

LA COMPLESSA INTERAZIONE TRA OBESITÀ, DIABETE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L.M. Biasucci, F. Graziani, P. Cialdella, A. Stefanelli, S. Giubilato

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

La rapida crescita dei casi di obesità e diabete nel mondo occidentale e le proiezioni sulla sua crescita a breve termine nei Paesi in via di sviluppo fanno di questo problema uno degli argomenti epidemiologicamente più attuali. La ragione risiede in gran parte nel fatto che obesità e diabete sono due tra i più importanti fattori di rischio per malattie cardiovascolari e sono strettamente legati fisiopatologicamente allo sviluppo ed alle complicazioni della aterosclerosi. Scopo di questo capitolo è quello di illustrare i meccanismi patogenetici e le evidenze cliniche che legano obesità e diabete al rischio cardiovascolare, sottolineandone le molte sfaccettature e la necessità di una più completa comprensione degli stessi.

Obesità e sindrome metabolica: il ruolo del tessuto adiposo

L'obesità è una patologia cronica, caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo, la cui eziologia è complessa e multifattoriale, risultando dall'interazione di numerosi fattori genetici ed ambientali. La prevalenza dell'obesità sta crescendo esponenzialmente a livello mondiale, assumendo i contorni di una vera e propria pandemia, per la quale è stato recentemente coniato il termine di "globesity"¹.

Dal 1986 al 2000 la percentuale di individui obesi, body mass index (BMI) >30, è quasi raddoppiata, mentre quelle dei soggetti con BMI >40 o BMI >50 si sono rispettivamente quadruplicate e quintuplicate². Dati recenti indicano che l'obesità si associa a più patologie rispetto ad altre condizioni quali l'alcool, il fumo e la povertà e se tale trend di aumento di incidenza dovesse essere confermato, potrebbe superare il fumo come causa principale di morte evitabile negli Stati Uniti³. Per tale motivo l'obesità è stata definita dalla WHO "il più grave problema di salute del XXI secolo nei Paesi occidentali".

Le malattie cardiovascolari, ed in particolare la cardiopatia ischemica (CHD), rappresentano la principale causa di morte nei Paesi occidentali e le linee guida dell'AHA e dell'ACC per la prevenzione secondaria dell'aterosclerosi coronarica (CAD) definiscono l'obesità come uno dei principali fattori di rischio modificabili⁴.

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'associazione tra l'obesità ed un aumento della mortalità per cause cardiovascolari e non. McTigue et al⁵ hanno valutato la mortalità per tutte le cause e quella per cause cardiovascolari in oltre 90 000 donne seguite per 7 anni e divise in 4 sottogruppi in base ai valori di BMI. Per ogni decade di età analizzata, la mortalità delle pazienti obese è risultata maggiore rispetto a quella delle pazienti con un BMI normale. Lo studio mostrava una correlazione positiva tra la mortalità per tutte le cause e per coronaropatia e il peso corporeo, rappresentata da una curva U-shaped: infatti, le donne sovrappeso presentavano lo stesso rischio di quelle con BMI normale, mentre sia le donne sottopeso che le obese erano caratterizzate da una maggiore incidenza di eventi avversi. Per indagare la reale incidenza dell'obesità sulla sopravvivenza, Fontaine et al⁶ hanno valutato gli anni di vita persi in relazione a valori crescenti di BMI. Analizzando una popolazione di età compresa tra 18 e 85 anni, divisa per categorie in base a BMI, razza e sesso e assumendo come durata normale della vita quella dei soggetti con BMI = 24, gli autori hanno calcolato il rischio di morte per ogni anno di vita associato ad un determinato BMI. Lo studio ha evidenziato come un aumento del BMI correli con una diminuzione dell'aspettativa di vita e che questa riduzione è tanto maggiore quanto più giovane è il soggetto in esame. Dallo studio emerge che un ragazzo di 20 anni con un BMI > 45 ha un'aspettativa di vita ridotta di circa il 17% rispetto ad un coetaneo normopeso, pari a 13 anni di vita persa.

In linea con l'ipotesi che sia il tessuto adiposo viscerale, e non quello sottocutaneo, ad essere direttamente correlato con l'insorgenza di coronaropatia, vi sono i risultati dello studio INTERHEART⁷, in cui, nell'ambito della valutazione dei fattori di rischio per CHD, l'obesità è risultata una delle condizioni maggiormente associate a tale rischio. Tuttavia, piuttosto che il BMI, il principale predittore di rischio coronarico risultava essere il rapporto vita-fianchi, confermando la teoria che non è tanto la quantità di grasso corporeo ad essere alla base delle patologie associate all'obesità, quanto piuttosto il tipo di grasso e la sua disposizione. Ad ulteriore conferma di ciò vi sono i dati riportati da Zhang⁸, che ha dimostrato come donne normopeso ma con prevalente localizzazione del tessuto adiposo in sede addominale (elevata circonferenza vita), abbiano un incrementato rischio di morte per cause cardiovascolari, mentre la circonferenza fianchi risultava inversamente associata alla mortalità per le stesse cause, riflettendo il fatto che il tessuto adiposo sottocutaneo (SCAT), largamente rappresentato in questo distretto, possa giocare un ruolo protettivo, o comunque meno dannoso, rispetto al tessuto adiposo viscerale (VAT).

Nonostante gli studi epidemiologici confermino il ruolo dell'obesità come fattore di rischio indipendente per CAD, negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi dell'esistenza di un "obesity paradox"³. Diversi studi hanno infatti dimostrato che in alcune condizioni cliniche l'eccesso di peso corporeo può conferire, paradossalmente, una sorta di protezione dalla mortalità per cause car-

diovascolari. Uno dei primi contesti clinici in cui fu evidenziata l'esistenza di un "obesity paradox" fu lo scompenso cardiaco in fase terminale⁹, che si configura come uno stato ipercatabolico. In tale setting clinico i pazienti obesi sono gravati da una minor mortalità, probabilmente perché dotati di una maggior riserva metabolica. Per quanto riguarda la cardiopatia ischemica invece, un sottostudio dell'ARTS¹⁰ ha analizzato l'impatto del BMI sull'outcome di pazienti con malattia multivasale randomizzati a rivascolarizzazione coronarica mediante CABG o PCI, dimostrando che il BMI non influenza l'outcome a tre anni in coloro che sono sottoposti a PCI mentre nei soggetti sottoposti a CABG, quelli obesi o sovrappeso avevano una sopravvivenza maggiore e una minore ricorrenza di eventi cardiovascolari o cerebrali maggiori rispetto ai soggetti normopeso. Il presunto effetto protettivo dell'obesità viene anche messo in evidenza da altri studi, come quello di Widlansky et al¹¹ che, analizzando i risultati del Physicians' Health Study, hanno trovato che un BMI elevato non era associato ad un aumento della mortalità cardiovascolare in coloro che avevano avuto pregressi eventi coronarici. Questi risultati sono stati attribuiti alla mancanza di potere discriminativo del BMI nei confronti della massa magra o grassa; tuttavia Lavie et al¹² hanno dimostrato che l'"obesity paradox" viene confermato anche prendendo in considerazione la percentuale di massa grassa. Sebbene l'esatto meccanismo alla base di questo fenomeno sia sconosciuto, tali dati mostrano come, nonostante l'obesità aumenti il rischio di sviluppare CHD, il sovrappeso e l'obesità moderata sembrano influenzare positivamente la prognosi dei pazienti con CHD diagnosticata. In questo contesto dati controversi esistono anche circa l'obesità morbigena, identificata da un BMI > 40, che, nonostante sia gravata da un'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, sembra associata ad una paradossale bassa incidenza di coronaropatia, come dimostrato da diversi studi autoptici. Sebbene dunque l'obesità sia considerata un fattore di rischio classico per CAD, ci sono ancora molte ombre sul suo effettivo ruolo nel determinare lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi e nell'impattare l'outcome cardiovascolare, in particolare nei soggetti affetti da obesità morbigena. Queste evidenze mettono in luce un vasto campo d'indagine ancora aperto e la necessità di ricordare che *non tutti i grassi sono uguali*. Tra i dati in linea con questa affermazione c'è anche l'osservazione che i grassi "in forma" (fitted), a parità di peso, hanno un rischio minore rispetto ai grassi non in forma.

I meccanismi fisiopatologici attraverso cui l'obesità può incrementare il rischio di sviluppare CAD ed eventi cardiovascolari avversi sono molteplici. L'obesità induce insulino-resistenza¹³, aumenta il tono simpatico basale¹⁴ e il tessuto adiposo in eccesso produce una serie di molecole, dette "adipochine"¹⁵, che promuovono l'infiammazione sistemica e inducono uno stato pro-trombotico, tutte condizioni notoriamente associate al rischio di sviluppo e di progressione della CAD. Inoltre, l'obesità è spesso associata a stati patologici, come il diabete, la dislipidemia, l'ipertensione e la sindrome delle apnee ostruttive da sonno, che hanno un impatto sfavorevole sulla salute cardiovascolare. L'obesità rappresenta inoltre un fattore di rischio noto per l'insorgenza di disfunzione endoteliale, scompenso cardiaco (cardiomiopatia dell'obeso), fibrillazione atriale e morte improvvisa¹⁶. Oltre alle succitate condizioni, spesso l'obesità è associata ad un cluster di anomalie metaboliche, quali l'ipertensione, la dislipidemia, l'insulino-resistenza o alterata omeostasi del glucosio e

l'accumulo di grasso a livello intraddominale, che si manifestano in maniera più che casuale. Questa serie di anomalie prende il nome di sindrome metabolica, una condizione con altissima prevalenza nei Paesi occidentali, strettamente associata ad un aumentato rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari. Secondo le linee guida dell'ATP III¹⁷, la diagnosi di sindrome metabolica si basa sulla presenza di almeno 3 dei seguenti 5 criteri: aumentata circonferenza vita (> 102 cm per gli uomini e > 88 cm per le donne), aumentati livelli plasmatici di trigliceridi (> 150 mg/dl), ridotti livelli plasmatici di colesterolo HDL (< 40 mg/dl per gli uomini e < 50mg/dl per le donne), ipertensione arteriosa (pressione sistolica > 130 mmHg o pressione diastolica > 85 mmHg) ed alterata omeostasi glucidica (fasting plasma glucose > 100 mg/dl o OGTT a 2 ore > 200 mg/dl).

L'obesità, pertanto, potrebbe influire negativamente sulla salute cardiovascolare sia indipendentemente che di concerto con gli altri fattori di rischio che caratterizzano la sindrome metabolica. Come sottolineato dalla definizione di "sindrome" infatti, l'associazione delle varie componenti è tutt'altro che casuale, essendo tutte risultanti da una disfunzione del tessuto adiposo. Per questo motivo le associazioni cardiologiche preferiscono mantenere la denominazione di sindrome metabolica per questa condizione, senza ridurla ad un semplice insieme di fattori di rischio.

Occorre a tal proposito precisare la distinzione metabolica tra VAT e SCAT¹⁸: a livello del VAT vi è infatti una maggiore attività lipolitica, risultante in un aumentato rilascio in circolo di acidi grassi liberi, che costituirebbero il *primum movens* della sindrome metabolica. Gli acidi grassi liberi, agendo a livello epatico, sono infatti responsabili dell'insorgenza della dislipidemia aterogena, caratterizzata da elevati livelli di LDL e ridotti livelli di HDL, e stimolano la produzione di trigliceridi e il rilascio di VLDL; inoltre, a livello muscolare, svolgono un'azione anti-insulinica, inibendo l'uptake del glucosio e causandone perciò un aumento dei livelli circolanti, con successivo tentativo di compenso da parte del pancreas, che si estrinseca attraverso un'aumentata secrezione insulinica. L'iperinsulinemia risultante causa un'alterata lipolisi, con ulteriore aumento del rilascio di acidi grassi liberi, favorendo quindi l'instaurarsi di un circolo vizioso, oltre ad essere di per sé nociva. Un'altra teoria vedrebbe invece lo stato pro-infiammatorio cronico associato all'accumulo del VAT, e caratterizzato da aumentati livelli circolanti di IL-6, proteina C-reattiva e TNF- α , alla base dello sviluppo dell'insulino-resistenza. È probabile che entrambi i meccanismi giochino ruoli importanti nella patogenesi della sindrome metabolica, di cui comunque l'insulino-resistenza rimane il minimo comune denominatore e uno dei principali effettori del danno metabolico e vascolare.

Com'è noto, l'insulino-resistenza può precedere l'insorgenza del diabete mellito franco. Il diabete mellito è stato identificato come un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare sin dagli anni '70, quando furono pubblicati i primi dati del Framingham Heart Study. La precoce insorgenza e la maggiore gravità della macroangiopatia che caratterizza il paziente diabetico, sono il risultato di una serie di alterazioni fisiopatologiche che concorrono nel diabete e che sono gli stessi fattori di rischio presenti nella sindrome metabolica.

Interazione tra sindrome metabolica e diabete: il ruolo dell'insulino-resistenza

La sovrapposizione che esiste tra la definizione di sindrome metabolica e diabete pone importanti implicazioni cliniche. Sebbene l'iperglicemia sia associata alla malattia microvascolare, l'insulino-resistenza stessa promuove l'aterosclerosi, prima di sfociare in diabete franco; inoltre, diversi dati presenti in letteratura indicano l'insulino-resistenza¹⁹ come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo dell'aterosclerosi. Gli elevati livelli di insulinememia che troviamo nelle condizioni di insulino-resistenza sono stati associati ad un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari sia nei soggetti con diabete che nei soggetti senza diabete. Inoltre, gli individui con insulino-resistenza hanno elevati livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno e di fibrinogeno, il che comporta l'instaurarsi di uno stato protrombotico.

Queste evidenze hanno spinto verso una più stretta sorveglianza della sindrome metabolica, in cui l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia hanno un ruolo centrale. Anche se diversi studi hanno documentato l'elevata incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti con sindrome metabolica, non tutti i pazienti affetti da quest'ultima hanno gli stessi fattori di rischio; per questo motivo altri markers potrebbero essere utili nel migliorare la stratificazione del rischio in questa popolazione. La presenza di sindrome metabolica, pertanto, potrebbe suggerire l'esigenza di una valutazione più approfondita del rischio attraverso l'uso di altri marcatori, come la proteina C-reattiva (PCR) o altri indici ottenibili mediante le metodiche di imaging (IMT).

A tal proposito, nel Women's Health Study²⁰ è stato dimostrato come livelli di PCR > 3mg/l erano associati ad un elevato rischio cardiovascolare, a tutti i livelli di sindrome metabolica e predicevano in maniera indipendente la successiva comparsa di diabete. Dati simili sono emersi anche dall'analisi dei risultati del West of Scotland Coronary Prevention Study²¹.

Diabete mellito e sue implicazioni cardiovascolari

Come già accennato precedentemente, in molti pazienti la sindrome metabolica culmina con l'insorgenza del diabete, che è solo la punta dell'iceberg di una costellazione di alterazioni metaboliche che sono alla base della sindrome. Nei pazienti con sindrome metabolica, il rischio relativo di sviluppare diabete conclamato è 5 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale di pari età, mentre il rischio cardiovascolare aumenta di 1.5-3 volte. Una volta che il diabete si sviluppa, il rischio cardiovascolare aumenta ulteriormente.

Sono diversi e ancora non del tutto conosciuti i meccanismi attraverso cui l'iperglicemia può determinare lo sviluppo della micro- e macro-angiopatia nel paziente diabetico.

Dislipidemia e diabete: i pazienti diabetici spesso mostrano un aumento dei livelli di LDL e di trigliceridi e una riduzione dei livelli di colesterolo HDL. Inoltre, le particelle LDL sono più piccole e dense, il che le rende più suscettibili di ossidazione e, di conseguenza più aterogene²².

Stress ossidativo: nei diabetici vi è una riduzione dell'attività antiossidante e l'iperglicemia stimola la produzione di specie reattive dell'ossigeno. Questo può contribuire all'ossidazione non enzimatica delle lipoproteine e, dunque, a stimolare il processo aterogenico²³.

Prodotti finali di glicazione enzimatica (AGEP): l'iperglicemia porta alla glicazione non enzimatica di alcune macromolecole. Le cellule endoteliali contengono recettori di superficie per gli AGE che mediano i loro effetti biologici. L'esposizione a proteine AGE-modificate può provocare la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule endoteliali e aumentare l'espressione di diverse molecole di adesione per i leucociti, coinvolte nel processo di aterogenesi. Le proteine AGE sono implicate anche nelle modificazioni delle particelle LDL, contribuendo al processo aterogenico²⁴.

Ridotta biodisponibilità di ossido nitrico: l'iperglicemia, l'eccessivo rilascio di acidi grassi, la dislipidemia e l'insulino-resistenza aumentano la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) e l'attivazione della protein-chinasi C, diminuendo la biodisponibilità di ossido nitrico e il suo effetto antiinfiammatorio, antitrombotico e di vasodilatazione²⁵.

Infiammazione: il diabete aumenta il processo d'infiammazione vascolare attraverso l'attivazione e la traslocazione nucleare di fattori di trascrizione, favorendo l'espressione di geni responsabili della produzione di chemochine, citochine, molecole di adesione e mediatori pro-infiammatori come il fattore di necrosi tumorale α ²⁶.

Alterazioni dello stato protrombotico e antifibrinolitico: le alterazioni piastriniche includono l'attivazione della protein-chinasi C, la riduzione della produzione di ossido nitrico, l'aumento dello stress ossidativo e la compromissione dell'omeostasi del calcio. Inoltre, le piastrine dei pazienti diabetici presentano un'aumentata espressione della glicoproteina adesiva Ib e IIb/IIIa, che favoriscono l'aggregazione piastrinica e la produzione di trombossano²⁷. Di recente è emerso come i pazienti diabetici abbiano una ridotta sensibilità all'aspirina e questo potrebbe giustificare in parte il loro aumentato rischio cardiovascolare. Il diabete aumenta i livelli plasmatici dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1, compromettendo la capacità di fibrinolisi nelle lesioni aterosclerotiche. Inoltre il diabete è stato associato ad un aumento dell'espressione del fattore tissutale e dei livelli plasmatici dei fattori della coagulazione, con conseguente riduzione dei meccanismi endogeni di anticoagulazione²⁸⁻²⁹.

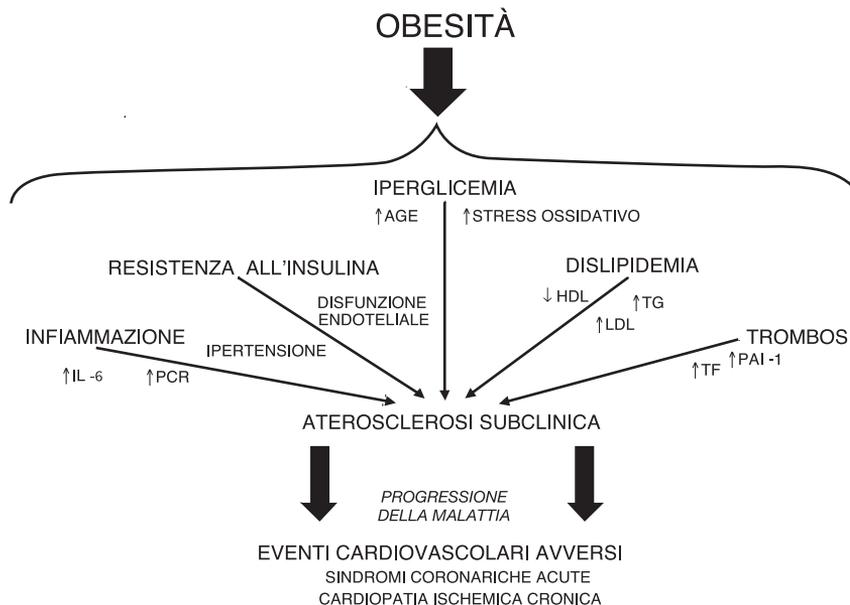
Proprio questo squilibrio sembra rivestire un ruolo fisiopatologico cruciale nell'insorgenza delle sindromi coronariche acute³⁰ e rappresenta pertanto un target farmacologico fondamentale.

I pazienti con diabete presentano un rischio di malattia coronarica da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Nello studio MRFIT i pazienti diabetici presentavano un rischio assoluto di morte per coronaropatia 3 volte più alto rispetto ai non diabetici³¹. Risultati simili si sono osservati nel Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study³²; altri studi hanno confermato l'incidenza maggiore di eventi avversi cardiovascolari acuti e a lungo termine nei pazienti diabetici³³⁻³⁴. In particolare, lo studio di Haffner ha dimostrato che i diabetici senza un pregresso infarto miocardico presentano lo stesso rischio di sviluppare un successivo evento coronarico acuto dei pazienti non diabetici con storia di pregresso infarto miocardico³⁵. Su queste basi poggiano le raccomandazioni attuali di trattare ogni diabetico come se si trattasse comunque un individuo in prevenzione secondaria³⁶. Il target principale è certamente rappresentato dall'abbassamento dei livelli di glicemia. Al-

cuni autori hanno dimostrato che bassi livelli sia di glicemia post-prandiale che di glicemia a digiuno correlano con la riduzione del rischio cardiovascolare e in particolare con il rischio di infarto³⁷⁻³⁸. Inoltre, studi effettuati su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, sembrano confermare i dati precedenti³⁹.

Il fatto che il paziente diabetico sia considerato un cardiopatico a tutti gli effetti, anche se non ha mai avuto un evento avverso, ha fatto sì che, oltre al controllo glicemico e più in generale metabolico della patologia, la strategia terapeutica nella prevenzione degli eventi ischemici comprenda prevalentemente l'uso di agenti antiplastrinici, in particolare di aspirina.

Nonostante il generale consenso circa la terapia antiaggregante nel paziente diabetico, le evidenze scientifiche che supportano la reale efficacia dell'aspirina nel prevenire le complicanze macrovascolari nel diabete sono però piuttosto scarse. Diversi studi, fra cui la metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration⁴⁰ e i risultati del Primary Prevention Project trial⁴¹, mostrano come la terapia con aspirina nei pazienti diabetici, in prevenzione primaria, determini una riduzione statisticamente non significativa degli incidenti cardiovascolari maggiori e una minore riduzione degli eventi cardiovascolari, in prevenzione secondaria, nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici, supportando l'ipotesi dell'esistenza nei pazienti diabetici di un meccanismo di aspirino-resistenza, come dimostrato da Pulcinelli⁴².



Conclusioni

La sindrome metabolica è un cluster di fattori di rischio, che concorrono in maniera più che casuale, strettamente associati al rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari e diabete franco. Infiammazione ed insulino-resistenza giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione della sindrome metabolica e il minimo comune denominatore di tutti gli effetti patogenetici sfavorevoli che vi prendono parte sembra essere il VAT. Il VAT infatti, lungi ormai dall'essere considerato un mero organo di deposito, è ampiamente riconosciuto come il più grande organo endocrino dell'organismo, in grado di produrre centinaia di sostanze bioattive, complessivamente denominate adipochine, con diversi ruoli pleiotropici. È dunque l'obesità, in particolar modo quella prevalentemente addominale, che costituisce il fattore di rischio principale per lo sviluppo di insulino-resistenza, sindrome metabolica e diabete e che merita dunque interventi drastici volti a migliorare lo stile di vita. Nonostante tutte le evidenze dell'associazione tra obesità e morbilità e mortalità cardiovascolari, resta ancora controverso il ruolo dell'obesità "pura" (ovvero non associata a comorbilità come diabete, ipertensione e dislipidemia) nell'influenzare lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi, così come è ancora largamente sconosciuto il reale "peso" dei diversi gradi di obesità nell'influenzare il rischio coronarico individuale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. Geneva: WHO, 2000
- 2) Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. Arch Intern Med 2003; 163:2146-48
- 3) Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1925-32
- 4) Smith SC J, Allen J, Blair SN et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006; 113: 2363-72
- 5) Mc Tighe K Am J Cardiol, Larson JC, Valoski A. Mortality and Cardiac and Vascular Outcome in Extremely Obese Women. JAMA 2006 Jul 5; 296(1):79-86
- 6) Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289:187-93
- 7) Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S. Association of psychosocial risk factors with the risk of acute myocardial infarction in 11119 case and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:953-62
- 8) Cuijin Zhang, Kathryn M. Rexrode, Rob M. van Dam, Tricia Y, Li and Frank B. Hu. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: Sixteen Years of Follow-Up in US Women. Circulation 2008; 117:1658-67
- 9) Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. Am J Cardiol 2003; 91:891-4
- 10) Gruberg L, Mercado N, Milo S, Boersma E, Disco C, et al. Impact of BMI on the

- outcome of patients with multivessel disease randomized to either CABG or stenting in the ARTS trial: the obesity paradox II? *Am J Cardiol* 2005; 95
- 11) *Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano M.* BMI and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164:2326-32
 - 12) *Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al.* Does body composition impact survival in patients with advanced heart failure? (abstr). *Circulation* 2007; 116:II360
 - 13) *Mokdad AH et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2001; 289:76-79
 - 14) *Seals DR, Bell C.* Chronic Sympathetic Activation. Consequence and Cause of Age-Associated Obesity? *Diabetes* 2004; 53:276-84
 - 15) *Trayhurn P, Wood IS.* Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347-55
 - 16) *Paul Poirier, Thomas D. Giles, George A. Bray et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898-918
 - 17) *Scott M, Grundy MD, H Bryan Brewer Jr, James I, Cleeman MD, Sidney C, Smith, Jr, Lenfant C, for the Conference Participants.* Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433-38
 - 18) *Harrison.* Principles of internal medicine. 16th edition
 - 19) *Wilson PW, Meigs JB.* Cardiometabolic Risk: a Framingham Perspective. *Int J Obes* 2008; 32:17-20
 - 20) *Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288:980-87
 - 21) West of Scotland Coronary Prevention Study: implications for clinical practice. The WOSCOPS Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:163-64
 - 22) *Ross R.* Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
 - 23) *Baynes JW, Thorpe SR.* Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1-9
 - 24) *Stitt AW, Bucala R, Vlassara H.* Atherogenesis and advanced glycation: promotion, progression, and prevention. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811:115-27
 - 25) *F Cosentino, Keiichi Hishikawa.* High glucose increases NOS expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96:25-8
 - 26) *Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, et al.* Tumor necrosis factor alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:1471-77
 - 27) *Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, et al.* In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F-2 alpha and platelet activation in diabetes mellitus. Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* Volume 99, (1999): 224-229
 - 28) *Kannel WB, Wilson PWF.* Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987; 258:1183-86
 - 29) *Sobel BE, Woodcock-Mitchell J.* Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with non diabetic patients. *Circulation* 1998; 97:2213-21
 - 30) *Mann JM, Davies MJ.* Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94:928-931
 - 31) *Stamler J, Vaccaro O.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb; 16(2):434-44

- 32) *Lowe LP, Liu K.* Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997 Feb; 20(2):163-9
- 33) *Fuller JH, Stevens LK.* Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001 Suppl 2:554-64
- 34) *Turner RC, Millns H.* Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ* 1998; 316:823-8
- 35) *Haffner SM, Lehto S.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23; 339(4):229-34
- 36) *American Diabetes Association.* Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1772-73
- 37) *Hanefeld M, Cagatay M.* Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25:10-16
- 38) *Turner RC, Cull CA.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281:2005-12
- 39) *Nathan DM, Cleary PA.* The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53
- 40) *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patient. *BMJ* 2002; 324:71-86
- 41) *Sacco M, Pellegrini F.* PPP Collaborative group: Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: result of PPP trial. *Diabetes Care* 2003; 26:3264-72
- 42) *Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Trifirò E, Mattiello T, Pitocco D, Liuzzo G, Ghirlanda G, Crea F.* COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009 May; 30(10):1279-86