quali dilatazione e fibrosi, responsabili delle alterazioni delle proprietà elettrofisiologiche atriali [64,82]. Lo spessore di EAT aumenta con l'età e il rilascio di adipocitochine pro-infiammatorie dal grasso viscerale cardiaco nella circolazione sistemica può contribuire allo stato infiammatorio, che a sua volta favorisce l'accumulo e l'infiammazione dell'EAT [33, 83-84]. Inoltre, è ben noto che anche la circolazione extracorporea è caratterizzata da una

risposta infiammatoria sistemica [55,85]. Nel presente studio, lo spessore di EAT tendeva ad essere più elevato nei pazienti con POAF rispetto ai pazienti in ritmo sinusale, sebbene la differenza tra i gruppi non raggiungesse la significatività statistica. Da notare, tuttavia, che il valore medio dello spessore dell'EAT nella popolazione che sviluppava POAF risultava essere, comunque, superiore a quello riportato come valore cut-off (10 mm) in un recente lavoro pubblicato dal nostro gruppo che ha validato la misura ecocardiografica dello spessore EAT a livello della plica di Rindfleisch [46]. Livelli significativamente più alti di MCP-1, sia nel siero che nell'EAT, sono stati trovati in pazienti che hanno sviluppato POAF. L'espressione del gene che codifica per MCP-1 può essere indotta da una varietà di mediatori, tra cui numerose interleuchine, fattori di crescita derivati dalle piastrine e fattori di crescita dell'endotelio vascolare [86]. MCP-1 è prodotto principalmente da monociti e macrofagi ed esercita potenti effetti chemiotattici e attivanti sui leucociti CCR2-positivi. Diversi studi hanno riportato che i livelli sierici di MCP-1 sono indipendentemente associati alla fibrillazione atriale [56,86].

I livelli di IL-6 erano significativamente più elevati nell'EAT dei pazienti che sviluppavano POAF, rispetto a quelli in ritmo sinusale. Numerose evidenze hanno mostrato livelli sierici elevati di IL-6 in pazienti che sviluppano POAF [86-88]. IL-6 è una citochina pleiotropica con una varietà di attività biologiche. È prodotta non solo dalle cellule immunitarie e dalle cellule immunitarie accessorie, inclusi monociti e macrofagi, ma anche da cellule endoteliali, cellule muscolari lisce vascolari, adipociti e cardiomiociti ischemici. Stimola la sintesi di diverse proteine di reazione di fase acuta [56]. Sebbene sia noto che il volume atriale sinistro sia un importante fattore predisponente l'insorgenza di FA, non sono state riscontrate differenze significative di questo parametro tra pazienti che sviluppavano POAF e quelli che rimanevano in ritmo sinusale. Va sottolineato che, nel nostro studio, i livelli di MCP-1 e IL-6 nell'EAT sono risultati significativamente associati all'insorgenza di POAF anche dopo aver aggiustato l'analisi per età, uso di

statine e volume atriale sinistro. Abbiamo anche escluso le altre possibili cause di POAF, quali ad esempio lo squilibrio elettrolitico o i disturbi acido-base. Inoltre, è interessante notare che Mazurek et al. hanno precedentemente descritto l'*upregulation* di MCP-1 e IL-6 nell'EAT di pazienti affetti da coronaropatia [6]. Questi risultati supportano ulteriormente l'ipotesi che queste due citochine possano promuovere il fenotipo pro-infiammatorio di EAT.

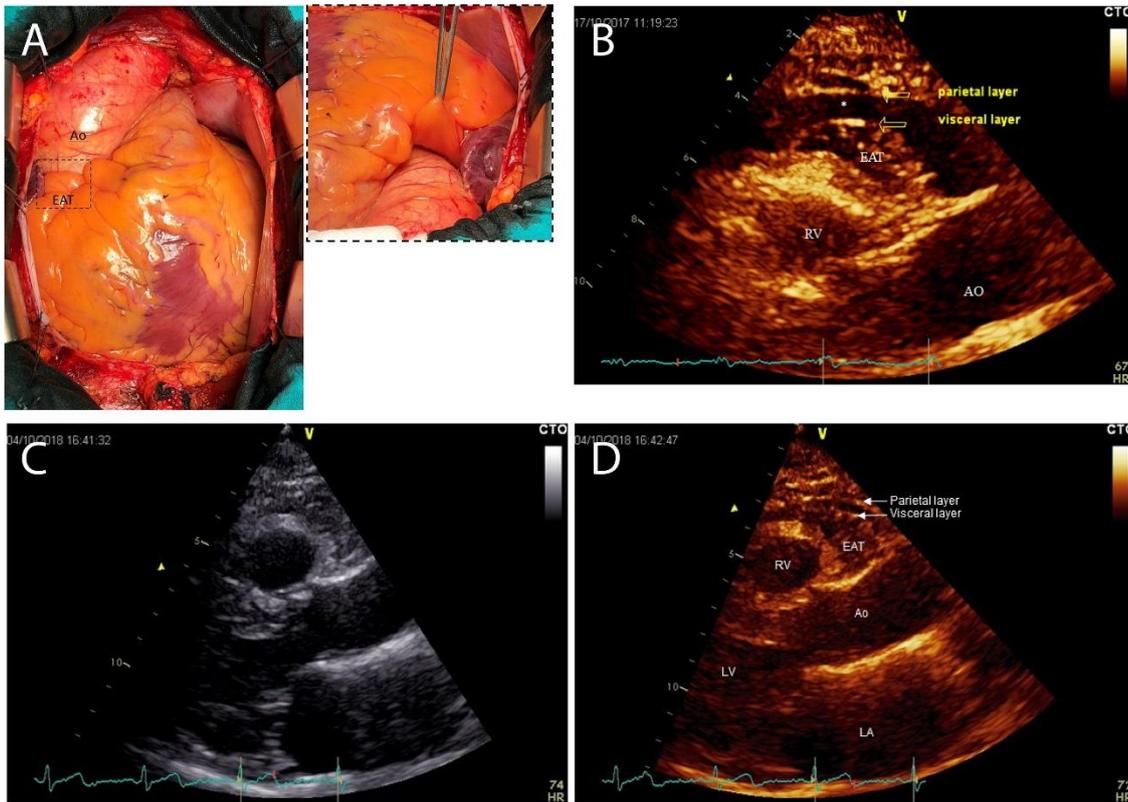
In merito alla terapia medica, va sottolineato che l'assunzione di statine risultava significativamente più bassa nei pazienti che sviluppavano POAF rispetto a quelli rimasti in ritmo sinusale. Ipotizziamo che questo risultato possa essere attribuito al noto effetto antinfiammatorio e pleiotropico delle statine. Uno studio randomizzato e controllato (ARMYDA-3) ha dimostrato che il trattamento con 40 mg/die di atorvastatina per 7 giorni riduce significativamente l'incidenza di POAF e di conseguenza la durata della degenza in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare [89]. Inoltre, una recente meta-analisi di Yuan et al, comprendente 20 studi randomizzati controllati su pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, ha concluso che la terapia preoperatoria con statine potrebbe essere promettente per la prevenzione della POAF, in particolare per i pazienti sottoposti a CABG isolato [90]. Al contrario, un ampio studio randomizzato controllato di Zheng et al [91] non ha mostrato una chiara associazione tra l'assunzione di rosuvastatina e la riduzione dell'incidenza di POAF, evidenziando così dati contrastanti in merito al ruolo protettivo della terapia con statine. A questo proposito, il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato, sia in vivo che in vitro, che la somministrazione di statine riduce la secrezione di tutte le principali citochine pro-infiammatorie nell'EAT ed in particolar modo di IL-6 e IL-8 in pazienti affetti da stenosi aortica [47].

## CONCLUSIONI

Il presente studio ha valutato l'associazione tra il profilo secretorio pro-infiammatorio dell'EAT e l'insorgenza di POAF in pazienti sottoposti a cardiocirurgia. È plausibile che il substrato infiammatorio sia principalmente promosso dalla secrezione da parte dell'EAT di IL-6 e MCP-1. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se la terapia con statine possa svolgere un ruolo protettivo, mediato dalla riduzione dei livelli di IL-6 nell'EAT, aprendo così la strada ad un utilizzo mirato di tale farmaco nel periodo perioperatorio.

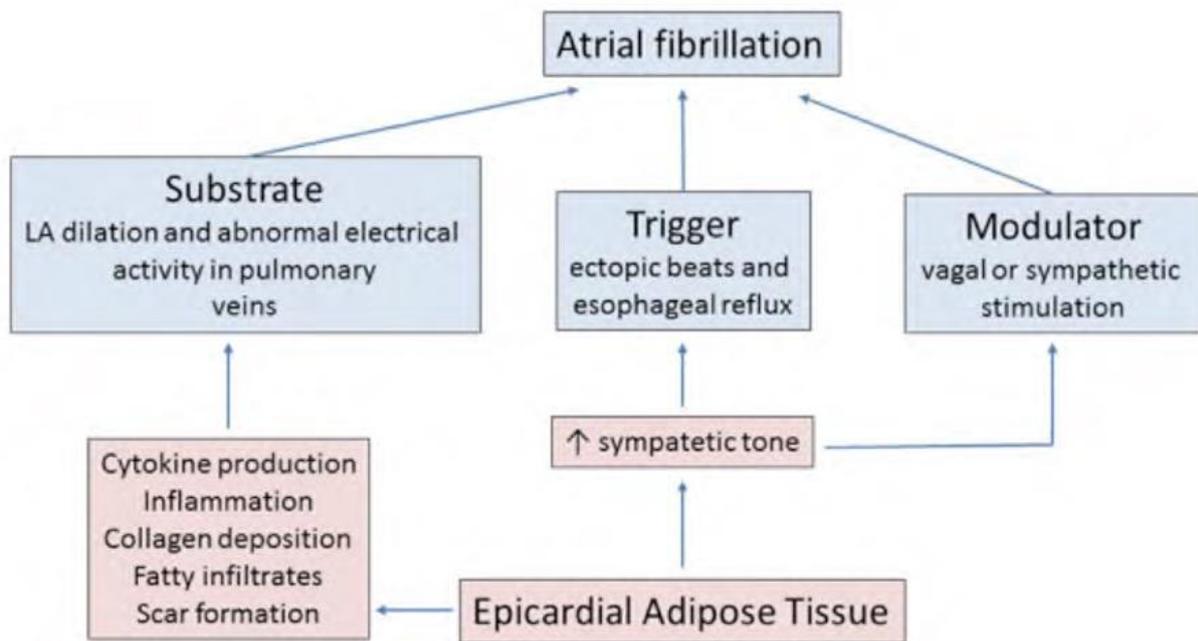
Sarà necessario, inoltre, implementare i dati per confermare questi risultati, approfondire il ruolo del grasso viscerale cardiaco nella patogenesi della POAF e definire, dunque, se la quantificazione ecocardiografica dell'EAT possa contribuire alla stratificazione del rischio e alla gestione terapeutica dei pazienti che vanno incontro a chirurgia cardiaca.

## FIGURE E TABELLE



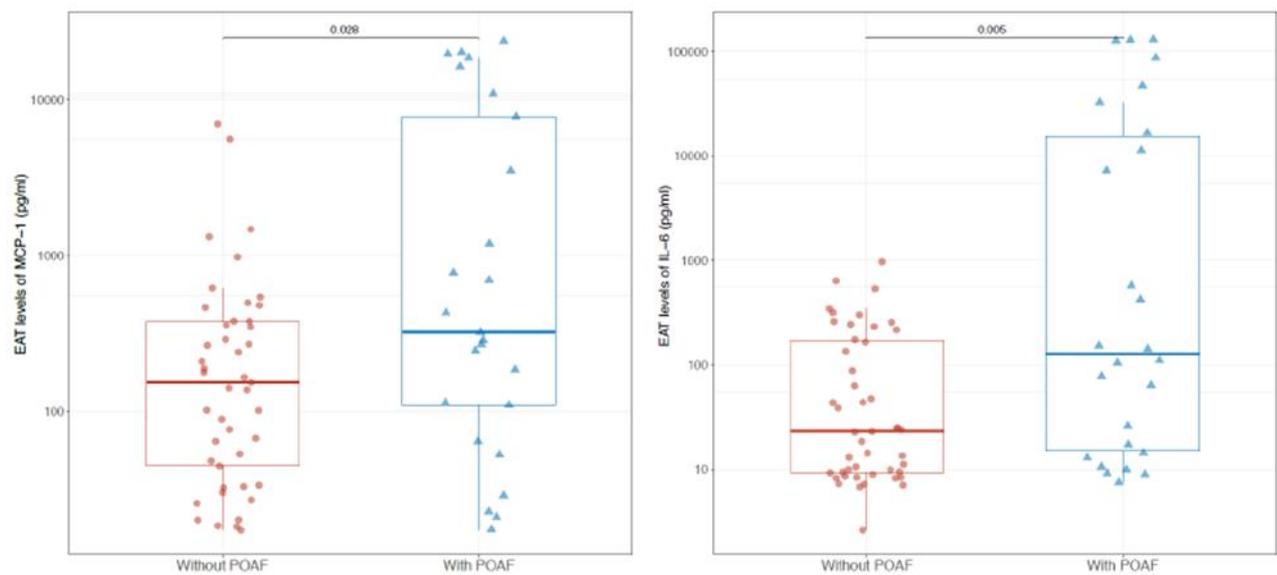
**Figura 1.** A) Esposizione chirurgica del tessuto adiposo epicardico (EAT) dopo l'apertura del pericardio. EAT è l'accumulo di grasso tra il miocardio e il foglietto viscerale del pericardio. Nel riquadro, l'accumulo di EAT nella plica di Rindfleisch. B) EAT visualizzato in proiezione parasternale asse lungo a livello della plica di Rindfleisch, tra il ventricolo destro, a cui aderisce, e l'aorta ascendente. La presenza di versamento pericardico permette di distinguere nettamente il foglietto pericardico parietale da quello viscerale che ricopre l'EAT; C) Proiezione parasternale standard asse lungo in tele-sistole. D) Stessa proiezione nello stesso paziente in figura C. Per migliorare la visualizzazione di EAT, l'angolo è stato modificato, la messa a fuoco regolata e la frequenza del fascio di ultrasuoni leggermente aumentata.

AO, Aorta ascendente; EAT, tessuto adiposo epicardico; LA, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro; RV, ventricolo destro.



**Figura 2.** Ruolo del tessuto adiposo epicardico nella patogenesi della fibrillazione atriale.

Il tessuto adiposo epicardico (EAT) può contribuire allo sviluppo della fibrillazione atriale sia attraverso alterazioni strutturali che elettriche. Le citochine pro-infiammatorie prodotte e secrete dall'EAT contribuiscono alla deposizione di collagene nel miocardio atriale, con fibrosi, formazione di cicatrici e conseguente alterazione della trasmissione elettrica. L'EAT, inoltre, contiene plessi gangliari e fibre simpatiche e rappresenta una fonte locale di catecolamine. Ciò può determinare un aumento del tono simpatico e uno squilibrio simpatico-vagale, promuovendo così l'insorgenza di aritmie atriali.



**Figura 3.** Livelli di MCP-1 e IL-6 nel tessuto adiposo epicardico in pazienti in ritmo sinusale (without POAF) e in quelli con fibrillazione atriale post-operatoria (with POAF).

EAT, tessuto adiposo epicardico.

**Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio.**

	<b>Totale (n=105)</b>	<b>RS (n=61; 58.7%)</b>	<b>POAF (n=44; 41.3%)</b>	<b>p-value</b>
Genere (donne) n (%)	29 (27.6)	15 (24.6)	14 (31.8)	0,508
Età n (%)	67.8 ± 9.7 (45 to 84)	65 ± 9.9 (45 to 84)	71.6 ± 8 (46 to 83)	<b>&lt;0.001</b>
Ipertensione n (%)	84 (80.8)	47 (77)	37 (86)	0,317
Diabete n (%)	48 (46.2)	29 (47.5)	19 (44.2)	0,842
Dislipidemia n (%)	62 (60.2)	38 (62.3)	24 (57.1)	0,683
Fumatori n (%)	40 (38.8)	25 (41)	15 (35.7)	0,492
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 ± 4.3 (19.7 to 41.2)	28.1 ± 4.4 (21.4 to 41.2)	27.4 ± 4.2 (19.7 to 37.7)	0,474
<b>Terapia farmacologica</b>				
Beta bloccanti n (%)	88 (87.1)	53 (89.8)	35 (83.3)	0,377
Calcio-antagonisti n (%)	41 (40.6)	26 (44.1)	15 (35.7)	0,42
ACE-inibitori/sartani n (%)	73 (72.3)	43 (72.9)	30 (71.4)	1
Statine n (%)	78 (76.5)	50 (84.7)	28 (65.1)	<b>0,032</b>
Antiaggreganti n (%)	88 (87.1)	54 (91.5)	34 (81)	0,14
<b>Parametri ecocardiografici</b>				
FE V <sub>sx</sub> (%)	59.3 ± 10.6 (33 to 81)	59.1 ± 10.9 (33 to 81)	59.6 ± 10.2 (35 to 79)	0,8
Volume atrio sx (>34 ml/m <sup>2</sup> ) n (%)	35 (33.3)	17 (31.5)	18 (47.4)	0,184
E/A	0.9 [0.8; 1.2] (0.5 to 4.1)	0.9 [0.7; 1.2] (0.5 to 4.1)	0.9 [0.8; 1.3] (0.5 to 3.3)	0,771
E/E'	12 [7.7; 17.4] (4.8 to 32)	10 [6.6; 14] (4.8 to 23)	13.6 [10.4; 20.5] (7.3 to 32)	<b>0,013</b>
Diametro Telesistolico V <sub>sx</sub> (mm)	29 [28; 31] (2.6 to 38)	28.5 [28; 30.5] (28 to 35)	29 [26.5; 32.5] (2.6 to 38)	0,962
Diametro Telediastolico V <sub>sx</sub> (mm)	48 [45; 51] (37 to 61)	48 [44.5; 53] (37 to 58)	48 [45; 51] (40 to 61)	0,918
Setto interventricolare (mm)	10 [8; 12] (6 to 15)	10 [8; 12] (6 to 15)	10 [9; 12] (6 to 13)	0,851
Parete posteriore (mm)	9 [7.2; 11] (6 to 14)	9.5 [7; 10.8] (7 to 14)	9 [8; 11] (6 to 11)	0,982
Massa V <sub>sx</sub> (gr)	154.9 [124.1; 190.2] (87.1 to 349)	153 [118.5; 186.1] (87.1 to 349)	156.9 [124.9; 210.4] (90 to 234)	0,85
Massa V <sub>sx</sub> indicizzata gr/m <sup>2</sup>	69.7 [12.1; 92.9] (0.7 to 163.9)	69.9 [45.7; 92] (0.7 to 163.9)	64.6 [1.3; 98] (0.8 to 131.1)	0,597
RWT	0.39 [0.32; 0.45] (0.22 to 0.58)	0.38 [0.31; 0.48] (0.24 to 0.58)	0.4 [0.33; 0.44] (0.22 to 0.55)	0,704
EAT (mm)	10.7 ± 3.6 (0 to 20)	9.6 ± 3.6 (0 to 15)	11.3 ± 3.5 (5 to 20)	0,099
<b>Durata di pompa (min)</b>	78 ± 10.9 (60 to 100)	78.7 ± 11.9	77 ± 9.3	0,429

Per le variabili numeriche, i valori sono espressi come media ± deviazione standard o mediana [1° quartile; 3° quartile] (min-massimo). RS, ritmo sinusale; POAF, fibrillazione atriale postoperatoria; BMI, indice di massa corporea; LVEF, frazione d'eiezione ventricolare sinistra; LVSD, diametro tele-sistolico del ventricolo sinistro; LVEDD, diametro tele-diastolico del ventricolo sinistro; EAT, tessuto adiposo epicardico.

**Tabella 2. Profilo infiammatorio sierico**

	<b>Totale (n=105)</b>	<b>Non POAF (n=61; 58.7%)</b>	<b>POAF (n=44; 41.3%)</b>	<b>p-value</b>
	<b>median [1<sup>st</sup> quartile; 3<sup>rd</sup> quartile] (min to max)</b>			
IL-1b pg/ml	7.6 [6; 8.6] (2.7 to 28.4)	7.6 [6.9; 8.6] (2.7 to 11.4)	7.3 [4.8; 9] (2.8 to 28.4)	0,413
IL-1ra pg/ml	444.9 [251; 803.1] (112.3 to 2173)	441.1 [220.2; 660.9] (112.3 to 1981.6)	461.2 [321.5; 998.4] (118.6 to 2173)	0,13
IL-6 pg/ml	33.5 [28.7; 42.7] (7.6 to 238.3)	33 [28.7; 41.2] (15.7 to 93.6)	36.2 [25.9; 51.2] (7.6 to 238.3)	0,456
IL-8 pg/ml	43.3 [35; 61.4] (21.3 to 369.7)	39.7 [34.2; 55.8] (21.3 to 103.7)	45.6 [34.9; 78.8] (26.7 to 369.7)	0,13
IL-13 pg/ml	13 [9.4; 17.1] (2.9 to 48)	12.5 [9.4; 16.6] (4.4 to 23.9)	13.2 [9.4; 18.8] (2.9 to 48)	0,469
FGF basic pg/ml	105.7 [75; 148.2] (25.2 to 285.2)	123 [77.4; 148.2] (59.1 to 174)	81.7 [71.3; 150.6] (25.2 to 285.2)	0,264
IFN-g pg/ml	194.9 [164.7; 241.2] (76.5 to 1046.1)	194.9 [171.2; 229.8] (76.5 to 477.4)	186 [155.7; 318.4] (80.9 to 1046.1)	0,969
MCP-1 (MCAF) pg/ml	85 [58.1; 136.5] (49.1 to 433.3)	68.7 [55.7; 120.7] (49.1 to 184.8)	130.1 [72.5; 172.3] (53.3 to 433.3)	<b>0,001</b>
RANTES pg/ml	10014.6 [5219.9; 23118.6] (376.3 to 109073.5)	9473.7 [3838.4; 23503.8] (376.3 to 52846.2)	10898.4 [6373.3; 23779] (498.2 to 109073.5)	0,439
TNF- $\alpha$ pg/ml	97.3 [75.7; 116.1] (21.3 to 397.6)	97.3 [81.1; 108] (21.3 to 182.8)	93.3 [55.3; 129.8] (22.6 to 397.6)	0,973

IL, Interleuchina; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; IFN- $\gamma$ , interferone- $\gamma$ ; MCP-1, proteina chemiotattica dei monociti-1; TNF-  $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .

**Tabella 3. Profilo infiammatorio del tessuto adiposo epicardico**

	<b>Totale (n=105)</b>	<b>Non POAF (n=61; 58.7%)</b>	<b>POAF (n=44; 41.3%)</b>	<b>p-value</b>
	<b>mediana [1<sup>st</sup> quartile; 3<sup>rd</sup> quartile] (min a max)</b>			
IL-1b pg/ml	3.2 [2.1; 20] (1.2 to 227.7)	2.8 [2; 9.4] (1.2 to 82.4)	4.1 [2.3; 50.5] (1.2 to 227.7)	0,07
IL-1ra pg/ml	473.3 [57; 1445.8] (1.2 to 21640.2)	308.7 [51.2; 2195.9] (1.2 to 21640.2)	811.2 [68.5; 1434.3] (29.7 to 14413.5)	0,316
IL-6 pg/ml	38.7 [9.9; 255.9] (2.6 to 129652.6)	23 [9.3; 174.5] (2.6 to 968.5)	126.3 [14; 20624.3] (7.5 to 129652.6)	<b>0,005</b>
IL-8 pg/ml	44.9 [11.3; 274.3] (4.2 to 335428.2)	35.1 [10.4; 246.9] (4.4 to 2618.9)	81.6 [14.6; 9216.2] (4.2 to 335428.2)	0,087
IL-13 pg/ml	3 [2.5; 3.9] (2.1 to 136.9)	2.9 [2.4; 3.5] (2.1 to 44.7)	3.5 [2.4; 10.3] (2.1 to 136.9)	0,076
FGF basic pg/ml	501.2 [287.4; 942] (40.8 to 3416.2)	505 [321.4; 1041.5] (40.8 to 3416.2)	473.6 [273.2; 656] (143.1 to 3324.3)	0,485
IFN-g pg/ml	95.6 [40.9; 144.6] (20.8 to 432.2)	90.2 [36.7; 122.2] (20.8 to 235.5)	110.6 [44.7; 235.2] (22.4 to 432.2)	0,057
MCP-1(MCAF) pg/ml	199.2 [53; 531.6] (17.3 to 23675.8)	153.4 [39.2; 379.6] (17.3 to 6993.6)	322.4 [87.2; 9341.2] (17.5 to 23675.8)	<b>0,028</b>
RANTES pg/ml	166.3 [87.3; 313.4] (24.7 to 1065.3)	139.8 [82.6; 275.4] (24.7 to 1034.6)	177.8 [115.5; 389.5] (39.4 to 1065.3)	0,333
TNF- $\alpha$ pg/ml	28 [20.8; 40.8] (14.9 to 227.6)	26 [20.3; 34.2] (15.5 to 77.5)	35 [20.8; 91.9] (14.9 to 227.6)	0,057

IL, Interleuchina; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; IFN- $\gamma$ , interferone- $\gamma$ ; MCP-1, proteina chemiotattica dei monociti-1; TNF-  $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Iacobellis G. et al. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005, 2(10):536-43
2. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* 2009, 17, 625
3. Sacks H.S., Fain J.N. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007, 153, 907–917
4. Rabkin R.W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 2007, 8, 253–261
5. Corradi D. et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2004, 13, 313–316
6. Mazurek T. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003, 108, 2460–2466
7. Iacobellis G. et al. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr. Diab. Rep.* 2008, 8, 20–24
8. Baker A.R. et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006, 13, 1
9. Richard D. and Picard, F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front. Biosci.* 2011, 16, 1233–1260
10. Sacks H.S. et al. Uncoupling Protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, 3611–3615
11. Iacobellis G. et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with CAD. *Cytokine* 2005, 29, 251–255

12. Silaghi A. et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007, 293, E1443–E1450
13. Iacobellis G. et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm. Metab. Res.* 2009 41, 227–231
14. Iacobellis G. et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in CAD. *Horm. Metab. Res.* 2009, 45, 855–860
15. Shin S.Y. et al. Total, interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011, 22, 647–655
16. Hatem, S.N., Sanders, P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.*, 102(2), 205-13 (2014).
17. Grieco, F.V., et al. Cardiac visceral fat as anatomic substrate and functional trigger for the development of atrial fibrillation. *JGG*, 67(Suppl), 213-218 (2019).
18. Parisi V, et al. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015; 186:167-9.
19. Panchal G, Mahmood M, Lip G. Revisiting the risks of incident atrial fibrillation: a narrative review. Part 1. *Kardiol Pol* 2019;77:430-6. Doi: 10.33963/KP.14806
20. Karamichalakis N, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:555-62. Doi:10.2147/VHRM.S83664
21. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110: 1042-1046.
22. Dublin S, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010; 25: 853 -858.

23. Chamberlain AM, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 1160 -1166.
24. Mukamal KJ, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005; 112: 1736-1742.
25. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 281-289.
26. Panchal G, Mahmood M, Lip G. Revisiting the risks of incident atrial fibrillation: a narrative review. Part 2. *Kardiol Pol* 2019;77:515-24. Doi: 10.33963/KP.14846
27. Gami AS, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 565-571.
28. Pizzetti F, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart*. 2001; 86: 527 -532.
29. Wang TJ, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 2920-2925.
30. Tedrow UB, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2319-2327.
31. Aronis KN, et al. Associations of obesity and body fat distribution with incident atrial fibrillation in the biracial health aging and body composition cohort of older adults. *Am Heart J* 2015;170:498-505.e2. Doi: 10.1016/j.ahj.2015.06.007
32. Wong CX, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:1-15. Doi: 10.1161/CIRCEP.116.004378
33. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71:2360-2372 (2018).

34. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J* 2017;38:1294-302. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw045
35. Gaeta M, Bandera F, Tassinari F. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2017;19:747-52. Doi: 10.1093/europeace/euw398
36. Goudis CA, Vasileiadis IE, Liu T. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications and potential therapies. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1933-43. Doi: 10.1080/03007995.2018.146278
37. Mazurek, T., et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 108(20), 2460-2466 (2003).
38. Wang Q, et al. Human epicardial adipose tissue cTGF expression is an independent risk factor for atrial fibrillation and highly associated with atrial fibrosis. *Sci Rep* 2018;8:3585. Doi: 10.1038/s41598-018-21911-y
39. Bernasochi GB, Boon WC, Curl CL. Pericardial adipose and aromatase: a new translational target for aging, obesity and arrhythmogenesis? *J Mol Cell Cardiol* 2017;111:96-101. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.08.006
40. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res* 2016;109:502-9. Doi: 10.1093/cvr/cvw001
41. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325. Doi: 10.1152/physrev.00031.2009
42. Iacobellis G., Willens H. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. 23, 1311–1319.
43. Iacobellis G. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res.* 2003. 11, 304–310.

44. S. Eroğlu. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol*, 15 (2015), pp. 416-419
45. S. Flüchter, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity*, 15 (2007), pp. 870-878
46. Parisi, V., et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 30(1), 99-105 (2020).
47. Parisi, V., et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int. J. Cardiol.*, 274, 326-330 (2019).
48. N. Nerlekar, et al. Poor correlation, reproducibility, and agreement between volumetric versus linear epicardial adipose tissue measurement: a 3D computed tomography versus 2D echocardiography comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11 (7) (2018 Jul), pp. 1035-1036
49. Ahn SG, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: e7.
50. Nishio S, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness Is Associated with Symptomatic Coronary Vasospasm during Provocative Testing. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30:1021-1027.
51. Eroglu S, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:211-7.
52. Batal O, Schoenhagen P, Shao M et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:230-6.

53. Bessissow, A., Khan, J., Devereaux, P.J., Alvarez-Garcia, J., Alonso-Coello, P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J. Thromb. Haemost.*, 13 Suppl 1, S304-12 (2015).
54. Maisel, W.H., Rawn, J.D., Stevenson, W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann. Intern. Med.*, 135, 1061–73 (2001).
55. Zaman, A.G., et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation*, 101, 1403–8 (2000).
56. Echahidi, N., et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51, 793–801 (2008).
57. Helgadottir, S., et al. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J. Cardiothorac. Surg.*, 7, 87 (2012).
58. Lin, M.H. et al. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke*, 50(6),1364-1371 (2019).
59. Akintoye E, et al. Factors associated with postoperative atrial fibrillation and other adverse events after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jan;155(1):242-251.e10. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.07.063. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28890081.
60. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390–7.
61. Mathew, J.P., et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*, 276, 300–306 (1996).
62. Almassi GH, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501–11.

63. Mathew JP, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720–9.
64. Allessie MA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769–77.
65. Spach MS, et al. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res* 1988;62:811–32.
66. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of post-operative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539–49.
67. Banach M, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J* 2006;70:438–41.
68. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
69. Cox JL. A perspective of post-operative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405–9.
70. Konings KT, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665–80.
71. Andrews TC, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;84:III236–44.
72. Kowey PR, Dalessandro DA, Herbertson R, et al. Effectiveness of digitalis with or without acebutolol in preventing atrial arrhythmias after coronary artery surgery. *Am J Cardiol* 1997;79:1114–7.
73. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437–45.

74. Hogue CW Jr., et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998;98:429–34.
75. Ishii, Y., et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation*, 111(22), 2881-2888 (2005).
76. Tselentakis, E.V., et al. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *J. Surg. Res.*,135, 68–75 (2006).
77. Guo, Y., Lip, G.Y., Apostolakis, S. Inflammation in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60(22), 2263-70 (2012).
78. Barnes, T.C., Anderson, M.E., Moots, R.J. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 721608, (2011).
79. Yuan, S.M. Interleukin-6 and cardiac operations. *Eur. Cytokine Netw.*, 29(1), 1-15 (2018).
80. Sousa-Uva, M., et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 53, 5-33 (2018).
81. Viviano A., et al. Proteomics of the epicardial fat secretome and its role in post-operative atrial fibrillation. *EP Europace*, 20 (7), 1201–1208 (2017).
82. Leitch, J.W., et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 100, 338-342 (1990).
83. Petraglia, L., et al. Epicardial adipose tissue in the pathogenesis and progression of coronary artery disease. *JGG*, 67(Suppl), 205-212 (2019)
84. Patel, V.B., et al. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail. Rev.*, 22, 889-902 (2017).

85. Abdelhadi, R.H., Gurm, H.S., Van Wagoner, D.R., Chung, M.K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am. J. Cardiol.*, 93:1176-1178 (2004).
86. Li, J., et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7, 438–444 (2010).
87. Leftheriotis, D.I., et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 135:361–369 (2009)
88. Kaireviciute, D., et al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of postoperative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. *Thromb. Haemost.*, 104, 122-127 (2010).
89. Patti, G., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*, 114, 1455–1461 (2006).
90. Yuan, X., et al. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.*, 228, 958–966 (2017).
91. Zheng Z., et al. Perioperative 23 rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 374,1744-53 (2016).