



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca: "Medicina molecolare e biotecnologie"  
Dipartimento "Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata"- Bi.N.D  
Settore Scientifico Disciplinare MED/36 Diagnostica per immagini e radioterapia

## VALUTAZIONE DEL GRASSO EPICARDICO MEDIANTE TC

IL DOTTORE  
**DOTT. SSA PATRIZIA TOIA**

IL COORDINATORE  
**CH. MO PROF. MASSIMO MIDIRI**

IL TUTOR  
**CH. MO PROF. MASSIMO MIDIRI**

CO TUTOR  
**PROF. LUDOVICO LA GRUTTA**

DOTTORATO XXXIII CICLO  
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2021

<b>INDICE</b>	<b>pag.</b>
<b>Introduzione</b>	4
<u>PARTE GENERALE</u>	
<b>1. TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO</b>	5
<i>1.1 Definizione</i>	5
<i>1.2 Origine e funzioni del tessuto adiposo epicardico</i>	5
<b>2. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E INDICAZIONI CLINICHE</b>	9
<b>3. QUANTIFICAZIONE DEL GRASSO EPICARDICO</b>	11
<i>3.1 Software per la quantificazione del tessuto adiposo epicardico:</i>	
<i>QuantiEpiFat ©</i>	11
<i>Descrizione delle diverse fasi del software:</i>	12
<i>1. Selezione della Region of Interest</i>	
<i>2. Interpolazione delle ROI</i>	
<i>3. Perfezionamento delle ROI</i>	
<i>4. Segmentazione del grasso epicardico</i>	
<i>5. Calcolo del volume e dei quartili del tessuto adiposo</i>	
<i>6. Misura dello spessore del grasso</i>	
<i>3.2 Accuratezza del software</i>	14
<u>PARTE SPERIMENTALE</u>	
Scopo dello studio	16
<i>1. Variazioni del tessuto adiposo epicardico durante terapia con statine:</i>	
<i>uno studio longitudinale mediante TC del cuore</i>	17
<i>2. Caratteristiche del tessuto adiposo epicardico in pazienti affetti da</i>	
<i>ipercolesterolemia familiare sottoposti a TC Calcium Score</i>	23
<b>ALTRE APPLICAZIONI</b>	29

<i>3. Pazienti affetti stenosi valvolare aortica severa sottoposti a TC del cuore per valutazione pre-TAVI</i>	29
<i>4. Analisi del grasso epicardico e sua correlazione con la steatosi epatica</i>	32
<b>PERSPECTIVES</b>	34
<i>5. Analisi radiomica del grasso epicardico in TC del cuore: nostra esperienza mediante software “Mazda 4.6”</i>	34
<b>6. DISCUSSIONE GENERALE</b>	37
<b>7. CONCLUSIONI</b>	39
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	40
<b>TABELLE, FIGURE E GRAFICI</b>	46

## INTRODUZIONE

Il Tessuto adiposo epicardico (TAE) è il deposito adiposo viscerale localizzato all'interno del sacco pericardico, esso è in contiguità anatomica con il miocardio e le arterie coronarie, circondandole per gran parte del loro decorso.

Il grasso epicardico, oltre ad esercitare una funzione meccanica sul cuore e sulle arterie coronarie, proteggendole dalle eccessive distorsioni meccaniche dovute al movimento cardiaco, svolge un effetto endocrino, paracrino e vasocrino.

La ricerca degli ultimi anni si è concentrata sul tessuto adiposo epicardico, in particolar modo sulla sua quantificazione e associazione con i fattori di rischio cardiovascolare e con la malattia coronarica.

Lo scopo di questo progetto di ricerca è stato quello di effettuare una valutazione quali-quantitativa del grasso epicardico in pazienti sottoposti ad esami di Tomografia computerizzata (TC) del distretto cardiaco, mediante un software sviluppato in questi anni in collaborazione con il Professore Salvatore Vitabile e componenti del suo staff.

Saranno presentati i risultati principali dei seguenti studi:

- *Pazienti sottoposti ad esami di Tomografia computerizzata del cuore (TCC) durante terapia con statine al fine di valutare un'eventuale variazione della quantità e della qualità del grasso.*
- *Pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sottoposti a TC basale Calcium Score per lo studio delle calcificazioni coronariche al fine di comprendere se i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare possiedano una quantità differente di grasso epicardico rispetto alle popolazioni di controllo e per effettuare un'analisi qualitativa della distribuzione dello stesso.*

Saranno inoltre presentati, più brevemente, i risultati preliminari delle seguenti analisi:

- *Pazienti sottoposti a TC del cuore per lo studio dell'aorta toracica pre-TAVI (impianto valvolare aortico transcateretere) al fine di valutare la correlazione tra grasso epicardico e patologia valvolare aortica nell'ipotesi che il TAE possa influire negativamente sull'insorgenza della patologia valvolare.*
- *Pazienti con sospetta malattia aterosclerotica coronarica sottoposti a TC del cuore al fine di valutare la correlazione con la steatosi epatica.*
- *Analisi dei pazienti sottoposti a valutazione con Software per estrazione del grasso epicardico e software di radiomica "Mazda 4.6".*

## 1. TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO

### 1.1 Definizione

Il tessuto adiposo epicardico (TAE) è il deposito di grasso che circonda il cuore e le arterie coronarie, localizzato all'interno del sacco pericardico.

Nel presente elaborato il tessuto adiposo epicardico sarà denominato indifferentemente come TAE o grasso epicardico.

Bisogna, tuttavia, fare un pò di chiarezza sulla terminologia utilizzata in merito ai depositi di grasso localizzati nelle vicinanze del cuore:

- Il tessuto adiposo intratoracico comprende il grasso pericardico ed epicardico, così come ogni altro tessuto adiposo localizzato all'interno della gabbia toracica, escluso il tessuto adiposo sottocutaneo;
- Il tessuto adiposo pericardico è il deposito che circonda il cuore, al di fuori del sacco pericardico, non include tuttavia il tessuto periaortico;
- il tessuto adiposo epicardico è il deposito che circonda il cuore, contenuto all'interno del sacco pericardico;
- il tessuto paracardiaco comprende invece il grasso localizzato nelle vicinanze del cuore; questa definizione è ormai desueta e dovrebbe essere abbandonata [1].

### 1.2 Origine e funzioni del tessuto adiposo epicardico

La ricerca degli ultimi anni si è concentrata sulle funzioni del tessuto adiposo epicardico e sulla sua associazione con i fattori di rischio cardiovascolare e con la malattia coronarica.

Altro ambito della ricerca che ha investito il grasso epicardico è lo studio della sua risposta alla terapia farmacologica.

Da un punto di vista embriologico il TAE deriva dal mesoderma splancopleurico associato all'intestino; esso condivide quindi, la stessa origine delle cellule adipose del grasso mesenterico e omentale, evolutosi dal tessuto adiposo bruno durante l'embriogenesi [2-4].

Il grasso epicardico non contiene soltanto adipociti fra le proprie cellule, ma anche tessuto nervoso e cellule infiammatorie, del tessuto immunitario e stromale [5].

Il TAE svolge diverse funzioni:

- Metabolica: in condizioni di alta richiesta energetica il grasso epicardico alimenta il cuore con acidi grassi liberi, che rappresentano la principale fonte energetica per il miocardio contrattile; inoltre l'elevata capacità lipogenica del TAE protegge il miocardio dall'esposizione a elevati livelli di acidi grassi liberi e dalla loro relativa lipotossicità;

- Termoregolatoria: le caratteristiche "brown-like" del TAE e l'espressione di geni coinvolti nella termogenesi suggeriscono un potenziale ruolo nella generazione di calore e nella protezione dal freddo;
- Meccanica: di protezione del cuore e delle arterie coronarie; il TAE funziona, infatti, da cuscinetto per il cuore e per le coronarie, proteggendole da un'eccessiva distorsione meccanica legata alla contrazione miocardica;
- Di supporto immunitario: il TAE ospita, infatti, delle cellule immunitarie che proteggono il cuore da patogeni e attivatori dell'infiammazione [1].

La principale differenza fra il TAE e gli altri depositi viscerali risiede nella sua maggiore capacità di rilascio e "uptake" di acidi grassi liberi, associata a un minor utilizzo del glucosio [6].

Il grasso epicardico, in qualità di vero organo endocrino, ha la capacità di secernere un "cocktail" di citochine, adipochine, microRNA e mediatori cellulari, che esercitano un potente effetto paracrino sulla regolazione del tono muscolare vasale, sulla proliferazione cellulare, sulla migrazione e sulla suscettibilità vascolare all'aterosclerosi e alla stenosi vascolare [7].

Al Chekatie et al, in una popolazione di 273 pazienti hanno dimostrato che il grasso pericardico è associato alla fibrillazione atriale parossistica e persistente, in maniera indipendente dai fattori di rischio tradizionali, compreso l'aumento dimensionale dell'atrio di sinistra [8]; questa associazione in particolare era completamente indipendente dall'età, dall'ipertensione, dal sesso, dalle dimensioni dell'atrio di sinistra, dalle patologie valvolari, dalla frazione di eiezione, dal diabete mellito e dal body mass index (BMI) [8].

Konishi et al, invece, in una popolazione di 171 pazienti, hanno dimostrato che il tessuto adiposo pericardico correla in maniera significativa con la presenza di placche coronariche non stenotiche e non significative identificate mediante TC del cuore, dimostrando inoltre che il grasso pericardico è più altamente associato con lo sviluppo precoce di malattia coronarica, rispetto alla semplice misurazione antropometrica dell'obesità addominale. Nella stessa popolazione inoltre il deposito adiposo pericardico correlava con l'età, il body mass index (BMI), la circonferenza addominale, e le HLD mediante un'analisi di regressione multivariata [9].

Anche Alexopoulos et al hanno dimostrato che il volume del TAE era maggiore in pazienti con malattia coronarica ostruttiva e placche coronariche non calcifiche, suggerendo un'associazione tra grasso epicardico e sviluppo dell'aterosclerosi coronarica, e potenzialmente con le placche coronariche a maggior rischio [10].

Oka et al in uno studio di 357 pazienti sottoposti a TCC hanno valutato il volume del grasso epicardico e le caratteristiche delle placche coronariche dimostrando un'associazione tra l'elevato volume di grasso epicardico e componenti di vulnerabilità di placca, in maniera indipendente dai valori di obesità e di Calcium score [11].

Altro argomento dibattuto è il ruolo svolto dall'infiammazione del grasso epicardico nell'insorgenza della malattia coronarica e dei disturbi cardiometabolici.

Konishi e collaboratori hanno condotto uno studio su 39 reperti autoptici mediante quantificazione del leukocyte common antigen (LCA). Gli autori in questo studio hanno dimostrato che il grasso pericoronarico aveva una maggiore quantità di cellule esprimenti il leukocyte common antigen (LCA) nei pazienti con malattia coronarica rispetto ai controlli, dimostrando inoltre che la densità coronarica attorno alle lesioni "culprit" responsabili di eventi acuti, misurata mediante TCC, era più elevata rispetto alle lesioni "non culprit", dimostrando il ruolo dell'infiammazione dell'adipe pericoronarico nell'insorgenza di eventi coronarici acuti [12].

Il grasso epicardico condivide la microcircolazione con il miocardio sottostante da cui non ha dei limiti ben definiti, e in condizioni di normalità, produce citochine che nutrono il cuore. Tuttavia in condizioni di infiammazione cronica, specialmente in quelle che portano a uno scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata, l'epicardio diventa un sito di alterata adipogenesi con secrezione di adipochine pro-infiammatorie che possono causare fibrosi atriale e ventricolare.

Di conseguenza, in pazienti ad alto rischio di scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata, farmaci che promuovono l'accumulo o l'infiammazione possono aumentare le caratteristiche proinfiammatorie dell'adipe epicardico.

Da ciò deriva che il TAE è un trasduttore di effetti avversi, di infiammazioni sistemiche e disordini metabolici del cuore, rappresentando quindi un potenziale target per terapie mirate [13].

Iacobellis e collaboratori hanno dimostrato che citochine come l'IL-6 e il TNF- $\alpha$  promuovono una serie di effetti negativi a cascata, compresi l'insorgenza dell'insulino-resistenza, inibendo funzioni realizzate dall'insulina e aumentando così lipolisi e lipogenesi.

Le citochine sono responsabili di un'azione cardiotossica diretta, con conseguenti meccanismi di fibrosi cellulare e apoptosi.

Una ridotta secrezione di ormoni come l'adiponectina, determina una ridotta sintesi di ossido nitrico a livello endoteliale [14].

Il TAE quindi può essere considerato un nuovo fattore di rischio e un tessuto su cui agire in termini di prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiaca e coronarica.

Bisogna tuttavia ricordare, allo stesso tempo, che il grasso epicardico può esercitare un effetto cardioprotettivo attraverso la secrezione di adipochine antiaterogeniche [2; 15-16]

La quantificazione del tessuto adiposo e l'analisi della sua densità potrebbero rappresentare un nuovo marker di rischio cardiovascolare in pazienti sottoposti a TC del distretto toracico.



## **2. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA CARDIACA E INDICAZIONI CLINICHE**

La TC del cuore è una tecnica non invasiva per lo studio delle arterie coronarie.

Il progressivo miglioramento della risoluzione spaziale e temporale degli ultimi anni ha consentito uno studio sempre più accurato delle coronarie con una riduzione della dose erogata e della quantità di mezzo di contrasto somministrato.

Negli ultimi anni sono migliorate la sensibilità e specificità di questa metodica con una sempre maggiore accuratezza diagnostica.

In particolare gli avanzamenti tecnologici hanno consentito di raggiungere quelle che sono le caratteristiche tecniche alla base del successo diagnostico della TCC:

- Un'elevata risoluzione temporale che consente una riduzione degli artefatti da movimento;
- Un'elevata risoluzione spaziale, per una corretta visualizzazione delle arterie coronarie, vasi dal diametro molto piccolo (tra 3 e 5 mm);
- Un'elevata risoluzione di contrasto per una migliore definizione degli elementi costitutivi delle placche aterosclerotiche;
- Un'elevata velocità di scansione, per ridurre i tempi di apnea e la dose erogata.

Le linee guida NICE del 2017 hanno sancito che la TC del cuore ha il costo più basso per corretta diagnosi per l'esclusione della malattia coronarica rispetto alle altre strategie diagnostiche, comprendenti risonanza magnetica cardiaca e coronarografia, TCC + SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), ecocardiografia e coronarografia invasiva, coronarografia, SPECT e coronarografia [17].

Una vera rivoluzione nell'utilizzo della TCC è iniziata con le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2019 che hanno sancito che la TC del cuore è l'esame di primo livello per la diagnosi di malattia coronarica in pazienti sintomatici in cui la malattia coronarica ostruttiva non possa essere esclusa dalla sola valutazione clinica [18].

Le recenti linee guida hanno determinato una notevole espansione delle richieste di TC del cuore per l'esclusione di coronaropatia ostruttiva, con un' esplosione di richieste per sospetta coronaropatia.

Le ultime indicazioni cliniche della Società Italiana di Radiologia Medica sono del 2012.

In questo documento la TCC trova la sua massima applicazione nella diagnosi/esclusione di coronaropatia ostruttiva in considerazione della sua elevata sensibilità (>90%) e dell'elevato valore predittivo negativo (>98%).

Secondo questo documento la TCC è appropriata nei pazienti a rischio intermedio con test provocativi dubbi o non diagnostici (per esempio, ECG da stress non massimale) o in cui i test provocativi non siano eseguibili.

Altre situazioni cliniche nelle quali la TCC è considerata appropriata sono:

- a. Nel paziente sintomatico a rischio intermedio con o senza un test provocativo effettuato in precedenza o con test provocativi discordanti;
- b. Nel paziente sintomatico che continui ad essere sintomatico dopo un test provocativo negativo [19].

### **3. QUANTIFICAZIONE DEL GRASSO EPICARDICO:**

#### **3.1 Software per la quantificazione del tessuto adiposo epicardico: QuantiEpiFat ©**

L'approccio utilizzato per l'analisi quali-quantitativa del grasso epicardico nasce dalla collaborazione con il Professore Salvatore Vitabile e i componenti del suo staff.

La quantificazione manuale del grasso epicardico è, infatti, un procedimento "time-consuming" oltre a non essere sufficientemente affidabile nel fornire risultati ripetibili.

Al fine di ridurre al minimo la dipendenza delle misurazioni dall'operatore e, di conseguenza, migliorare la ripetibilità dei risultati, è stata progettata e sviluppata una procedura assistita da computer che ci consente di automatizzare in maniera efficace l'estrazione del tessuto adiposo epicardico mediante un approccio semi-automatico.

L'approccio semi-automatico proposto (QuantiEpiFat ©) nel presente elaborato è già stato oggetto di pubblicazione nel 2019 sulla rivista "Computers in Biology and Medicine", dal titolo "A semi-automatic approach for epicardial adipose tissue segmentation and quantification on cardiac CT scans", avente come autori:

"Militello C, Rundo L, Toia P, Conti V, Russo G, Filorizzo C, Maffei E, Cademartiri F, La Grutta L, Midiri M, Vitabile S" [20].

Le principali sfide alla base della ricerca effettuata sono state:

- Il superamento di ostacoli legati all'applicabilità di tecniche di Machine Learning e approcci "model-based" (i.e., atlases) nella pratica clinica, dovuti all'eterogeneità inerente i diversi scenari clinici dei pazienti;
- Il miglioramento della strategia di estrazione del grasso epicardico rispetto al metodo manuale.

I maggiori contributi legati a questo lavoro sono:

- Il supporto iterativo per l'identificazione del volume d'interesse (VOI- volume of interest) che consente di ridurre l'impegno richiesto al clinico per la quantificazione del grasso epicardico;
- La quantificazione dei quartili di grasso epicardico per una medicina di precisione per acquisire informazioni sui possibili scenari patologici;
- Lo sviluppo di una pratica clinica flessibile e l'introduzione di un approccio che non richieda fasi di training del modello.

L'approccio utilizzato è stato realizzato con un'interfaccia utente-grafica (GUI) intuitiva, di semplice comprensione e utilizzo.

Il software utilizza come input una serie d'immagini che possono essere di TC basale Calcium Score, di TC del cuore (quindi delle acquisizioni post-contrastografiche) ma anche delle acquisizioni non cardiosincronizzate di TC torace senza o con mezzo di contrasto ev.

La procedura di elaborazione, estrazione e segmentazione del grasso epicardico può essere

suddivisa nelle seguenti fasi, di cui 4 sono obbligatorie e 2 opzionali (Figura 1):

- (1) selezione delle Regione of Interest (ROI);
- (2) interpolazione ROI;
- (3) perfezionamento delle ROI;
- (4) segmentazione del tessuto adiposo epicardico;
- (5) calcolo del volume del grasso e dei quartili;
- (6) misura degli spessori del grasso epicardico.

L'operatore seleziona il volume d'interesse all'interno del quale disegna manualmente alcune ROI che vengono propagate alle slices sopra e sottostanti; i contorni possono essere corretti manualmente e le correzioni propagate.

Il perfezionamento delle ROI che consente di propagare le correzioni alle immagini contigue sopra e sottostanti non rappresenta uno step obbligatorio e può essere realizzato anche solamente in caso di ROI poco precise o inesatte.

In output dal software si avrà il volume del grasso epicardico con densità e volume globali e suddivisi in quartili (Figura 2).

Il software consente inoltre la quantificazione degli spessori del grasso da una raggiera, con centro sul cuore, mediante delle misurazioni su cui inserire delle legende poi riassunte nel file finale in output dal sistema che contiene i dettagli delle misurazioni effettuate, i valori di densità, volume e i dettagli sui quartili oltre che gli eventuali spessori analizzati (Figura 3).

L'approccio proposto è stato interamente sviluppato utilizzando l'ambiente MatLab® (The MathWorks, Natick, MA, USA).

## **Descrizione delle diverse fasi del software:**

### *1. Selezione della Region of Interest*

Dopo avere selezionato il dataset TC da analizzare, l'operatore deve selezionare l'area di analisi compresa tra la biforcazione dell'arteria polmonare e l'ultima slice TC contenente il cuore, quindi tutto il volume compreso all'interno del sacco pericardico.

Il parametro 'ROI step' indica ogni quante slices la ROI deve essere inserita manualmente, ed è un parametro modificabile manualmente dall'operatore.

Questo parametro deve essere modificato sulla base dello spessore e dell'intervallo di acquisizione delle immagini utilizzate.

Il software, infatti, funziona sulle immagini TC di diversi vendors, senza problemi di compatibilità alcuna.

Le ROI possono essere disegnate mediante tratto continuo o mediante singoli punti che saranno poi interpolati in maniera semiautomatica.

### *2. Interpolazione delle ROI*

Disegnate le ROI di riferimento su un numero X di slices, il sistema di calcolo interpola automaticamente le ROI nelle immagini rimanenti incluse nel volume d'interesse.

In particolare, basandosi sulle ROI manuali (tracciate in ogni sezione 'ROI\_step'), tutte le altre ROI saranno dedotte interpolando le ROI disegnate sulle sezioni "i" e "i + ROI\_step".

La figura 4 indica il procedimento semiautomatico di interpolazione delle ROI dedotte da quelle disegnate dall'operatore

### *3. Perfezionamento delle ROI*

Le ROI interpolate sono in genere precise e rappresentative del contorno epicardico.

Qualora il processo d'interpolazione non fosse ben riuscito a causa di scarsa precisione dell'operatore o di esami inficiati da artefatti da movimento, allora sarà possibile ridefinire le ROI non corrette, interpolando sulle fette sopra e sottostanti i contorni corretti.

Infatti, dopo la correzione del contorno su una singola ROI, la modifica effettuata è poi propagata alle ROI adiacenti mediante una nuova interpolazione eseguita manualmente, necessaria per garantire continuità di forma e spazio tra ROI corrette e quelle da correggere (Figura 5-6).

### *4. Segmentazione del grasso epicardico*

L'approccio proposto per la segmentazione del tessuto adiposo epicardico analizza solo l'area all'interno delle ROI utilizzando un efficiente algoritmo a doppia soglia.

In particolare, i voxel del tessuto adiposo epicardico hanno valori di attenuazione misurati in Hounsfield Unit (HU) nell'intervallo compreso tra -190 e -30 per gli esami eseguiti in condizioni di base; secondo uno studio condotto dal nostro gruppo di ricerca la soglia per l'estrazione del grasso epicardico nelle acquisizioni post-contrastografiche deve essere compresa tra -175 e -15 HU, e nonostante questa soglia venga modificata persiste una sottostima costante nelle acquisizioni post-contrastografiche, legata al contrast enhancement del tessuto adiposo e quindi anche di quello epicardico [21].

L'intervallo per l'estrazione del tessuto adiposo può essere modificato manualmente con il software utilizzato.

Al fine di migliorare i risultati della segmentazione, il software realizza due distinte operazioni

di filtraggio:

- Filtro pre-segmentazione, che consiste nell'applicazione di un filtro mediano caratterizzato da un Kernel di convoluzione 5 x 5 per rimuovere il rumore dalle immagini TC;
- Filtro post-segmentazione, che comprende tre passaggi tecnici: (i) riempimento completo, (ii) rimozione di piccole aree che non rappresentano voxel del grasso, (iii) chiusura morfologica per smussare i confini delle ROI.

Queste due operazioni consentono di ridurre le difformità legate agli algoritmi di ricostruzione TC quali la Filtered Back Projection (FBP).

L'applicazione di entrambi i filtri migliora i risultati della segmentazione consentendo di ottenere bordi più lisci e precisi, eliminando così le disomogeneità dei pixel.

### *5. Calcolo del volume e dei quartili del tessuto adiposo*

La segmentazione del grasso epicardico è il punto di partenza per la seguente analisi clinica. L'intervallo d'interesse in Hounsfield Unit è impostato di default su -190, ..., -30 per le acquisizioni in condizioni di base e -175, ..., 15 HU per le acquisizioni post-contrastografiche con i relativi quartili (indicati come Q1, Q2, Q3 e Q4), calcolati di conseguenza a partire dai valori di densità stabiliti (Figura 7).

Questi sono i rispettivi valori utilizzati per le analisi del presente elaborato.

### *6. Misura dello spessore del grasso*

Una delle operazioni aggiuntive e non obbligatorie, consentite dal software è la misurazione degli spessori del grasso epicardico.

Il software consente di realizzare la misurazione di un numero massimo di 5 spessori, in siti specifici selezionati dall'operatore, a partire dall' isocentro dell'immagine, settato sul cuore.

Il software permette inoltre di aggiungere un'etichetta descrittiva su ciascuna misurazione effettuata.

## **3.2 Accuratezza del software**

L'accuratezza del software è stata testata calcolando il Dice Similarity Coefficient (DSC)= 92.48% e la Mean Absolute Distance (MAD) =2.87; è stata inoltre calcolata la correlazione tra il "ground-truth" del volume di grasso epicardico e le corrispondenti misurazioni automatizzate, ottenendo i valori di 0.9591 e 0.9490 per il CaSc, e 0.9513 e 0.9319 per le immagini di TCC, rispettivamente (Tabella 1) [20].

**Il progetto dal titolo "RADIOMICA DEL GRASSO EPICARDICO PER LO SCREENING E LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI" basato sull'utilizzo del software sopradescritto mi ha consentito di ottenere il premio al Talento e all'Innovazione alla memoria di Daniele Ragaglia, in seno alla competizione Startcup Palermo 2019.**

## PARTE SPERIMENTALE

Scopo del lavoro è stato di analizzare il grasso epicardico, mediante software semiautomatico, in diverse popolazioni sottoposte a TC del distretto cardiaco.

In particolare nell'elaborato saranno presentati i risultati principali dei seguenti studi:

*1) Variazioni del tessuto adiposo epicardico durante terapia con statine:*

*uno studio longitudinale mediante TC del cuore;*

*2) Caratteristiche del tessuto adiposo epicardico in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sottoposti a TC Calcium Score.*

A seguire saranno presentati, più brevemente, i risultati preliminari delle seguenti analisi:

*3) Pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa sottoposti a TC del cuore per valutazione pre TAVI;*

*4) Analisi del grasso epicardico e sua correlazione con la steatosi epatica;*

*5) Analisi radiomica del grasso epicardico in TC del cuore: nostra esperienza mediante software "Mazda 4.6"*



# **1. VARIAZIONI DEL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO DURANTE TERAPIA CON STATINE: UNO STUDIO LONGITUDINALE MEDIANTE TC DEL CUORE**

## **INTRODUZIONE**

Le statine sono dei farmaci utilizzati per ridurre il colesterolo plasmatico attraverso l'inibizione dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi; negli anni, dall'introduzione del loro utilizzo è emersa la loro funzione pleiotropica tra cui quella antinfiammatoria, antitrombotica e antiossidante, tutte funzioni che concorrono alla riduzione del rischio cardiovascolare.

Lo scopo del seguente studio è di valutare le variazioni, e quindi la risposta del tessuto adiposo epicardico, valutato mediante TC del cuore, alla terapia con statine.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati analizzati retrospettivamente 95 pazienti [età media  $61.6 \pm 10$  anni; 68 maschi (72%) e 27 femmine (28%)], sottoposti a TCC per sospetta malattia coronarica durante terapia con statine.

Le caratteristiche della popolazione sono riassunte in Tabella 2.

I pazienti sono stati estratti da un registro prospettico istituzionale.

29 pazienti (31%) assumevano statine prima della prima TCC.

Criteri di esclusione sono stati: insufficienza renale severa (creatinina  $\geq 120$  mmol/L or  $\geq 1,35$  mg/dl), allergia nota al mezzo di contrasto, gravidanza, insufficienza respiratoria, insufficienza epatica, interruzione della terapia con statine tra il primo e il secondo esame TC.

Due radiologi con più di 10 anni di esperienza in imaging cardiaco hanno valutato le immagini in consensus.

## **PROTOCOLLO DI STUDIO**

Gli esami sono stati condotti con uno scanner TC dual source di seconda e terza generazione (SOMATOM<sup>®</sup> Definition FLASH and FORCE, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) mediante un protocollo retrospettivo con modulazione prospettica della dose; è stato somministrato un bolo di 80 ml di mezzo di contrasto iodato non ionico (Iomeprol, Iomeron 400, Bracco, Milan, Italy) con un flusso di somministrazione di 5 ml/s mediante iniettore automatico a doppia testa (Stellant<sup>®</sup>; MedRAD<sup>®</sup>, Pittsburgh, PA) con catetere venoso 18-gauge in vena antecubitale del braccio destro.

## **ANALISI STATISTICA**

Le variabili continue sono state espresse come media±deviazione standard (DS), le variabili qualitative sono state espresse come numeri assoluti e percentuali.

Tutte le variabili quantitative sono state testate per normalità attraverso i test di skewness e kurtosis ed espresse come media (±DS). Il body mass index (BMI) ha consentito di individuare quattro categorie di pazienti: normopeso ( $BMI \leq 24.9$ ), sovrappeso ( $BMI$  tra 25 e 29.9), obesità di grado I ( $BMI$  tra 30 e 34.9), e obesità di tipo II ( $BMI \geq 35$ ), a seconda della distribuzione del peso corporeo.

La distribuzione del grasso epicardico in quartili nelle due TC secondo differente BMI è stata valutata mediante test ANOVA o test non parametrico della mediana.

Il test di Bartlett è stato utilizzato per studiare l'omoschedasticità prima del test ANOVA.

Una regressione lineare multivariata è stata eseguita per studiare la distribuzione del grasso epicardico in quartili al secondo esame, in relazione alla distribuzione in quartili alla prima TCC, corretto per Calcium Score, Calcium Volume e Agatston Calcium Score.

Il vantaggio di questa procedura è legato al fatto che le percentuali di grasso dei quattro quartili alla seconda TCC erano unitamente regresse sulle stesse variabili indipendenti.

I coefficienti individuali e gli errori standard derivanti erano uguali a quelli che sarebbero derivati valutando ogni equazione separatamente.

La regressione multivariata stima inoltre la covarianza tra le equazioni.

L'analisi è stata stratificata secondo il BMI, così due modelli separati sono stati realizzati per 30 pazienti con BMI nella norma e 65 pazienti sovrappeso/obesi.

I risultati sono stati forniti come coefficiente di regressione (RC) con un 95% d'intervallo di confidenza.

Dato che la regressione lineare multivariata non era distribuita normalmente nel quarto quartile al secondo esame, è stata eseguita un'analisi della sensibilità cancellando quattro analisi con grasso agli estremi (>45%).

Un cut-off di 0.05 è stato utilizzato per testare la significatività statistica.

Il software Stata IC/15.1 è stato usato per l'analisi statistica.

## **RISULTATI**

L'intervallo medio tra il primo e il secondo esame durante la terapia con statine è stato di  $890 \pm 583$  giorni (range 91-2802 giorni).

L'età media dei pazienti sottoposti alla prima TCC è stata di  $61.6 \pm 10$  anni, mentre l'età media dei pazienti sottoposti alla seconda TCC è stata di  $64 \pm 10$  anni.

Secondo il BMI la popolazione ha incluso: 30 pazienti normopeso (32%), 41 pazienti sovrappeso (43%), 17 pazienti con obesità di tipo I (18%), e 7 pazienti con obesità di tipo II (7%).

La densità media del TAE è aumentata in maniera significativa tra il primo e il secondo esame (-78±5 HU vs -76±7HU,  $p<0.05$ ) (Tabella 3, Figura 8).

Il volume del grasso epicardico è diminuito al secondo esame ( $130\pm 54\text{ cm}^3$  vs.  $143\pm 60\text{ cm}^3$ ,  $p>0.05$ ) in 79 pazienti (83%); 10 pazienti (11%) hanno mostrato volume sovrapponibile e solamente 6 pazienti (6%) un volume incrementato.

Una riduzione significativa dello spessore del TAE è stata rilevata all'origine della coronaria destra dopo terapia con statine ( $13\pm 5\text{ mm}$  vs.  $15\pm 6\text{ mm}$ ,  $p<0.05$ ).

In corrispondenza dell'arteria interventricolare anteriore è stato rilevato un trend di riduzione dello spessore, nonostante non sia stata raggiunta la significatività statistica ( $8\pm 4\text{ mm}$  vs.  $9\pm 4\text{ mm}$ ,  $p>0.05$ ).

Una variazione della densità del grasso dopo terapia con statine al secondo esame è stata osservata in termini di percentuale di distribuzione.

In particolar modo una variazione significativa è stata riscontrata nel primo quartile Q1 (range -175/-136HU; 6% vs. 7%,  $p<0.05$ ), in Q2 (range -135/-96HU; 21% vs. 23%,  $p<0.05$ ) e in Q4 (range -55/-15HU; 35% vs. 32%,  $p<0.05$ ). Solamente il terzo quartile Q3 (range -95/-56 HU) non ha mostrato variazioni significative in termini di percentuale di distribuzione (38% vs. 36%,  $p>0.05$ ) (Figura 9).

La percentuale di distribuzione del grasso epicardico in quartili al primo e secondo esame può essere considerata "normale" eccetto che per il quarto quartile Q4 ( $p=0.048$ ).

La % di distribuzione del grasso è variata al variare del BMI in Q1 ( $p=0.015$ ), Q3 ( $p=0.001$ ), e Q4 ( $p=0.043$ ) al secondo esame (Tabella 4).

I pazienti normopeso e sovrappeso/obesi hanno mostrato una risposta simile alla terapia con statine in termini di variazione della distribuzione dei quartili.

In 30 pazienti normopeso, un incremento unitario della percentuale di grasso epicardico in Q1 al primo esame prediceva un incremento in Q1 (RC=1.12, 95% CI=[0.26; 1.98]) e una riduzione in Q3 (RC=-1.09, 95% CI=[-1.97; -0.21]) al secondo esame.

Inoltre è stata rilevata una correlazione positiva tra la % di grasso epicardico e il calcium volume in Q1 (RC=0.07, 95% CI=[0.003; 0.14]) e Agatston calcium score in Q3 (RC=0.12, 95% CI=[0.003; 0.24]) (Tabella 5).

Tra 65 pazienti sovrappeso e obesi, un incremento unitario di percentuale di grasso in Q1 al primo esame prediceva un incremento in Q1 (RC=0.67, 95% CI=[0.11; 1.24]) e una riduzione in Q3 (RC=-0.83, 95% CI=[-1.56; -0.09]) al secondo esame.

Inoltre, questi pazienti hanno mostrato anche un incremento della percentuale di grasso in Q4 (RC=2.03; 95%CI=[-0.19; 4.24]), che è il quartile con densità più elevata.

Non è stata rilevata una correlazione tra la % di grasso epicardico nei quartili e il calcium volume, calcium mass e Agatston calcium score (Tabella 6).

Tra i 4 pazienti con >45% di grasso in Q4 al secondo esame, uno di questi era normopeso e 3 erano sovrappeso/obesi.

Queste analisi sono state eliminate e la regressione lineare multipla multivariata è stata ripetuta in due pazienti con gruppo ridotto (dati non mostrati in tabella).

L'analisi della sensibilità ha confermato i risultati nel gruppo di pazienti con BMI nella norma.

Un incremento unitario della % di grasso epicardico in Q1 al primo esame ha confermato un incremento in Q1 (RC=1.08, 95% CI=[0.17; 1.99], p=0.023) e una riduzione in Q3 (RC=-1.21, 95% CI=[-2.10; -0.31], p=0.011) al secondo esame.

La correlazione positiva tra la % di grasso epicardico in Q3 e l' Agatston calcium score è stata confermata (RC=1.12, 95% CI=[0.004; 0.24]).

In modo simile sono stati confermati i risultati per il gruppo di pazienti sovrappeso/obesi.

Un incremento unitario della % di grasso in Q1 al primo esame ha predetto un incremento in Q1 (RC=0.68, 95% CI=[0.10; 1.25], p=0.022) e una riduzione in Q3 (RC=-0.82, 95% CI=[-1.56; -0.09], p=0.029) al secondo esame.

## **DISCUSSIONE**

La peculiarità del TAE risiede nella sua specifica localizzazione anatomica, ma soprattutto nelle sue proprietà biochimiche e funzionali [22-24].

In accordo con la letteratura, esiste una stretta correlazione tra la quantità di tessuto adiposo epicardico e un aumento del rischio cardiovascolare [23; 25-27].

Citochine come l'IL-6 e il TNF- $\alpha$ , promuovono una serie di effetti negativi a cascata compresi l'insulino-resistenza, l'inibizione delle funzioni dell'insulina e l'aumento della lipolisi e lipogenesi; oltretutto le citochine determinano un'azione cardiotossica diretta mediante un meccanismo di fibrosi e apoptosi cellulare [14].

Le statine rappresentano il trattamento target per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. Le statine non rappresentano solamente dei farmaci ipocolesterolemizzanti ma, grazie al loro effetto pleiotropico, agiscono a livello sistemico

riducendo mortalità e morbilità per eventi cardiaci e cerebrovascolari, riducendo la disfunzione endoteliale [28].

Clinicamente, il miglioramento della funzione endoteliale potrebbe spiegare la riduzione degli episodi ischemici in pazienti in terapia con statine.

Le statine, infatti, promuovono una riduzione dello stato infiammatorio mediante la riduzione dei livelli di TNF- $\alpha$  e IL-6, inibendo la via della proteina NF-kB [29].

Recentemente il grasso epicardico è diventato un target terapeutico della terapia con statine.

Park e collaboratori [30] hanno dimostrato che lo spessore del TAE diminuiva maggiormente nei pazienti diabetici trattati con atorvastatina rispetto ai controlli trattati con combinazione di simvastatina-ezetimibe.

Alexopoulos e collaboratori [31] hanno dimostrato una riduzione del volume del TAE in donne in post-menopausa con dislipidemia trattate con atorvastatina. L'effetto dell'atorvastatina era indipendente dai livelli sierici di colesterolo e dalla progressione della malattia coronarica [31].

Cho e collaboratori [32] hanno invece dimostrato che il trattamento con statine determina una riduzione del grasso epicardico.

In linea con la letteratura, i nostri dati hanno mostrato che le statine determinano una variazione della quantità e della qualità del grasso epicardico.

La nostra popolazione infatti ha mostrato un incremento medio della densità tra il primo e il secondo esame.

Nel nostro campione si è registrata una riduzione del volume del grasso epicardico tra il primo e il secondo esame, in accordo con gli studi di Alexopoulos [31] e Cho [32], senza tuttavia raggiungere una significatività statistica.

I risultati della letteratura sono controversi.

In uno studio condotto da Raggi e collaboratori [33], le statine hanno infatti determinato una riduzione della densità del TAE in una popolazione di 420 donne in post-menopausa sottoposte a TC del torace, tuttavia in questa popolazione i valori di densità sono stati misurati in prossimità della coronaria destra prossimale, e lontano dai segmenti coronarici contenenti calcio.

La nostra analisi si avvale, oltre che dell'analisi settoriale, anche dell'analisi globale. Nerlekar e collaboratori [34] hanno analizzato il tessuto epicardico in una popolazione di 90 pazienti con coronaropatia non ostruttiva ad una prima TC, sottoposti ad una seconda valutazione TC. Gli autori hanno mostrato un incremento del volume del tessuto adiposo epicardico al follow-up TC con un incremento della densità media.

Nei pazienti in terapia basale con statine non è stata riscontrata alcuna differenza.

Nella nostra popolazione soltanto il 31% dei pazienti era in terapia basale con statine e tutti i pazienti assumevano statine al secondo controllo TC.

Oltretutto, il grasso epicardico ha delle differenze regionali di densità, che possono essere dimostrate dalle variazioni dei quartili, come evidenziato nel nostro studio.

La distribuzione del TAE in quartili % ha mostrato una variazione al secondo esame al variare del BMI.

Ad ogni modo, una risposta simile alla somministrazione di statine è stata osservata nei pazienti con BMI normale e in quelli sovrappeso/obesi.

Una variazione della qualità del grasso durante terapia con statine potrebbe spiegare in parte l'effetto pleiotropico delle stesse; in futuro le applicazioni radiomiche personalizzate per l'analisi del TAE potrebbero meglio spiegare questo effetto [35].

Il nostro studio presenta alcune limitazioni.

Le dimensioni del campione analizzato sono relativamente piccole; per cui sarebbe auspicabile in futuro espandere la popolazione in esame.

Inoltre, non abbiamo analizzato l'effetto in relazione al tipo e alla dose di statine somministrate.

Infine l'intervallo tra i due esami non è stato costante.

29 pazienti (31%) assumevano statine prima della prima TCC, ad ogni modo non si è verificata nessuna interruzione di terapia con statine tra il primo e il secondo esame e tutti i pazienti assumevano statine al secondo esame.

## **CONCLUSIONI**

Il nostro studio ha mostrato che le statine possono determinare una variazione significativa del TAE in termini di caratteristiche quali e quantitative.

La valutazione non invasiva del TAE dovrebbe essere incoraggiata in una popolazione più ampia di pazienti per una medicina personalizzata e preventiva individuale.

## **2. CARATTERISTICHE DEL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO IN PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE SOTTOPOSTI A TC CALCIUM SCORE**

### **INTRODUZIONE**

Il ruolo della valutazione del grasso epicardico come nuovo ed emergente fattore di rischio cardiovascolare è già stato ampiamente discusso nelle sezioni precedenti del presente elaborato. Il Calcium score è invece un marcatore del rischio cardiovascolare ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la stratificazione del rischio.

Le calcificazioni coronariche rappresentano, infatti, uno stadio evolutivo cruciale nell'evoluzione delle placche aterosclerotiche, lo studio del calcio coronarico consente dunque di ottenere una "overview" del rischio cardiovascolare come marker del rischio arterioso coronarico [36].

In accordo con la letteratura il Calcium Score e il volume del grasso epicardico sono associati, in maniera indipendente, a eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti con dolore toracico acuto, al di là delle informazioni fornite dal solo dato clinico [37].

L'ipercolesterolemia familiare (IF) è una malattia comune e a carattere ereditario caratterizzata da elevati valori sierici di colesterolo LDL (low-density lipoprotein) sin dalla nascita.

Questo disordine nel tempo può determinare un rischio cardiovascolare aggiuntivo [38], ed è inoltre associato ad aterosclerosi accelerata [39] multidistrettuale.

Il Calcium Score viene quantificato da acquisizioni di TC basale senza somministrazione di mezzo di contrasto *ev* [19], e rappresenta un marker non invasivo dell'analisi del rischio cardiovascolare.

In accordo con la letteratura, nei pazienti affetti da IF il volume del grasso epicardico è associato in maniera indipendente alla presenza e alla severità della malattia aterosclerotica coronarica [40].

Lo scopo dello studio è stato di analizzare le caratteristiche quali e quantitative del grasso epicardico in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, sottoposti a TC basale Calcium Score.

### **MATERIALI E METODI**

Sono stati analizzati in maniera retrospettiva 78 pazienti asintomatici affetti da ipercolesterolemia familiare, (età media  $46 \pm 16$  anni, 38 uomini-49%) sottoposti a TC Calcium

score presso l'Istituto di Radiodiagnostica del Policlinico di Palermo, tra Gennaio 2016 e Dicembre 2018.

Le caratteristiche della popolazione sono state confrontate con una popolazione di controllo non affetta da ipercolesterolemia familiare (età media  $50 \pm 14$  anni, 41 uomini-53%).

Le caratteristiche della popolazione sono riassunte in Tabella 7.

## **PARAMETRI DI ACQUISIZIONE**

Gli esami sono stati realizzati con una TC 128-strati (SOMATOM® Definition AS, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany).

Le acquisizioni di Calcium core sono state realizzate con protocollo standard (120 kV; slice thickness 3 mm, prospective gating) dalla carena al diaframma.

## **ANALISI DELLE IMMAGINI**

Le immagini di Calcium Score sono state valutate da un radiologo con più di 10 anni di esperienza in TC del cuore. Il Calcium Score è stato valutato moltiplicando l'area delle calcificazioni per il loro valore massimo di attenuazione mediante workstation dedicata (Leonardo, Siemens Healthcare) dotata di software per il post-processing delle immagini (Syngo Via Cardiac, Siemens Healthcare).

Lo score di Agatston è stato ottenuto moltiplicando l'area delle calcificazioni per il loro valore massimo di attenuazione [41].

Il grasso epicardico è stato estratto mediante il software semiautomatico descritto nella parte generale del presente elaborato.

## **ANALISI STATISTICA**

I dati sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard.

L'analisi statistica è stata realizzata mediante software dedicato (SPSS 11.5; IBM Corp., New York, NY; formerly SPSS® Inc., Chicago, IL).

I valori appaiati di volume del grasso epicardico e Calcium Score sono stati valutati con test t di Student.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato utilizzato per la significatività statistica.



Il test ANOVA è stato utilizzato per l'analisi della distribuzione dei quartili.

## RISULTATI

Il gruppo di controllo era paragonabile per età e fattori di rischio cardiovascolare ( $p>0.05$ ) (Tabella 7).

Il grasso epicardico nel gruppo di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare era paragonabile al gruppo di controllo in termini di volume ( $122.4\pm 54 \text{ cm}^3$  vs.  $124.3\pm 53 \text{ cm}^3$ ,  $p>0.05$ ) e di densità globale ( $-88\pm 4 \text{ HU}$  vs.  $-85\pm 4 \text{ HU}$ ,  $p>0.05$ ).

Sono state studiate la densità del grasso epicardico e la distribuzione in quartili ed è stata individuata una differente distribuzione della mappa dei quartili nelle due popolazioni, come mostrato in Tabella 8.

In particolare i pazienti affetti da IF presentavano una maggiore quantità di grasso nel primo quartile Q1 (range  $-190/-151 \text{ HU}$ ) e nel secondo quartile Q2 (range  $-150 \text{ HU}/-111 \text{ HU}$ ) rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente, 5% vs. 3% e 17% vs. 15%,  $p<0.05$ ).

Il gruppo di controllo ha mostrato una maggiore quantità di grasso nel quarto quartile Q4 (range  $-70/-30 \text{ HU}$ ), rispetto al gruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare (41% vs. 38%,  $p<0.05$ ).

La mappa globale di distribuzione dei quartili era differente tra i pazienti con ipercolesterolemia familiare e il gruppo di controllo ( $p < 0.0001$ ).

L'aumento del volume era associato con una riduzione del Q1 ( $r^2=0,32$ ) e del Q4 ( $r^2=0,53$ ), e con un incremento del Q2 ( $r^2=0,43$ ) e del Q3 ( $r^2=0,48$ ) (Figura 10, pannelli a, d, g, j).

Inoltre è stato valutato il Calcium Score nelle due popolazioni (Tabella 9)

Trentasette pazienti con IF hanno mostrato un Agatston Score di 0.

Il valore medio di Agatston Calcium Score era di  $210\pm 438$  nei pazienti affetti da IF, mentre era di  $80\pm 217$  nel gruppo di controllo ( $p<0.05$ ).

I pazienti con ipercolesterolemia familiare presentavano una maggiore quantità di calcio coronarico rispetto ai controlli ( $190\pm 377 \text{ mm}^3$  vs.  $44\pm 108 \text{ mm}^3$ ,  $p<0.05$ ) (Tabella 9).

Tuttavia la distribuzione della severità dell'Agatston score era simile tra i due gruppi di pazienti ( $p>0.05$ ).

I pazienti con IF sono stati inoltre stratificati secondo la mediana del BMI ( $27,65 \text{ kg/m}^2$ ).

I pazienti con un BMI più elevato hanno mostrato un maggiore volume di grasso epicardico ( $144\pm 52 \text{ cm}^3$  vs.  $101\pm 48 \text{ cm}^3$ ,  $p<0.05$ ), ma una densità globale paragonabile ( $-88\pm 3 \text{ HU}$  vs.  $-88\pm 4 \text{ HU}$ ,  $p>0.05$ ).

I pazienti affetti da IF con una densità media al di sotto di  $-87.7 \text{ HU}$  (quindi con una densità

media più negativa) hanno mostrato un valore di BMI più elevato ( $30\pm 6$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $27\pm 4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ) e un maggiore volume di grasso epicardico ( $140\pm 62$ cm<sup>3</sup> vs.  $104\pm 37$  cm<sup>3</sup>,  $p<0.05$ ).

I pazienti affetti da IF con un volume medio di grasso epicardico  $>113.3$  cm<sup>3</sup> avevano un BMI più elevato ( $31\pm 6$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $26\pm 4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.05$ ) e un'attenuazione più negativa ( $-89\pm 4$  HU vs.  $-86\pm 3$  HU,  $p<0.05$ ).

Oltretutto la distribuzione dei quartili era differente (Q1 4%, Q2 19%, Q3 42%, Q4 35% vs. Q1 5%, Q2 16%, Q3 38%, Q4 41%;  $p<0.0001$ ).

Nei pazienti con un TAE  $<113.3$  cm<sup>3</sup> volumi maggiori erano chiaramente associati con una riduzione del Q1 ( $r^2=0,66$ ) e un aumento del Q3 ( $r^2=0,59$ ) (Figura 10, pannelli b, e, h, k).

Nei pazienti con un TAE  $>113.3$  cm<sup>3</sup> volumi maggiori erano debolmente associati con un incremento del Q2 ( $r^2=0,31$ ) e una riduzione del Q4 ( $r^2=0,25$ ) (Figura 10, pannelli c, f, i, l).

I pazienti con IF con mediana di CS $>1$  avevano un volume più elevato di TAE ( $148\pm 44$ cm<sup>3</sup> vs.  $97\pm 52$  cm<sup>3</sup>,  $p<0.05$ ), ma un valore di densità globale del TAE paragonabile ( $-88\pm 4$  HU vs.  $-87\pm 4$  HU,  $p>0.05$ ).

Ciononostante, le differenze maggiori sono state rilevate tra femmine e maschi con ipercolesterolemia familiare in termini di volume del TAE ( $104\pm 48$ cm<sup>3</sup> vs.  $142\pm 54$  cm<sup>3</sup>,  $p<0.05$ ), di densità ( $-86\pm 3$  HU vs.  $-89\pm 4$  HU,  $p<0.05$ ) e distribuzione della mappa dei quartili ( $p<0.0001$ ) (Figura 11).

## DISCUSSIONE

Come discusso nelle altre sezioni del presente elaborato il grasso epicardico rappresenta un marker di rischio cardiovascolare, che può essere analizzato mediante software dedicati [21].

In questo studio il TAE è stato analizzato in immagini di Calcium Score in una popolazione di pazienti con ipercolesterolemia familiare e le sue caratteristiche sono state confrontate con una popolazione non affetta da IF.

Questo studio ha mostrato che i pazienti con ipercolesterolemia familiare hanno una quantità di grasso epicardico sovrapponibile rispetto al gruppo di controllo, ma con una differente distribuzione dell'attenuazione in quartili.

Diversi studi hanno mostrato che il TAE è composto da grasso bianco e grasso bruno e la differente distribuzione in quartili potrebbe essere legata alla differente composizione del grasso epicardico [42- 43].

Un tessuto adiposo epicardico disfunzionale è stato descritto come una fonte di mediatori dell'infiammazione ed è stato implicato nell'evoluzione dell'aterosclerosi attraverso il suo

contatto diretto con l'avventizia vasale e un effetto paracrino sul cuore e sulle arterie coronarie [42-43].

I pazienti con IF hanno mostrato una maggiore quantità di calcio coronarico rispetto al gruppo di controllo.

Secondo Goller e collaboratori una più bassa densità di tessuto adiposo epicardico e un maggiore volume sono associati con le calcificazioni coronariche, suggerendo che un grasso epicardico disfunzionale possa essere associato alla precoce formazione di placche coronariche e all'infiammazione [43].

I pazienti con IF hanno mostrato inoltre una maggiore quantità di grasso nel quarto quartile e una maggiore quantità di calcio coronarico se confrontato al gruppo di controllo.

In particolare, i pazienti con ipercolesterolemia familiare con volume di grasso epicardico più elevato ( $>113.3\text{cm}^3$ ) hanno una densità media più negativa e una differente distribuzione in quartili, con una maggiore variazione tra i due sessi (Figura 11).

Il Calcium Score è un noto test di screening ed è inoltre un predittore di futuro rischio cardiovascolare, indipendentemente dagli scores tradizionali di rischio [44].

Secondo Mangili et al, in pazienti con ipercolesterolemia familiare il grasso epicardico è associato alla presenza e severità di malattia aterosclerotica coronarica [40]; ad ogni modo nella nostra popolazione di pazienti asintomatici non abbiamo eseguito la fase angiografica mirata allo studio delle stenosi coronariche.

In accordo con la letteratura il tempo impiegato per l'estrazione del grasso epicardico è stato basso, compreso tra 7 e 10 minuti [45].

La differenza di attenuazione dovrebbe essere indagata con nuovi metodi computazionali fra cui la radiomica.

Alcuni dei parametri di radiomica sono già usati nella pratica clinica da radiologi e clinici per studiare la severità della malattia coronarica e la risposta terapeutica [46].

In questo studio sono stati analizzati la mappa dei quartili e numerosi parametri numerici che rappresentano dei precursori della radiomica in questo campo di ricerca.

Questa ricerca ha tuttavia dei limiti.

In primis non sono state analizzate le placche e le stenosi coronariche, poiché non è stata eseguita la fase angiografica dato che la popolazione analizzata era asintomatica.

Di conseguenza le misurazioni delle caratteristiche delle placche non calcifiche, le stenosi coronariche e il grasso pericoronarico non sono stati analizzati.

Ad ogni modo le calcificazioni coronariche sono emerse avere il maggiore valore predittivo come singolo marker nei pazienti asintomatici [47].

Inoltre, un confronto con modello ex-vivo sarebbe auspicabile per una migliore valutazione della qualità del TAE e delle potenziali implicazioni metaboliche.

Un altro limite è che non è stato eseguito il follow-up di questi pazienti.

## **CONCLUSIONI**

In conclusione, i pazienti con ipercolesterolemia familiare hanno mostrato una quantità di grasso paragonabile rispetto al gruppo di controllo, con una densità simile, ma una maggiore quantità di calcio coronarico.

I pazienti con ipercolesterolemia familiare avevano tuttavia una maggiore quantità di grasso con una densità media più negativa e una diversa distribuzione in quartili rispetto al gruppo di controllo.

## **ALTRE APPLICAZIONI**

### **3. PAZIENTI AFFETTI DA STENOSI VALVOLARE AORTICA SEVERA SOTTOPOSTI A TC DEL CUORE PER VALUTAZIONE PRE TAVI**

La stenosi valvolare aortica colpisce soprattutto i pazienti anziani, che sono inoltre ad alto rischio perioperatorio.

Per questa ragione la sostituzione transcateretere valvolare aortica (TAVI) è stata introdotta nel 2004, riducendo la mortalità della sostituzione chirurgica della valvola aortica, fino ad oggi considerata il gold standard terapeutico [48].

Nel 2017 le linee guida ESC/EACTS per il management della patologia valvolare aortica raccomandano la TAVI come terapia di scelta in pazienti con rischio operatorio estremamente alto (inoperabili) e come trattamento alternativo alla sostituzione valvolare chirurgica in pazienti a rischio operatorio aumentato; la decisione viene presa dall'Heart Team in accordo alle caratteristiche individuali dei pazienti; ad ogni modo la sostituzione chirurgica rimane il trattamento di scelta nei pazienti con basso rischio chirurgico [48].

Il ruolo della TC nella valutazione pre-TAVI è stato ampiamente dimostrato e discusso in letteratura [49].

Lo scopo di questa sottoanalisi preliminare è di valutare le caratteristiche del grasso epicardico in una popolazione di pazienti anziani sottoposti a TC cardiosincronizzata per valutazione pre-TAVI.

Sono stati analizzati retrospettivamente 90 pazienti con stenosi aortica sottoposti a TC per planning pre-TAVI (età media  $80.4 \pm 5.3$  anni; uomini 38-42%).

Le caratteristiche sono state confrontate con una popolazione di pazienti non affetti da stenosi aortica sottoposti a TCC per sospetta malattia coronarica (età media  $57.1 \pm 13.8$  anni, uomini 47-52%).

Le misurazioni del root aortico sono state le seguenti:  $25 \pm 3$  mm per l'annulus,  $34 \pm 4$  mm per il bulbo aortico,  $27 \pm 3$  mm per la giunzione sino-tubulare.

La distanza media tra il piano valvolare aortico e l'emergenza dell'arteria coronaria destra è stata di  $13 \pm 3$  mm.

I pazienti con cut-off dell'annulus aortico di 25 mm hanno mostrato una differente distribuzione del grasso epicardico, in particolare 51 pazienti hanno mostrato un'annulus  $\geq 25$  mm e 39 pazienti avevano un annulus inferiore a 25 mm. I 51 pazienti con un annulus  $\geq 25$  hanno mostrato una percentuale di grasso in Q4 (Range -55/-15 HU) del 35.7%, invece i 39 con annulus  $< 25$  mm avevano in Q4 una media del 32.4% ( $p < 0.05$ ) (Figura 12).

Il volume di grasso epicardico è risultato maggiore nei pazienti con stenosi aortica severa

rispetto al gruppo di controllo ( $130\pm 49\text{cm}^3$  vs  $102\pm 46\text{ cm}^3$ ;  $p<0.05$ ).

Inoltre la densità media del TAE è risultata significativamente più bassa nei pazienti candidati a TAVI rispetto al gruppo di controllo ( $-79\pm 7\text{HU}$  vs  $-70\pm 5\text{HU}$ ;  $p<0.05$ ).

Per quanto concerne i quartili di distribuzione del grasso sono state rilevate alcune differenze, le due popolazioni hanno infatti mostrato una differente distribuzione in percentuale nei quartili di grasso (Tabella 10).

I pazienti affetti da stenosi aortica severa avevano una maggiore quantità di grasso in Q1 (range  $-175/-136\text{ HU}$ ) e Q2 (Range  $-135/-96\text{HU}$ ): rispettivamente 8% vs 4% in Q1 ( $p<0.05$ ) e 22% vs 18% in Q2 ( $p<0.05$ ) (Tabella 10), ovvero nei quartili con densità media più negativa.

I due gruppi di pazienti hanno mostrato delle differenze significative in termini di percentuale di distribuzione del grasso in quartili.

I pazienti non affetti da stenosi aortica severa avevano una maggiore quantità di grasso in Q3 (Range  $-95/-56\text{HU}$ ) e Q4 (Range  $-55/-15\text{ HU}$ ): rispettivamente 39% vs 36% ( $p<0.05$ ) in Q3 e 39% vs 34% in Q4 ( $p<0.05$ ) (Tabella 10), ovvero nei quartili con maggiore densità media.

La densità media nei differenti quartili non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, eccetto che nel quartile Q3 ( $-95/-56\text{ HU}$ ), come mostrato in tabella 10.

Nei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica sono state realizzate delle ulteriori sottoanalisi. In particolare i pazienti candidati a TAVI sono stati divisi sulla base della mediana del volume grasso epicardico, il cui valore è stato di  $120.6\text{ cm}^3$ .

I pazienti affetti da stenosi valvolare aortica con volume di grasso al di sopra della mediana hanno mostrato una densità media più negativa rispetto al resto della popolazione:  $-82\pm 6\text{HU}$  vs  $-77\pm 7\text{HU}$  ( $p<0.05$ ).

I pazienti con un volume di grasso epicardico  $>120.6\text{ cm}^3$  hanno mostrato inoltre una maggiore percentuale di grasso nel secondo quartile Q2 (Range  $-135/-96\text{HU}$ ) e una minore quantità di grasso nel quarto quartile Q4 (Range  $-55/-15\text{ HU}$ ) rispetto al gruppo con volume di grasso epicardico sotto la mediana, rispettivamente: 24% vs 19% ( $p<0.05$ ) in Q2 (Range  $-135/-96\text{HU}$ ) e 31% vs 38% in Q4 (Range  $-55/-15\text{ HU}$ ) ( $p<0.05$ ) (Tabella 11).

Nella popolazione candidata a TAVI è stata inoltre effettuata una sottoanalisi in base al sesso, che non ha tuttavia mostrato delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi; il volume medio del grasso epicardico è stato di  $135.4\pm 41$  negli uomini vs  $126.7\pm 54$  nelle donne ( $p>0.05$ ) con una densità media di  $-78.2\pm 7\text{HU}$  negli uomini vs  $-80.2\pm 7\text{HU}$  nelle donne ( $p>0.05$ ). La distribuzione dei quartili e le relative densità non hanno mostrato differenze statisticamente significative fra i due sottogruppi.

Lo studio ha in atto dei limiti: il ridotto numero di pazienti e l'assenza di dati in merito alla

prognosi.

Concludendo, i dati preliminari dello studio mostrano che i pazienti affetti da stenosi aortica severa hanno una maggiore quantità di grasso rispetto al gruppo di controllo con una densità media più negativa e una differente distribuzione in quartili.

Il grasso epicardico potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo della stenosi valvolare aortica.

#### **4. ANALISI DEL GRASSO EPICARDICO E SUA CORRELAZIONE CON LA STEATOSI EPATICA**

La steatosi epatica è una condizione patologica causata dall'eccessivo deposito di grasso a livello epatico.

Il semplice accumulo intraepatico di trigliceridi potrebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti dell'organo, tuttavia un accumulo epatico prolungato ed eccessivo di lipidi può portare a una disfunzione epatica legata a processi infiammatori e quindi a forme avanzate di steatosi epatica non-alcolica.

Diversi meccanismi sono coinvolti nell'accumulo di grasso intraepatico, compresi la lipogenesi de novo e la ridotta clearance del grasso [50].

La steatosi epatica è una condizione spesso misconosciuta, per cui la sua individuazione in pazienti asintomatici può essere di ausilio clinico.

Nuove e recenti evidenze suggeriscono una forte associazione tra la steatosi epatica non alcolica e il diabete e la sindrome metabolica con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, al di là dei fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, il diabete, la dislipidemia e l'obesità [51].

La Tomografia computerizzata consente di identificare la steatosi epatica in condizioni di base attraverso la valutazione della densità del fegato in termini assoluti e dopo confronto con la densità della milza.

I criteri TC per la definizione di steatosi epatica sono:

- Un'attenuazione epatica di meno di 10 HU rispetto alla milza in condizioni di base;
- Un'attenuazione assoluta del fegato inferiore a 40 HU;
- Un rapporto tra la densità del fegato e quella della milza inferiore a 1 [52-53].

L'obiettivo di questo studio è di valutare, mediante il software descritto nella parte generale del presente elaborato, il grasso epicardico in una popolazione di pazienti sottoposta a TC del cuore per sospetta coronaropatia e steatosi epatica individuata in TC.

I risultati sono preliminari e richiedono ulteriori conferme legate all'espansione della popolazione analizzata.

Le caratteristiche del grasso epicardico sono state confrontate con quelle di un gruppo di pazienti non affetti da steatosi epatica.

Sono stato analizzati 60 pazienti sottoposti a TC del cuore per sospetta CAD (Coronary heart disease), di cui 30 con steatosi epatica, visualizzata nelle scansioni di passaggio in addome superiore secondo i criteri di definizione TC sopradescritti. Sono state confrontate le caratteristiche del grasso epicardico nei due sottogruppi di pazienti e le due sottopopolazioni sono risultate comparabili per caratteristiche generali e fattori di rischio.



Le analisi sono state eseguite su immagini di TC basale Calcium Score (Figura 13).

Il gruppo di pazienti affetti da steatosi epatica ha mostrato una maggiore quantità di grasso rispetto al gruppo di controllo:  $171 \pm 58 \text{ cm}^3$  vs  $136 \pm 54 \text{ cm}^3$  ( $p < 0.05$ ) con una densità media sovrapponibile pari a  $-86 \pm 4 \text{ HU}$  nei pazienti affetti da steatosi vs  $-87 \pm 3 \text{ HU}$  nel gruppo di pazienti non steatosici ( $p > 0.05$ ).

Il gruppo di pazienti non affetti da steatosi epatica ha mostrato una maggiore percentuale di grasso nel primo quartile Q1 (4% vs 3%) e una minore quantità di grasso nel quartile Q3 (40% vs 42%) (Tabella 12).

Le densità all'interno dei quartili non hanno mostrato differenze statisticamente significative, eccetto che nei quartili Q1 e Q3.

La distribuzione in quartili è descritta in Tabella 12.

I pazienti con steatosi epatica hanno mostrato un maggiore volume di grasso epicardico con una densità media sovrapponibile al gruppo di controllo.

In letteratura diversi studi hanno mostrato l'associazione tra volume di grasso epicardico ed eventi cardiovascolari.

La maggiore quantità di grasso epicardico nei pazienti affetti da steatosi epatica potrebbe concorrere all'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con sovraccarico epatico di tessuto adiposo.

Iacobellis e collaboratori hanno dimostrato che il grasso epicardico è un buon predittore di steatosi epatica in pazienti obesi. Gli autori hanno analizzato 62 pazienti obesi con diagnosi ecografica di steatosi epatica non alcolica e 62 pazienti di controllo non affetti da steatosi epatica, mediante valutazione del grasso epicardico in ecocardiografia.

Lo spessore del grasso epicardico era significativamente più elevato nei pazienti obesi e steatosici se confrontato ai pazienti non steatosici ( $9.7 \pm 0.2$  vs.  $8 \pm 0.7 \text{ mm}$ ,  $P < 0.01$ ) [54].

Anche nella nostra analisi i pazienti con steatosi epatica hanno mostrato una maggiore quantità di grasso epicardico rispetto ai pazienti non affetti da steatosi epatica.

Dagli studi di Cho e al. si evince che grasso epicardico e la steatosi epatica non alcolica sono significativamente correlati con il HRR (Heart rate recovery) nei pazienti con sindrome metabolica e possono essere altamente correlati a un aumentato rischio cardiovascolare [55].

La nostra analisi ha dei limiti, legati alle ridotte dimensioni del campione di pazienti in esame e alla mancanza di dati sulla prognosi.

Ma il nostro studio, in accordo con la letteratura ha mostrato una maggiore quantità di grasso epicardico nei pazienti steatosici, con una densità globale sovrapponibile.

## PERSPECTIVES

### **5. ANALISI RADIOMICA DEL GRASSO EPICARDICO IN TC DEL CUORE: NOSTRA ESPERIENZA MEDIANTE SOFTWARE “MAZDA 4.6”**

La radiomica è un approccio quantitativo all'analisi delle immagini radiologiche il cui scopo è quello di incrementare i dati disponibili per i clinici, attraverso modelli matematici avanzati. Attraverso l'estrazione della distribuzione spaziale dell'intensità di segnale della distribuzione dei pixel, la radiomica quantifica le informazioni sull'analisi della texture attraverso l'utilizzo dell'intelligenza artificiale.

In letteratura sono stati già condotti diversi studi sul potenziale ruolo nel "decision-making" [56].

Le sue potenziali applicazioni cliniche necessitano tuttavia di ulteriori conferme e studi che ne testino l'efficacia nella pratica clinica.

L'analisi quantitativa si realizza attraverso l'estrazione di informazioni di tipo numerico-quantitativo dalle immagini in analisi, non estraibili attraverso la valutazione radiologica standard.

Lo scopo è di individuare dei parametri predittivi di patologia o markers di rischio.

Le immagini radiologiche contengono, infatti, delle informazioni che sono espressione della fisiopatologia tessutale sottostante e le informazioni estratte sono dei biomarkers anche detti "Radiomic features" (caratteristiche radiomiche) [57].

Nella nostra popolazione d'analisi sono state analizzate le immagini di TC del cuore di due gruppi di pazienti per un totale di 60 pazienti sottoposti a TC del cuore per sospetta malattia coronarica:

il primo costituito da 30 pazienti con BMI < 25 (BMI-); l'altro da 30 pazienti con BMI > 25 (BMI+). Le due popolazioni erano comparabili per età media e rapporto maschi/femmine.

Il grasso epicardico è stato analizzato mediante il nostro software descritto nella parte generale della presente tesi.

L'analisi radiomica è stata invece eseguita tramite il software “MaZda 4.6”, posizionando in ogni immagine di cardio-TC tre ROI di identiche dimensioni in tre punti del grasso epicardico in una slice in cui il grasso epicardico fosse ben valutabile: nel solco atrio-ventricolare destro (in prossimità dell'arteria coronaria destra), nel solco interventricolare anteriore (in prossimità dell'arteria interventricolare anteriore), nel solco atrio-ventricolare sinistro (in prossimità della circonflessa) (Figura 14).

Il software ha calcolato, per ogni area selezionata dalla ROI, i valori numerici di un totale di 296 “descrittori” o “features” tra cui Varianza, Skewness, Kurtosi, Entropia, Media, elencati in un unico report.

Dallo studio è emerso brevemente quanto segue.

Il volume del grasso epicardico estratto mediante il nostro software è risultato maggiore nel gruppo BMI+ con un valore medio di  $116.1 \pm 49.58 \text{ cm}^3$  vs  $86.3 \pm 41.8 \text{ cm}^3$  nella popolazione BMI- ( $p = < 0.05$ ); la densità media non ha invece mostrato differenze statisticamente significative.

Per quanto riguarda l'**analisi radiomica**, alcune features hanno mostrato differenze statisticamente significative tra le due popolazioni oggetto di studio (BMI- e BMI+).

Quindi i pazienti con un BMI più elevato presentavano una maggiore quantità di grasso epicardico rispetto ai pazienti con un BMI inferiore.

La densità media non ha mostrato invece delle differenze statisticamente significative nei due gruppi:  $-69.5 \pm 4.9 \text{ HU}$  nella BMI+ vs  $-68 \pm 5.46 \text{ HU}$  nella BMI- ( $p = 0.28$ ).

In particolare, come illustrato nella tabella 13, la variabile “**Mean**” presenta in media valori più alti nel gruppo BMI- ( $p = 0,02$ ). “**Perc. 0,1%**”, “**Perc. 10%**”, “**Perc. 50%**” hanno mostrato valori in media maggiori nel gruppo BMI-, con differenze tra le due popolazioni statisticamente significative. **S(2,2)DifVarnc** ha invece valori in media più alti nella BMI+.

Altre features radiomiche analizzate (alcune delle quali sono illustrate nella tabella 14) non presentano differenze statisticamente significative tra le due popolazioni: skewness, kurtosis; S(1,-1)Entropy, S(1,-1) Contrast.

I soggetti sovrappeso hanno mostrato una maggiore quantità di grasso epicardico e valori di densità media in HU inferiori (anche se quest'ultimo dato non è statisticamente significativo).

Lo scopo di questo piccolo campione di analisi è di testare il software di radiomica MaZda 4.6, anche attraverso il confronto con quanto estratto dal nostro software semiautomatico.

Tra le 296 features di radiomica prese in esame, alcune presentano valori differenti e statisticamente significativi tra le due popolazioni di pazienti analizzate. Alcune di queste presentano valori in media più elevati nella popolazione con BMI < 25: “**Mean**” (media), cioè la media di valori di intensità del pixel nella regione di interesse; “**Perc. 0,1%**” (0,1 percentile), “**Perc. 10%**” (10 percentile), “**Perc. 50%**” (50 percentile), dove il percentile è il minimo valore sotto al quale ricade una data percentuale degli altri elementi sotto osservazione. “**S(2,2)DifVarnc**” (difference variance), dove la varianza rappresenta la misura di quanto i valori assunti da una determinata variabile si discostino quadraticamente dalla media o dal

valore atteso, invece presenta valori medi più alti nella popolazione BMI>25, con differenze statisticamente significative.

I valori delle altre features non presentano nella nostra analisi differenze statisticamente significative tra le due popolazioni: ad esempio “Skewness” (asimmetria), che riflette quanto i valori dei pixels siano asimmetrici nell’istogramma; “kurtosis” (kurtosi), che indica quanto l’istogramma differisce da una distribuzione normale; “S(1,-1)Entropy”, dove l’entropia indica il grado di disordine nella ROI (aumenta quanto più i valori di grigio sono distribuiti in modo casuale); “S(1,-1) Contrast”, che riflette quanto le coppie di valori dei pixels differiscano tra loro.

I dati presentati sono preliminari e il campione di analisi necessita di essere ampliato.

## 6. DISCUSSIONE GENERALE

Il presente elaborato ha analizzato diverse sottopopolazioni di pazienti sottoposte a TC del distretto cardiaco con diversa indicazione clinica.

Lo sforzo profuso in termini di analisi dei pazienti e dei dati derivanti è stato notevole, nonostante la rapidità e l'affidabilità del software di analisi sviluppato in collaborazione con gli ingegneri del team del Professore Vitabile.

I risultati specifici in forma estesa o in forma preliminare sono stati discussi in ogni specifica sezione.

Nei pazienti in terapia con statine si è visto che le statine possono determinare una variazione quali-quantitativa del grasso epicardico, potendo ciò giustificare parte dell'effetto pleiotropico esercitato dalle stesse.

Nei pazienti sottoposti a TC del cuore o del torace sulla base dell'analisi del grasso epicardico si potrebbe, quindi, prospettare una terapia mirata con statine o con altri farmaci capaci di abbassare il rischio cardiovascolare, anche sulla base delle caratteristiche del grasso, così come sulla base del colesterolo ematico e dell'aterosclerosi pluridistrettuale.

I risultati ottenuti spingono verso la medicina "personalizzata", basata sull'analisi di nuovi e soggettivi markers terapeutici.

Tra le prospettive future rientra l'analisi della risposta del grasso epicardico ad altre terapie farmacologiche sia in termini migliorativi che peggiorativi.

L'altra popolazione di cui sono stati presentati i risultati in forma estesa è quella dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare è stata dimostrata una quantità e una densità globale di grasso epicardico paragonabile al gruppo di controllo ma risultati sorprendenti sono derivati dall'analisi della distribuzione dello stesso in quartili: i pazienti con alterazione genetica del metabolismo del colesterolo hanno, infatti, mostrato una maggiore quantità di grasso con densità media più negativa e una diversa distribuzione in quartili rispetto al gruppo di controllo.

Da questa popolazione emerge che la valutazione della quantità e densità globale del grasso epicardico non fornisce tutte le risposte necessarie a giustificare le differenze metaboliche e istologiche del grasso epicardico per cui un'analisi più dettagliata, antesignana dell'analisi radiomica, è la direzione verso cui dirigersi per le ricerche future.

La stenosi aortica severa è una patologia degenerativa gravata da elevata mortalità..

L'impianto valvolare aortico transcateretere è un'alternativa alla sostituzione chirurgica della valvola aortica che negli ultimi anni ha visto un sempre maggiore ampliamento delle indicazioni cliniche.

I pazienti da sottoporre a TAVI vengono generalmente indirizzati ad un esame cardiosincronizzato del torace e ad uno studio contemporaneo post-contrastografico dell'addome al fine di studiare l'aorta e gli accessi vascolari.

I nostri risultati preliminari nei pazienti sottoposti a TC cardiosincronizzata pre-TAVI, affetti da stenosi aortica, hanno mostrato già nell'analisi generica di volume e densità dei risultati interessanti.

I pazienti con stenosi aortica hanno, infatti, mostrato una maggiore quantità di grasso epicardico rispetto al gruppo di controllo con una densità media più negativa e una differente distribuzione in quartili rispetto al gruppo di controllo. Inoltre una sottoanalisi effettuata nei pazienti con stenosi aortica severa ha dimostrato che i pazienti con una maggiore quantità di grasso epicardico presentano una minore quantità di grasso nel quartile a maggiore densità.

Un piccolo gruppo di pazienti affetti da steatosi epatica è stato sottoposto ad analisi, e nel presente manoscritto vengono presentati i risultati preliminari: i pazienti steatosici hanno mostrato, rispetto al gruppo di controllo, una maggiore quantità di grasso epicardico, con una densità globale sovrapponibile.

Questo dato mostra che l'accumulo di grasso a livello epatico, espressione di un sovraccarico sistemico, si ripercuote anche a livello epicardico con una maggiore rappresentazione del grasso in tale distretto. Si tratta di un piccolo gruppo di pazienti, per cui tali risultati necessitano di conferma in un gruppo più ampio.

Un piccolo gruppo di pazienti è stato inoltre analizzato con il software di radiomica "MaZda 4.6" in aggiunta a delle analisi effettuate con il nostro software per l'estrazione del grasso epicardico.

I pazienti sono stati suddivisi sulla base del BMI e i pazienti sovrappeso hanno mostrato una quantità di grasso superiore al gruppo di controllo con una densità globale sovrapponibile. Alcune delle features radiomiche analizzate hanno mostrato delle differenze statisticamente significative tra i due gruppi e sicuramente ulteriori analisi devono essere effettuate nel campo della radiomica al fine di attribuire il corretto significato alle features analizzate e alla loro correlazione con la patologia sottostante.

## **7. CONCLUSIONI**

Il grasso epicardico rappresenta un nuovo e promettente marker di rischio cardiovascolare; esso sembra rispondere al trattamento farmacologico con statine, presenta delle differenze qualitative nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare ed è presente in quantità maggiore nei pazienti affetti da stenosi aortica severa e nei soggetti con steatosi epatica.

La direzione verso cui siamo diretti è quella dell'analisi radiomica del grasso epicardico, la cui correlazione con il dato istologico e quali-quantitativo potrebbe fornire importanti chiarimenti sui dati ottenuti.

Tra le applicazioni di cui ci stiamo occupando rientra l'analisi di pazienti con infezione da Sars-CoV2 sottoposti a TC del torace senza mezzo di contrasto per la valutazione della severità del danno polmonare in corso di infezione acuta.

Il grasso epicardico potrebbe rappresentare, nel futuro recente, un nuovo e riconosciuto marker di rischio cardiovascolare su cui indirizzare terapie mirate.

### ***Bibliografia:***

1. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017 Jun 15;595(12):3907-3917. doi: 10.1113/JP273049. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28191635; PMCID: PMC5471417.
2. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-9; quiz 417-8.
3. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989;94:225-32.
4. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579-85.
5. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
6. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features, *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Nov;22(11):450-7. doi: 10.1016/j.tem.2011.07.003. Epub 2011 Aug 16.
7. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease, *Heart Fail Rev*. 2017 Nov;22(6):889-902. doi: 10.1007/s10741-017-9644-1.
8. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 31;56(10):784-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.071. PMID: 20797492.
9. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010 Apr;209(2):573-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.008. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19892354.
10. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010 May;210(1):150-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.020. Epub 2009 Nov 20. PMID: 20031133.
11. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 1;161(1):45-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.04.021. Epub 2011 May 12. PMID: 21570136.



12. Konishi M, Sugiyama S, Sato Y, et al. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2010 Dec;213(2):649-55. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.007. Epub 2010 Oct 14. PMID: 21040916.
13. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2360-2372. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509. PMID: 29773163.
14. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008; 40(7): 442-445.
15. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with CAD, *Cytokine*. 2005; 29:251–255. [PubMed: 15749025] 46.
16. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2007; 293:E1443–E1450. [PubMed: 17878224].
17. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The Updated NICE Guidelines: Cardiac CT as the First-Line Test for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(5):15. doi:10.1007/s12410-017-9412-6.
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PMID: 31504439.
19. di Cesare E, Carbone I, Carriero A, et al. Working Group of the Cardiac Radiology Section of the Italian Society of Medical Radiology (SIRM). Clinical indications for cardiac computed tomography. From the Working Group of the Cardiac Radiology Section of the Italian Society of Medical Radiology (SIRM). *Radiol Med*. 2012 Sep;117(6):901-38. doi: 10.1007/s11547-012-0814-x. Epub 2012 Apr 1. PMID: 22466874.
20. Militello C, Rundo L, Toia P, et al. A semi-automatic approach for epicardial adipose tissue segmentation and quantification on cardiac CT scans. *Comput Biol Med*. 2019 Nov;114:103424. doi: 10.1016/j.compbimed.2019.103424. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31521896.
21. La Grutta L, Toia P, Farruggia A, et al. Quantification of epicardial adipose tissue in coronary calcium score and CT coronary angiography image data sets: comparison of attenuation values, thickness and volumes. *Br J Radiol*. 2016 Jun;89(1062):20150773. doi: 10.1259/bjr.20150773. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26987374; PMCID: PMC5258148.

22. Chen X, Jiao Z, Wang L et al. Roles of human epicardial adipose tissue in coronary artery atherosclerosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010 30:589-593.
23. Karastergiou K, Evans I, Ogston N et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 30:1340-1346.
24. Dozio E, Dogliotti G, Malavazos AE et al. IL-18 level in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or valve replacement: which link with epicardial fat depot?. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 25:1011-1020.
25. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005 365:1817-1820.
26. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008 Apr;197(2):896-903. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.016. Epub 2007 Sep 19. PMID: 17884060.
27. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Aug 30;18(1):114. doi: 10.1186/s12933-019-0917-y. PMID: 31470858; PMCID: PMC6716926.
28. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol*. 2011 Sep;164(2):213-23. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x. PMID: 21198553; PMCID: PMC3174401.
29. Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016 Jul;389(7):695-712. doi: 10.1007/s00210-016-1252-4. Epub 2016 May 5. PMID: 27146293.
30. Park JH, Park YS, Kim YJ, et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Dec;18(4):121-6. doi: 10.4250/jcu.2010.18.4.121. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21253360; PMCID: PMC3021889.
31. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 14;61(19):1956-61. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.051. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23500254.

32. Cho KI, Kim BJ, Cha TJ, et al. Impact of duration and dosage of statin treatment and epicardial fat thickness on the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart Vessels*. 2015 Jul;30(4):490-7. doi: 10.1007/s00380-014-0505-8. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24691701.
33. Raggi P, Gadiyaram V, Zhang C, et al. Statins Reduce Epicardial Adipose Tissue Attenuation Independent of Lipid Lowering: A Potential Pleiotropic Effect. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 18;8(12):e013104. doi: 10.1161/JAHA.119.013104. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31190609; PMCID: PMC6645620.
34. Nerlekar N, Thakur U, Lin A, et al. The Natural history of Epicardial Adipose Tissue Volume and Attenuation: A long-term prospective cohort follow-up study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7109. Published 2020 Apr 28. doi:10.1038/s41598-020-63135-z.
35. Kolossváry M, Karády J, Kikuchi Y, et al. Radiomics versus Visual and Histogram-based Assessment to Identify Atheromatous Lesions at Coronary CT Angiography: An ex Vivo Study. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):89-96. doi: 10.1148/radiol.2019190407. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385755; PMCID: PMC6776230.
36. Oudkerk M, Stillman AE, Halliburton SS, et al ; Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *Eur Radiol* 2008 18:2785–2807.
37. Forouzandeh F, Chang SM, Muhyieddeen K et al. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone?; *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;6(1):58-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.976316. Epub 2012 Nov 27.
38. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia, *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 7;3:17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93.
39. Shipman KE, Higginson EJ, Haddon AL et al. The use of CT coronary calcium score in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia; *THE BRITISH JOURNAL OF DIABETES AND VASCULAR DISEASE VOLUME 16 ISSUE 2 1 APRIL/MAY/JUNE 2016*.
40. Mangili LC, Mangili OC, Bittencourt MS et al. Epicardial fat is associated with severity of subclinical coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia ;*Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:73-77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.010. Epub 2016 Sep 9.
41. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography, *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T).

42. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, in- trathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur heart J*. 2009;30(7):850–856.
43. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects; *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 Jan - Feb;12(1):67-73. doi: 10.1016/j.jcct.2017.11.007. Epub 2017 Nov 24.
44. Malguria N, Zimmerman S, Fishman EK. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Review of Literature. *J Comput Assist Tomogr*. 2018 Nov/Dec;42(6):887-897. doi: 10.1097/RCT.0000000000000825.
45. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated non- contrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovas- cular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 352–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.12.013>.
46. Kolossváry M, Kellermayer M, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques; *J Thorac Imaging*. 2018 Jan;33(1):26-34. doi: 10.1097/RTI.0000000000000268.
47. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk; *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 24;72(4):434-447. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.
48. Khosravi A, Wendler O. TAVI 2018: from guidelines to practice; *E-Journal of Cardiology Practice - Vol. 15, N° 29 - 07 Feb 2018*.
49. La Grutta L, Toia P, Grassedonio E, Pasta S, Albano D, Agnello F, Maffei E, Cademartiri F, Bartolotta TV, Galia M, Midiri M. TAVI imaging: over the echocardiography. *Radiol Med*. 2020 Nov;125(11):1148-1166. doi: 10.1007/s11547-020-01281-0. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948928.
50. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(3):167-175.
51. Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3104. Published 2019 Aug 26. doi:10.3390/ijerph16173104.
52. Dendl LM, Schreyer AG. Steatosis hepatis--eine Herausforderung? [Steatohepatitis--a challenge?]. *Radiologe*. 2012 Aug;52(8):745-52. German. doi: 10.1007/s00117-012-2312-5. PMID: 22869231.

53. Lawrence DA, Oliva IB, Israel GM. Detection of hepatic steatosis on contrast-enhanced CT images: diagnostic accuracy of identification of areas of presumed focal fatty sparing. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199(1):44-7. doi: 10.2214/AJR.11.7838. PMID: 22733892.
54. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Feb;22(2):332-6. doi: 10.1002/oby.20624. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24115757).
55. Cho KI, Jo EA, Cho SH, Kim BH. The Influence of Epicardial Fat and Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Heart Rate Recovery in Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Jun;15(5):226-232. doi: 10.1089/met.2016.0132. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28346857.
56. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, et al. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020;11(1):91. Published 2020 Aug 12. doi:10.1186/s13244-020-00887-2.
57. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis, in *European journal of cancer* 2012;48:441-6.

## TABELLE

Tabella 1. Dice Similarity Coefficient e Mean Absolute Distance per Dataset di immagini di Calcium Score e TCC [20].

<b>Segmentation Evaluation Metrics</b>	<b>CaSc Dataset</b>	<b>CorCTA Dataset</b>
DSC	93.74%	92.48%
MAD	2.18	2.87

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione di pazienti sottoposti a TC del cuore per valutare le variazioni del tessuto adiposo epicardico durante terapia con statine.

Parametro	Valore
Età (anni) (media $\pm$ DS)	61.6 $\pm$ 10
Uomini (%)	68 (72%)
Familiarità (%)	51 (54%)
Fumo di sigaretta (%)	43 (45%)
Ipertensione (%)	63 (66%)
Dislipidemia (%)	49 (52%)
Diabete (%)	13 (14%)
Obesità (BMI >30) (%)	25 (26%)

Tabella 3. Confronto dei valori di attenuazione del TAE e altre misurazioni fra la prima e la seconda TCC.

<i>Riferimento anatomico</i>	<i>Valori di attenuazione (HU)</i>		<i>p-value<sup>§</sup></i>
	<i>Prima CCT</i>	<i>Seconda CCT</i>	
Mediastino antero-superiore	-96 ± 24	- 93 ± 27	> 0.05
Coronaria destra prossimale	-65 ± 28	-62 ± 21	> 0.05
Tronco comune	-58 ± 33	-61 ± 31	> 0.05
Arteria discendente anteriore	-67 ± 32	-69 ± 31	> 0.05
Arteria circonflessa prossimale	-61 ± 28	-59 ± 29	> 0.05
Mediastino posteriore	-93 ± 32	-85 ± 31	> 0.05
<b>TAE globale</b>	<b>-78 ± 5</b>	<b>-76 ± 7</b>	<b>&lt;0.05</b>
Fegato	64 ± 17	62 ± 23	> 0.05
Milza	97 ± 45	100 ± 54	> 0.05
Tessuto adiposo sottocutaneo toracico	-104 ± 30	-107 ± 15	> 0.05
Tessuto adiposo sottocutaneo addominale	-99 ± 21	-100 ± 16	> 0.05
Muscoli intercostali	40 ± 26	41 ± 23	> 0.05
Grasso intra-addominale	-104 ± 27	-100 ± 31	> 0.05
Aorta ascendente	348 ± 71	412 ± 92	> 0.05



Tabella 4. Distribuzione del grasso in quartili e BMI al primo e secondo esame.

Prima TCC	Fat % Media (SD) <i>p-value</i>	Seconda TCC	Fat % media (SD) <i>p-value</i>
Q1 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	6.68 (1.81) 6.88 (1.80) 7.66 (1.79) 10.29 (2.81) <b>&lt;0.001<sup>§</sup></b>	Q1 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	5.97 (2.59) 6.01 (2.87) 7.28 (2.32) 9.14 (2.12) <b>0.015<sup>§</sup></b>
Q2 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	22.02 (3.35) 23.47 (3.31) 23.75 (3.86) 24.0 (2.94) <b>0.214<sup>§</sup></b>	Q2 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	19.88 (3.89) 21.66 (4.20) 22.57 (3.43) 22.14 (4.34) <b>0.110<sup>§</sup></b>
Q3 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	33.73 (20.7) 37.96 (2.03) 37.0 (1.17) 33.3 (4.0) <b>0.440<sup>§</sup></b>	Q3 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	37.57 (3.01) 38.88 (2.91) 36.62 (3.20) 34.57 (1.90) <b>0.001<sup>§</sup></b>
Q4 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	31.37 (13.72) 31.62 (4.35) 31.78 (5.43) 30.86 (4.91) <b>0.995<sup>§</sup></b>	Q4 Normopeso (BMI≤24.9) Sovrappeso (BMI 25-29.9) Obesità I (BMI 30-34.9) Obesità II (BMI≥35)	36.62 (4.97) 33.97 (5.05) 36.38 (16.55) 34.14 (6.54) <b>0.043<sup>§§</sup></b>

<sup>§</sup>p-value calcolato con test ANOVA parametrico <sup>§§</sup>p-value calcolato con test di mediane non parametriche.

Legenda: Q1= primo quartile; Q2= secondo quartile; Q3= terzo quartile; Q4= quarto quartile.

Tabella 5. Regressione lineare multivariata multipla della distribuzione della percentuale dei quartili al secondo esame in relazione alla distribuzione della percentuale dei quartili al primo esame, corretto per Calcium Volume, Massa e Agatston Score. Risultati di 30 pazienti con BMI normale.

<i>Variabile di risposta</i>	<b>CR<sup>s</sup></b>	<b>p</b>	<b>[95% Conf. Interval]</b>	
<i>Seconda TCC Q1</i>				
Calcium Volume	<b>.070</b>	<b>0.042</b>	<b>.003</b>	<b>.137</b>
Calcium Mass	.270	0.288	-.245	.785
Agatston score	-.109	0.057	-.223	.004
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	<b>1.118</b>	<b>.013</b>	<b>.2617</b>	<b>1.975</b>
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	-.662	0.186	-1.669	.345
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	.196	0.319	-.203	.594
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	-.253	0.398	-.862	.356
Constant	14.097	0.295	-13.217	41.410
<i>Seconda TCC Q2</i>				
Calcium Volume	.0414	0.382	-.055	.138
Calcium Mass	.109	0.761	-.630	.849
Agatston score	-.058	0.466	-.220	.104
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	.302	0.615	-.928	1.532
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	.552	0.436	-.894	1.999
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	.069	0.804	-.503	.642
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	-.137	0.747	-1.012	.737
Constant	7.799	0.683	-31.425	47.024
<i>Seconda TCC Q3</i>				
Calcium Volume	-.0374	0.272	-.106	.0315
Calcium Mass	-.466	0.081	-.995	.064
Agatston score	<b>.119</b>	<b>0.045</b>	<b>.003</b>	<b>.236</b>
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	<b>-1.090</b>	<b>0.018</b>	<b>-1.970</b>	<b>.210</b>
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	.705	0.171	-.330	1.740
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	-.069	0.729	-.479	.341
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	.219	0.476	-.407	.845
Constant	24.402	0.085	-3.669	52.474
<i>Seconda TCC Q4</i>				
Calcium Volume	-.075	0.200	-.192	.043
Calcium Mass	.138	0.754	-.762	1.037
Agatston score	.040	0.679	-.158	.237
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	-.619	0.399	-2.116	.878

grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	-.296	0.730	-2.056	1.463
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	-.340	0.322	-1.037	.357
grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	.397	0.447	-.668	1.461
Costante	46.776	0.054	-.947	94.500

§ il Coefficiente di Regressione (RC) esprime l'incremento (se positivo) o la riduzione (se negativo) della percentuale di grasso in ciascun quartile al secondo esame che potrebbe essere osservato per un incremento unitario in ciascun quartile al primo esame e altre variabili continue (Calcium Volume, Calcium Mass, Agatston score).

Legenda: Q1 = primo quartile; Q2 = secondo quartile; Q3 = terzo quartile; Q4 = quarto quartile, CR = coefficiente di regressione.

Tabella 6. Regressione lineare multipla multivariata della distribuzione della percentuale dei quartili al secondo esame in relazione alla distribuzione della percentuale di grasso in quartili al primo esame, aggiustata per Calcium Volume, Mass e Agatston score.

Risultati in 65 pazienti sovrappeso/obesi.

%	RC <sup>§</sup>	p	[95% Conf. Interval]	
<i>Seconda TCC Q1</i>				
Calcium Volume	-.002	0.86	-.029	.024
Calcium Mass	.040	0.210	-.023	.104
Agatston score	-.006	0.661	-.031	.020
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	<b>.673</b>	<b>0.020</b>	<b>.108</b>	<b>1.237</b>
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	.087	0.83	-.716	.889
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	.015	0.946	-.429	.460
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	-.074	0.813	-.700	.552
Costante	1.462	0.953	-48.484	51.408
<i>Seconda TCC Q2</i>				
Calcium Volume	.026	0.119	-.007	.0583
Calcium Mass	.0168	0.670	-.062	.096
Agatston score	-.024	0.141	-.055	.008
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	-.016	0.964	-.712	.680
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	-.086	0.863	-1.076	.904
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	-.069	0.801	-.6178	.479
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	-.700	0.075	-1.473	.073
Costante	48.469	0.121	-13.160	110.098
<i>Seconda TCC Q3</i>				
Calcium Volume	.008	0.651	-.027	.042
Calcium Mass	-.059	0.165	-.1421	.025
Agatston score	.005	0.781	-.029	.038
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	<b>-.826</b>	<b>0.029</b>	<b>-1.563</b>	<b>.089</b>
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	-.351	0.506	-1.399	.698
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	-.032	0.912	-.613	.548
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	-.382	0.355	-1.200	.437
Costante	65.354	0.050	.111	130.597
<i>Seconda TCC Q4</i>				
Calcium Volume	-.030	0.525	-.123	.064
Calcium Mass	.007	0.947	-.218	.233
Agatston score	.022	0.627	-.069	.113
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q1	-.342	0.733	-2.336	1.652
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q2	1.261	0.377	-1.576	4.097
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q3	-.249	0.752	-1.820	1.322
Grasso 1 <sup>st</sup> CCT, Q4	2.025	0.072	-.190	4.240
Costante	-47.156	0.595	-223.702	129.390

§ Il coefficiente di regressione esprime l'incremento (se positivo) o la riduzione (se negativo) della percentuale di grasso in ciascun quartile che potrebbe essere osservata per un incremento unitario in ciascun quartile al primo esame e altre variabili continue (CA Volume, CA Mass, Agatston score).

Legenda: Q1 = primo quartile; Q2 = secondo quartile; Q3 = terzo quartile; Q4 = quarto quartile; RC = coefficiente di regressione.

Tabella 7. Caratteristiche di popolazione.

	IF	GC	p
Maschi	40 (51%)	41 (53%)	p>0.05
Femmine	38 (49%)	37 (47%)	p>0.05
Età (anni) (Età ±DS)	46 ±16	50±14	p>0.05
Peso(kg) (Media ±DS)	78.8± 19	73±15	p>0.05
Altezza (Media ±DS)	1.65±0.1	1.7±0.1	p>0.05
Fumatori (%)	22 (28%)	22 (28%)	p>0.05
Ex-fumatori (%)	15 (19%)	13 (17%)	p>0.05
Non fumatori (%)	41 (53%)	43 (55%)	p>0.05
Ipertensione (%)	22(28%)	29 (37%)	p>0.05
Diabete (%)	8 (10%)	6 (8%)	p>0.05
Familiarità (%)	45 (58%)	40 (51%)	p>0.05

IF: ipercolestorolemia familiare

GC: gruppo di controllo

Tabella 8. Distribuzione dei quartili di grasso nelle due popolazioni.

<b>Quartili (range di densità)</b>	<b>Densità HU (IF)</b>	<b>Densità HU (GC)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (IF)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (GC)</b>	<b>p (HU)</b>	<b>p (%)</b>
Quartile 1 (Range - 190/-151 HU)	-167±1	-167±1	5	3	>0.05	<0.05
Quartile 2 (Range - 150/-111 HU)	-126±1	125±1	17	15	<0.05	<0.05
Quartile 3 (Range - 110/-71 HU)	-89±1	-89±1	40	41	>0.05	>0.05
Quartile 4 (Range - 70/-30 HU)	-50±1	-52±1	38	41	>0.05	<0.05

IF: ipercolesterolemia familiare

GC: gruppo di controllo

Tabella 9. Calcio coronarico.

	<b>IF</b>	<b>GC</b>	<b>p</b>
<b>Agatston score</b>	210.1±438	79.6±217	<0.05
<b>Calcium Volume (mm3)</b>	190.1±377	44.2±108	<0.05

IF: ipercolesterolemia familiare

GC: gruppo di controllo

Tabella 10. Distribuzione dei quartili nei pazienti affetti da stenosi aortica severa e nel gruppo di controllo.

<b>Quartili (range di densità)</b>	<b>Densità HU (popolazione TAVI)</b>	<b>Densità HU (GC)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (popolazione TAVI)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (GC)</b>	<b>p (HU)</b>	<b>p (%)</b>
Quartile 1 (Range -175/-136 HU)	-152±1	-151±2	8	4	>0.05	<0.05
Quartile 2 (Range -135/- 96HU)	-112±1	-111±1	22	18	>0.05	<0.05
Quartile 3 (Range -95/- 56HU)	-75±1	-74±1	36	39	<0.05	<0.05
Quartile 4 (Range -55/-15 HU)	-37±1	-36±1	34	39	>0.05	<0.05

GC: gruppo di controllo; HU: Hounsfield Unit



Tabella 11. Distribuzione in quartili del grasso epicardico in pazienti sottoposti a valutazione pre-TAVI rispetto al gruppo di controllo sulla base della mediana del grasso.

<b>Quartili (range di densità)</b>	<b>Densità HU (&gt;120.6 cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Densità HU (&lt;120.6 cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (&gt;120.6 cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (&lt;120.6 cm<sup>3</sup>)</b>	<b>p (HU)</b>	<b>p (%)</b>
Quartile 1 (Range - 175/-136 HU)	-151.6±1	-152.1±1	8	7	<0.05	>0.05
Quartile 2 (Range - 135/-96HU)	-112.5±1	-112.4±0.7	24	19	>0.05	<0.05
Quartile 3 (Range - 95/-56HU)	-75.3±0.7	-74.4±1	37	36	<0.05	>0.05
Quartile 4 (Range - 55/-15 HU)	-36.7±0.5	-36.3±0.6	31	38	<0.05	<0.05

Tabella 12. Distribuzione dei quartili nelle due popolazioni di pazienti con e senza steatosi epatica sottoposti a TC del cuore.

<b>Quartili (range di densità)</b>	<b>Densità HU (steatosici)</b>	<b>Densità HU (non steatosici)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (steatosici)</b>	<b>Percentuale di distribuzione (non steatosici)</b>	<b>p (HU)</b>	<b>p (%)</b>
Quartile 1 (Range -190/-151 HU)	-166±1	-167±1	3	4	<0.05	<0.05
Quartile 2 (Range -150/-111 HU)	-125±1	-126±1	17	16	>0.05	>0.05
Quartile 3 (Range -110/-71 HU)	-89±1	-83±32	42	40	<0.05	<0.05
Quartile 4 (Range -70/-30 HU)	-52±1	-52±1	38	40	>0.05	>0.05

Tabella 13. Features radiomiche con differenze statisticamente significative tra le due popolazioni in studio.

<b>Features radiomiche</b>	<b>Valore <math>p</math></b>	<b>Popolazione con valori in media più elevati</b>
<b>Mean</b>	0.02	BMI-
<b>Perc. 01%</b>	0.001	BMI-
<b>Perc. 10%</b>	0.002	BMI-
<b>Perc. 50%</b>	0.02	BMI-
<b>S(2,2)DifVarnc</b>	0.007	BMI+

Tabella 14. Alcune delle altre features dell'analisi radiomica effettuata.

<b>Features radiomiche</b>	<b>Valore <math>p</math></b>	<b>Popolazione con valori in media più elevati</b>
<b>Skewness</b>	0.25	BMI+
<b>Kurtosis</b>	0.96	BMI-
<b>S(1,-1)Entropy</b>	0.09	BMI+
<b>S(1,-1) Contrast</b>	0.058	BMI+

Figura 1. Diagramma di flusso che rappresenta l'approccio semi-automatico utilizzato per la segmentazione e la quantificazione del tessuto adiposo epicardico. Le linee continue rappresentano i passaggi necessari, le linee tratteggiate rappresentano invece i passaggi opzionali, a discrezione dell'operatore [20].

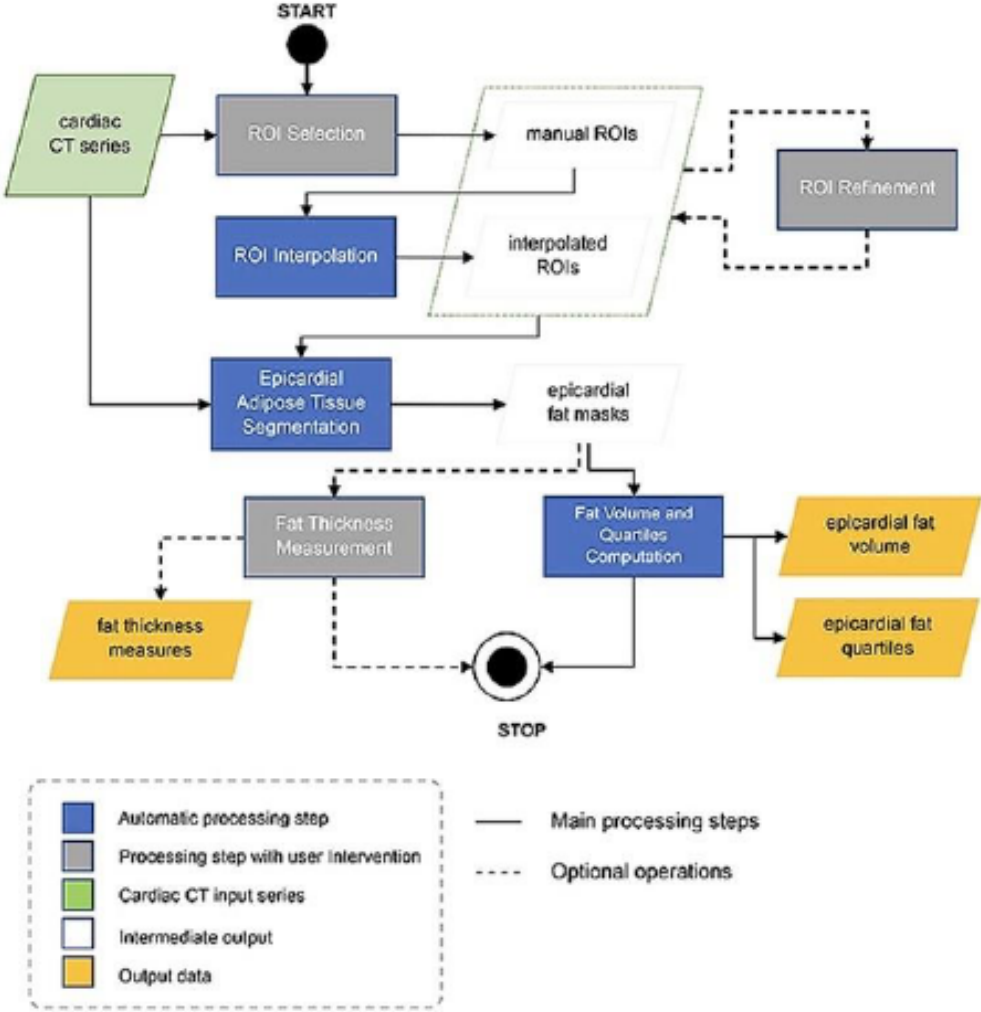


Figura 2. Rappresentazione del workflow delle diverse fasi di processamento del grasso epicardico attraverso il metodo proposto: partendo dall'immagine da analizzare, che funge da input, vengono selezionati i contorni su cui viene segmentato il grasso epicardico che verrà successivamente anche diviso in quartili [20].

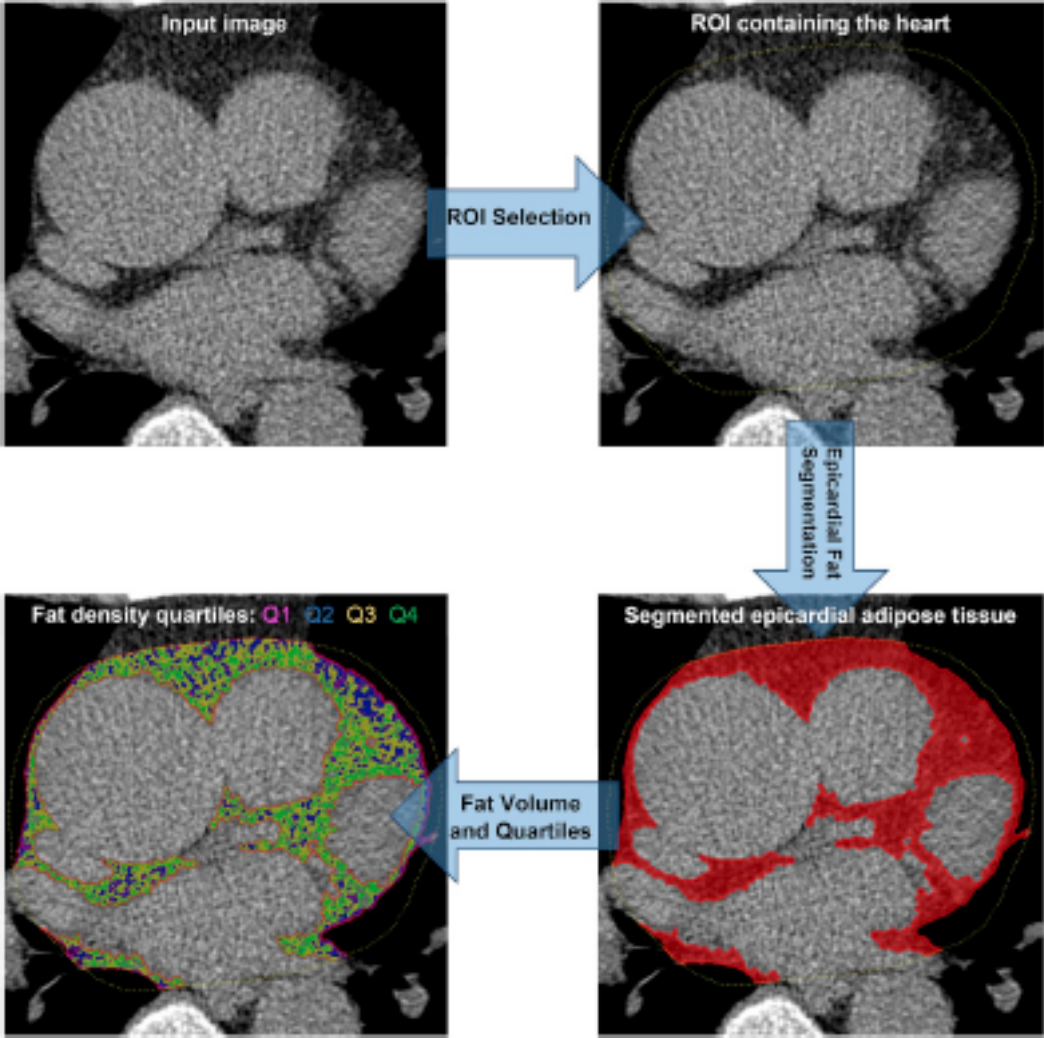


Figura 3. Schermata del software per l'analisi del TAE, con i diversi parametri estratti: volume totale e densità totali, quartili di distribuzioni con relativa densità media e percentuali.

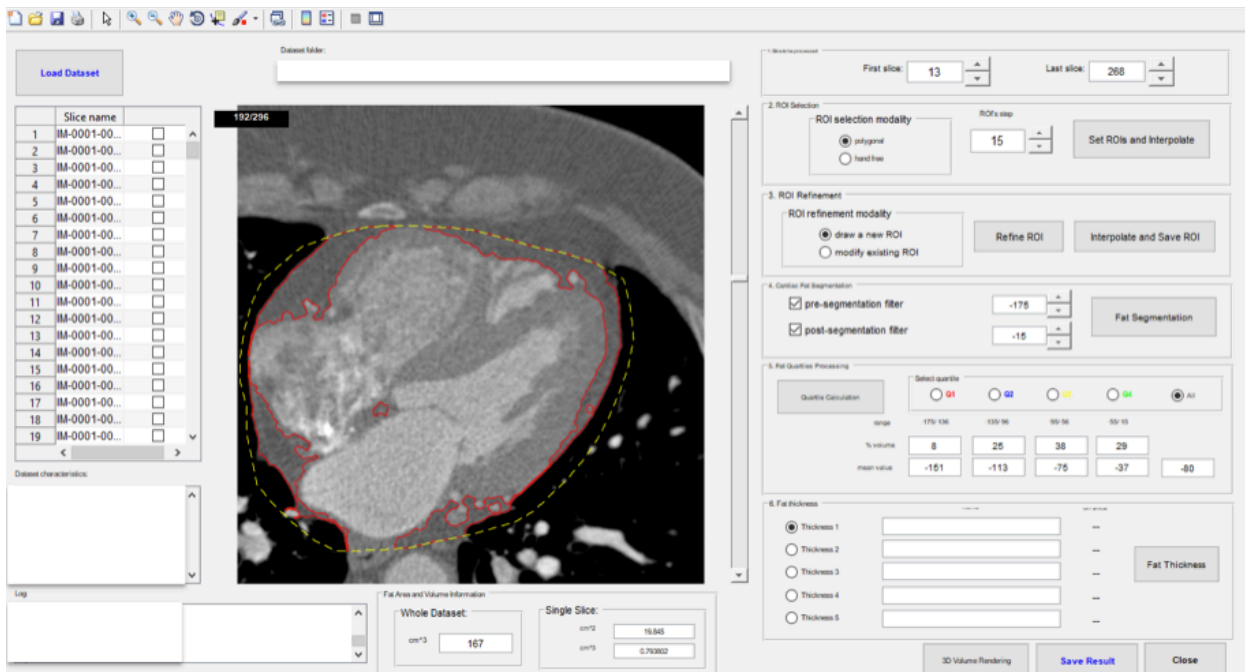


Figura 4. Schema che indica il procedimento semiautomatico di interpolazione delle ROI dedotte da quelle disegnate dall'operatore [20].

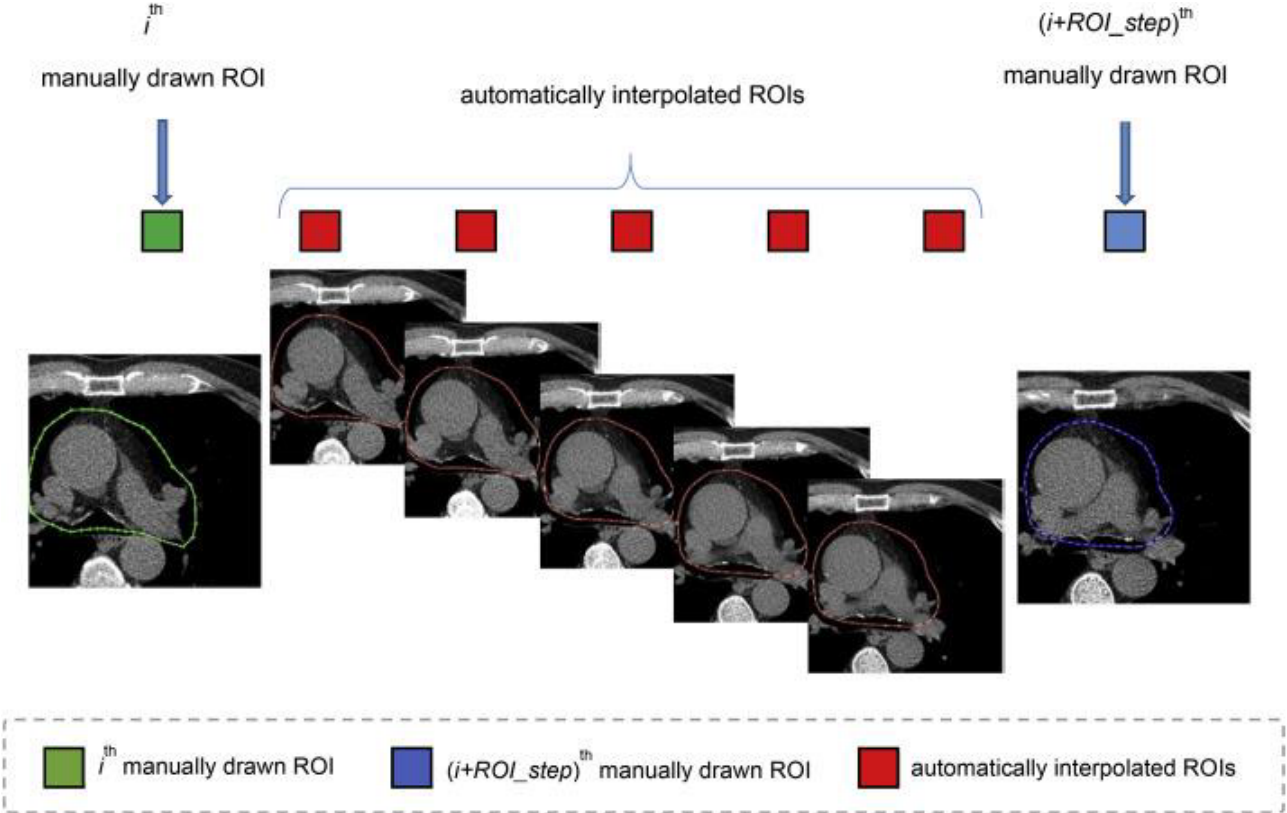




Figura 5. Procedimento matematico di interpolazione delle ROI a partire dalla ROI disegnate manualmente con relativo intervento del processo di correzione eseguito sulle ROI inesatte [20].

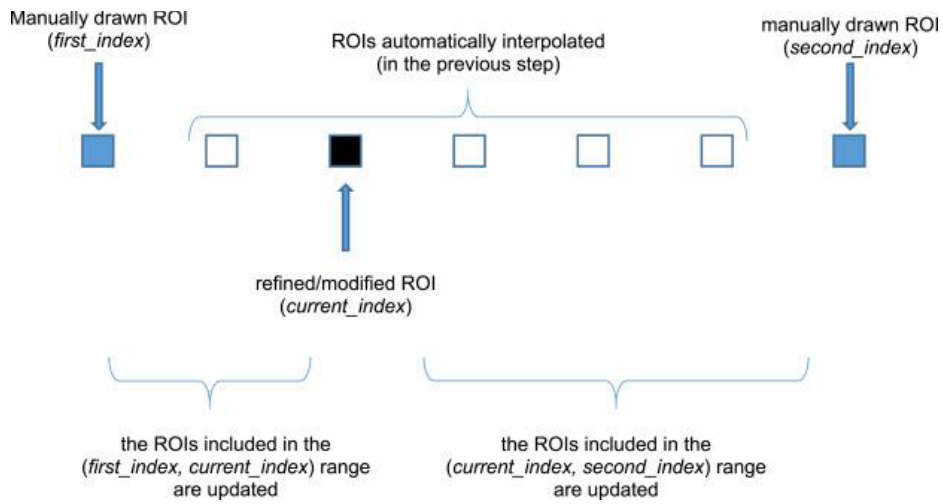


Figura 6. La figura riassume il processo ingegneristico di correzione delle ROI.

Passaggi dell'interpolazione: a) e b) due fette successive con sovrapposti i contorni impostati manualmente; c) le ROI disegnate manualmente rispettivamente con contorni blu e verde, da interpolare; d) le nove ROI (in questo caso ROI step = 10) ottenute dopo il processo di interpolazione (visualizzate con contorno rosso); e) area ingrandita che mostra un dettaglio delle ROI ottenute [20].

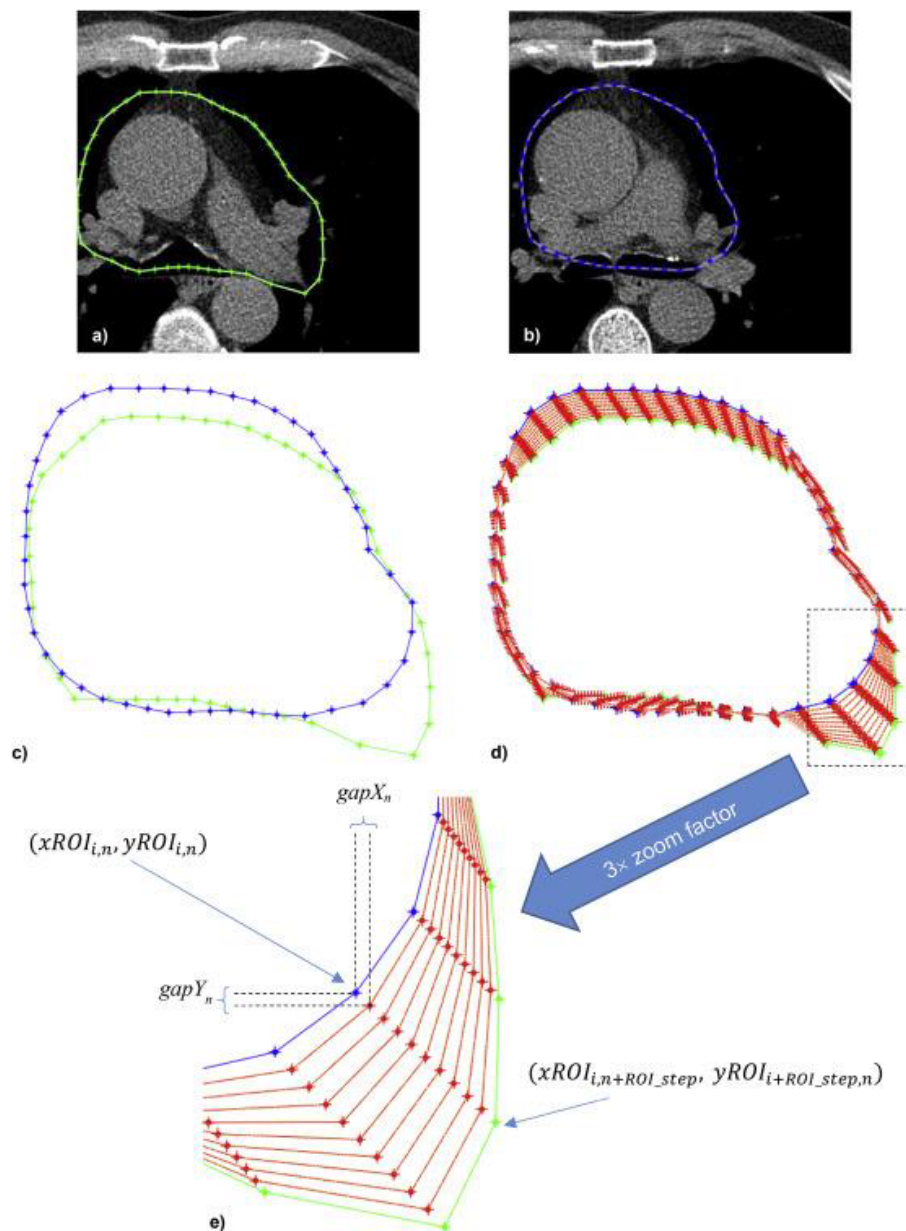


Figura 7. La figura mostra un esempio di un' immagine di TC basale Calcium Score con tessuto adiposo segmentato con i corrispondenti quartili.

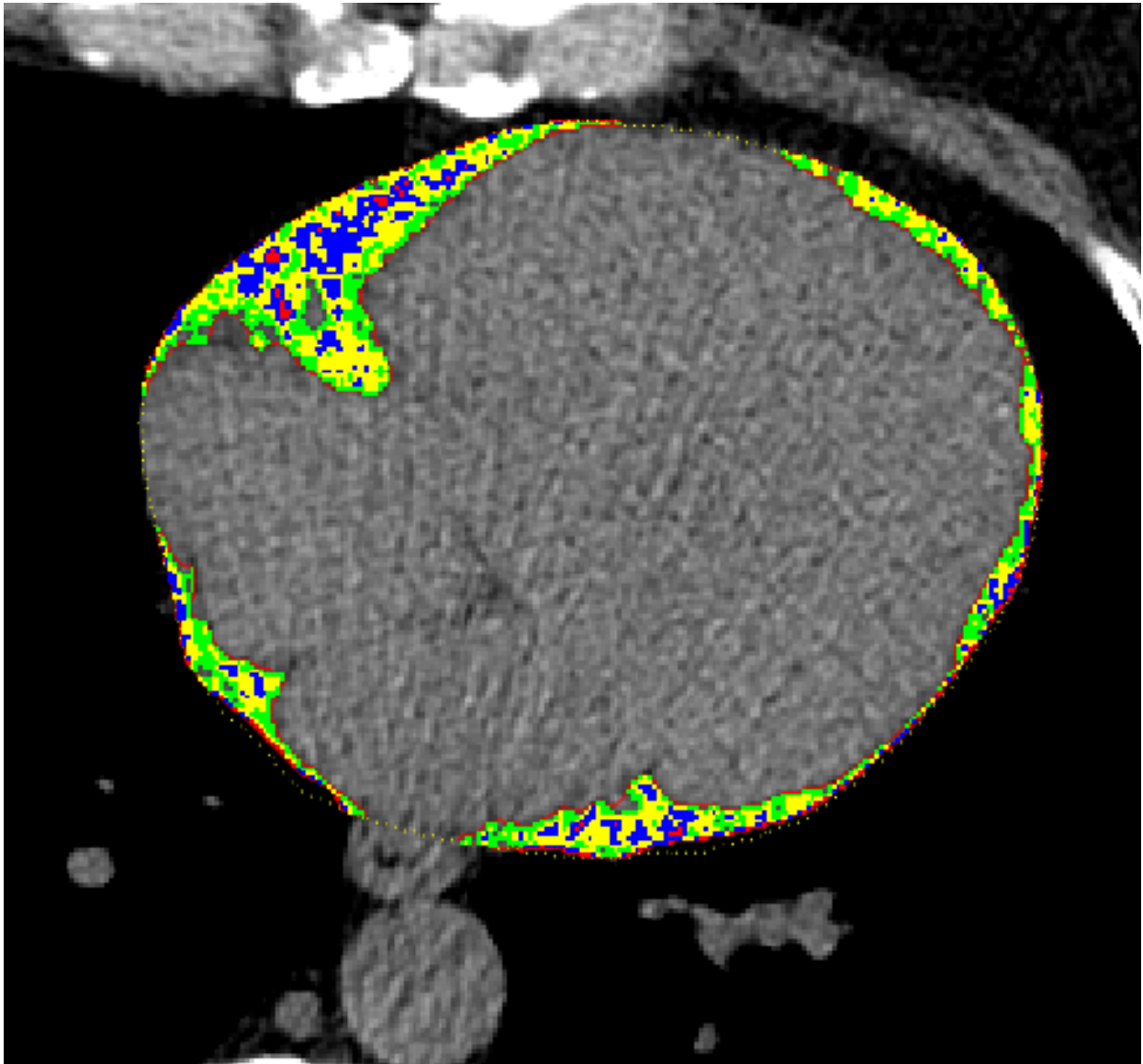


Figura 8. Variazione della densità globale del TAE nei pazienti sottoposti a TCC durante terapia con statine. I box plot mostrano una significativa variazione della densità media ( $-78 \pm 5$  HU vs.  $-76 \pm 7$  HU;  $p < 0.05$ ).

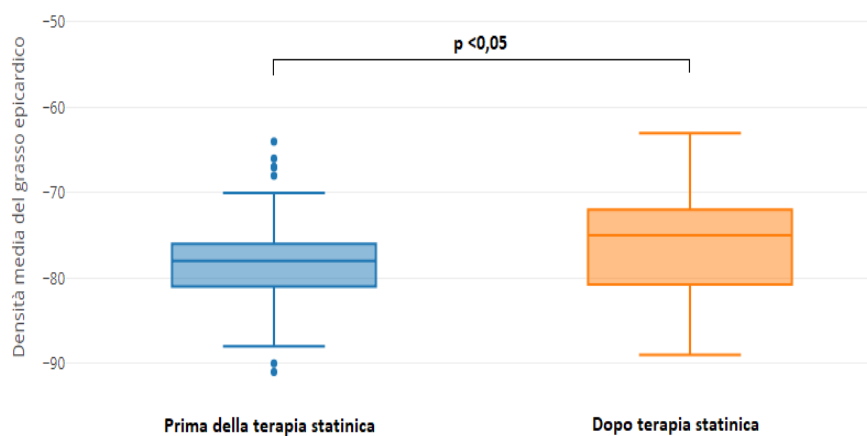


Figura 9. Esempio di paziente che ha mostrato una variazione della distribuzione dei quartili di distribuzione del grasso epicardico con riduzione del volume durante terapia con statine.

La prima riga mostra l'estrazione del TAE al primo esame TCC con rappresentazione di tutti i quartili: (a), Q1 (b), Q2 (c), Q3 (d), and Q4 (e).

La seconda riga mostra invece i diversi quartili al secondo esame dello stesso paziente: (f), Q1 (g), Q2 (h), Q3 (i), and Q4 (l).

Distribuzione dei quartili e quantificazione del volume prima della terapia statinica (m).

Distribuzione in quartili e quantificazione del volume del grasso epicardico dopo terapia con statine (n).

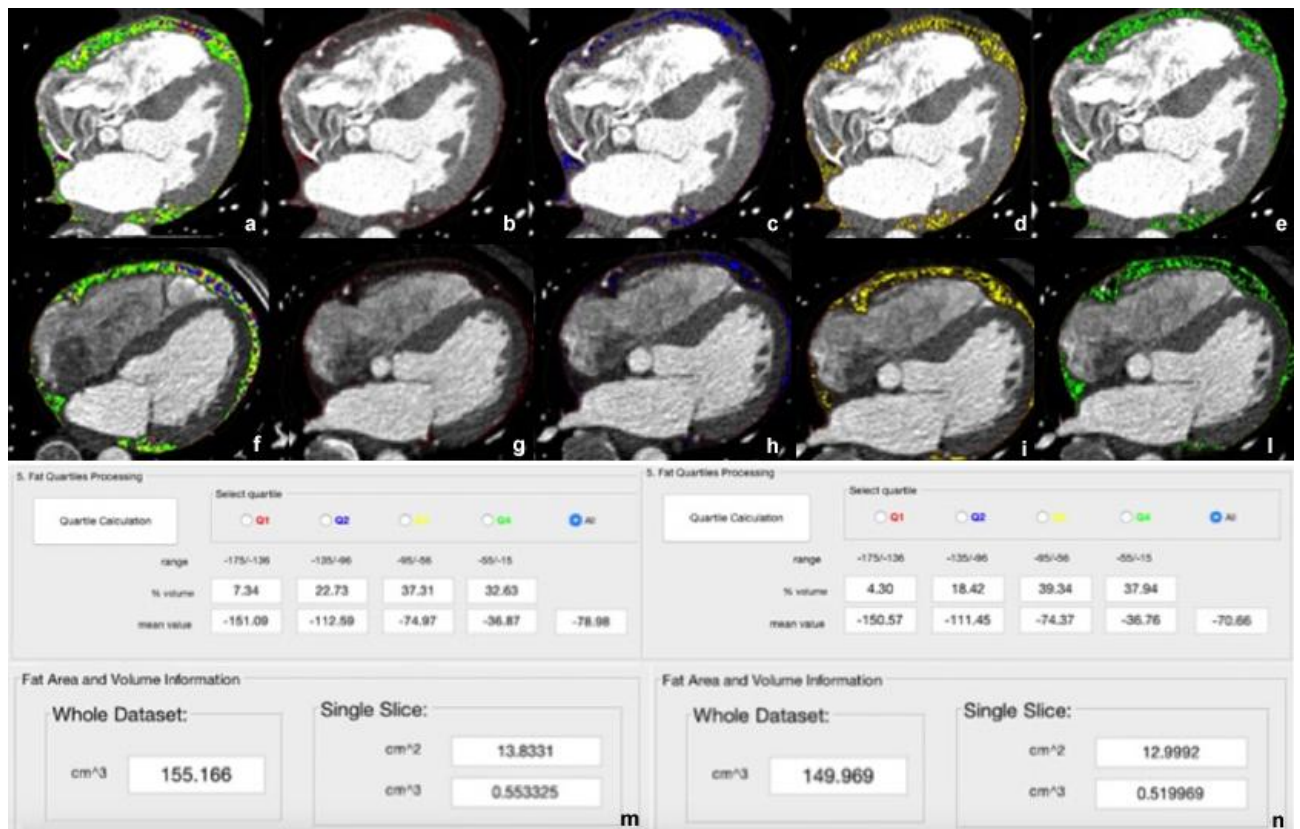


Figura 10. Associazione tra volume del grasso epicardico e distribuzione dei quartili: Q1 (a), Q2 (d), Q3 (g) e Q4 (j). Sottoanalisi in pazienti con TAE <113.3 cm<sup>3</sup>: Q1 (b), Q2 (e), Q3 (h) e Q4 (k). Sottoanalisi nei pazienti con TAE >113.3 cm<sup>3</sup>: Q1 (c), Q2 (f), Q3 (i) e Q4 (l).

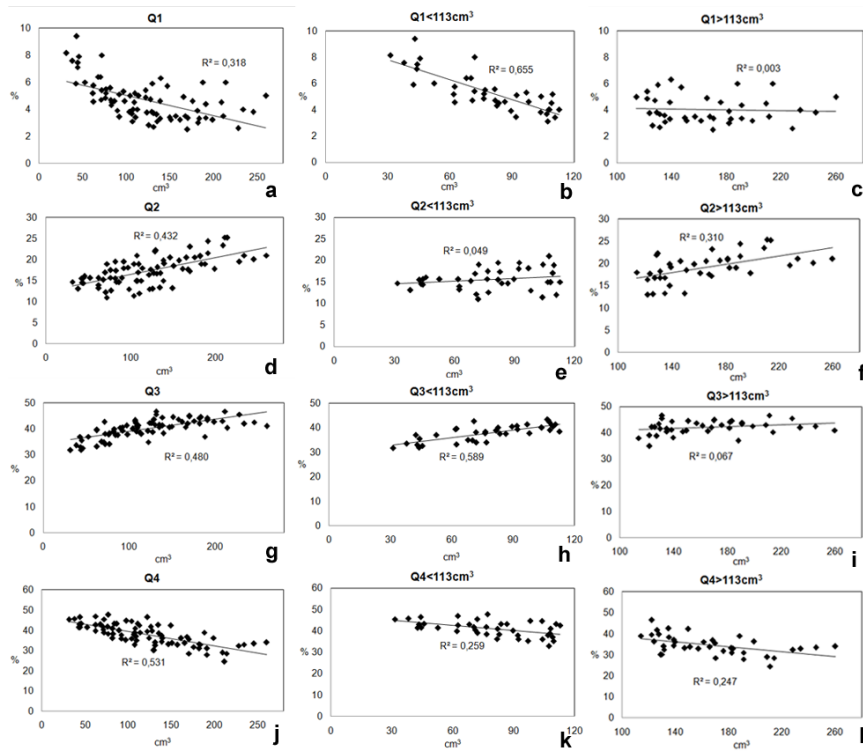


Figura 11. Diversa distribuzione dei quartili di grasso epicardico nelle due popolazioni. I pannelli A, B, C, D rappresentano rispettivamente Q1, Q2, Q3 e Q4 con percentuale di distribuzione (pannello I) in una donna con un TAE pari a  $38\text{cm}^3$ . I pannelli E, F, G, H rappresentano invece Q1, Q2, Q3 e Q4 con percentuale di distribuzione (pannello L) in un uomo con un valore di TAE pari a  $189.6\text{ cm}^3$ .

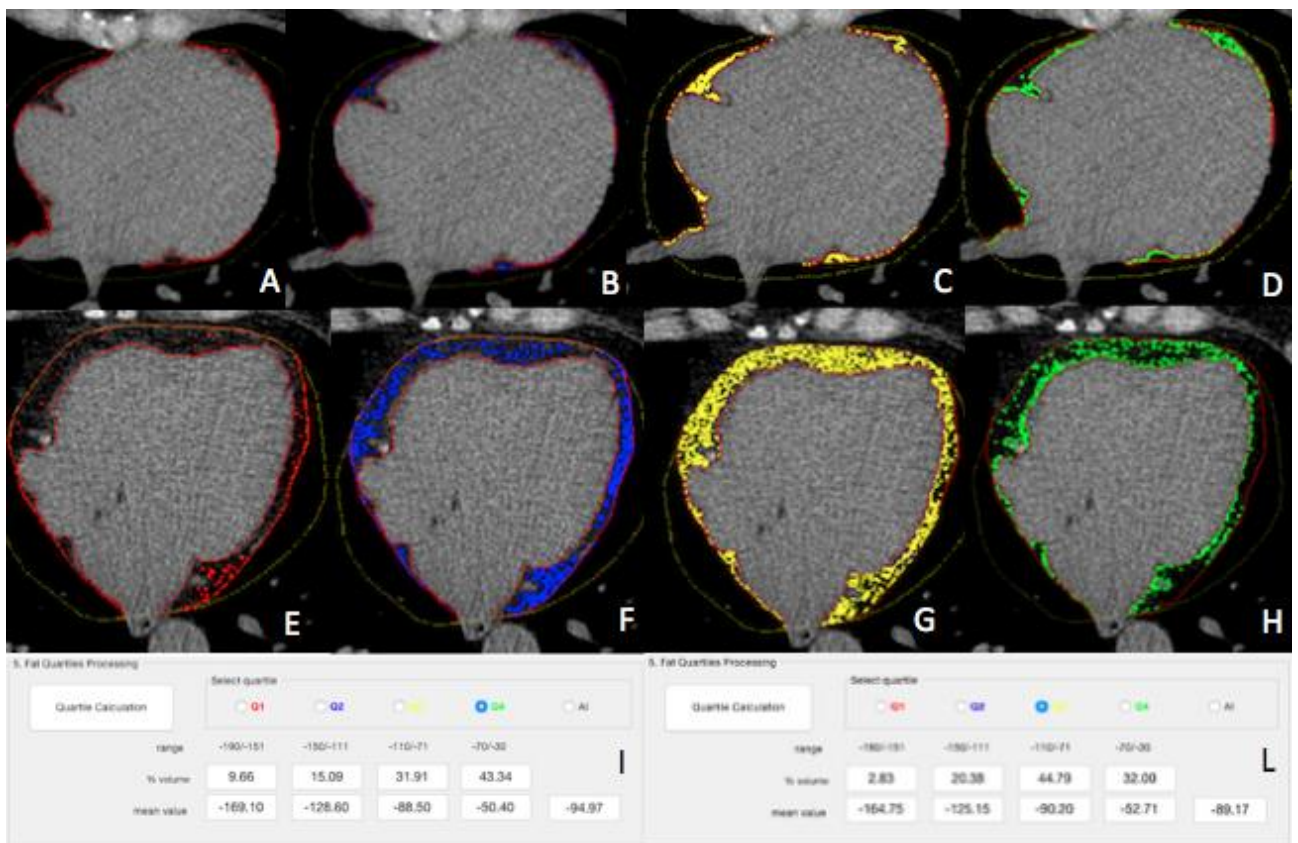


Figura 12. Rapporto tra diametro dell'annulus aortico e percentuale di grasso epicardico nel quarto quartile.

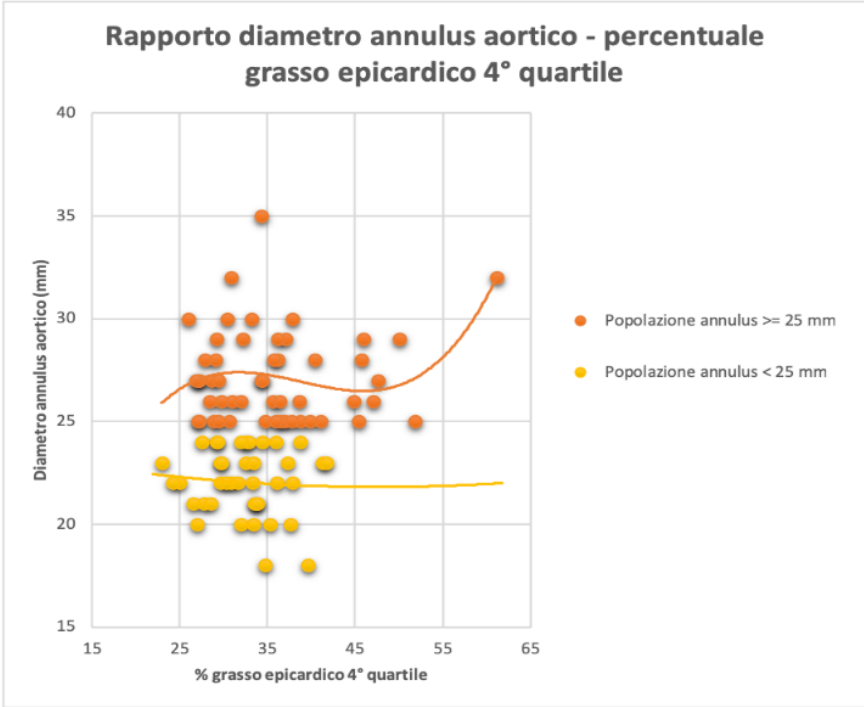




Figura 13. Analisi del grasso epicardico (pannelli A e B) in un paziente con steatosi epatica (pannello C) come dimostrato dall'analisi della densità epatica che risulta pari a 36 HU.

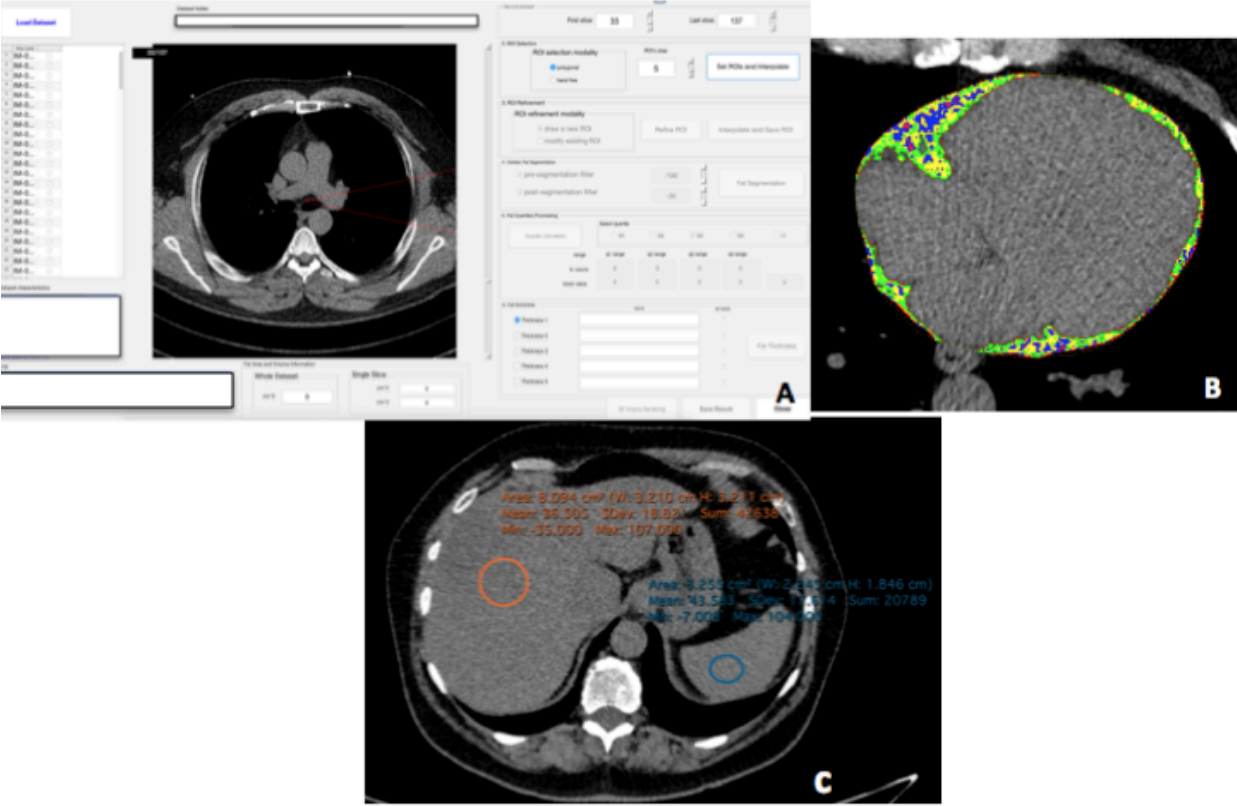


Figura 14. Immagine di TCC in cui sono evidenti, nel contesto del grasso epicardico, tre ROI (rossa, verde e blu), che includono le aree di tessuto analizzate dal software MaZda 4.6.

La ROI rossa è posta in prossimità dell'arteria coronaria destra, la ROI verde in prossimità dell'arteria interventricolare anteriore, la ROI blu è invece in prossimità del ramo circonflesso della coronaria sinistra.

