

Il fenomeno “obesity paradox” nei pazienti con coronaropatia o scompenso cardiaco

Stefano De Servi¹, Giuseppe Mariani¹, Aldo Pietro Maggioni²

¹Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedale Civile, Legnano (MI), ²Centro Studi ANMCO, Firenze

Key words:
Acute coronary syndromes;
Body mass index;
Heart failure; Obesity;
Revascularization procedures.

Several studies have shown an inverse relationship between obesity and mortality of patients who survived an acute myocardial infarction or a revascularization procedure, the so-called “obesity paradox”. These findings should be considered very cautiously due to several confounding factors, not adequately taken into account by the adjustment models.

Similar evidences and considerations have been drawn by studies conducted in patients with acute or chronic heart failure. In these clinical conditions, prospective studies to assess the role of intentional weight loss should be specifically designed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 60S-66S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
maggioni@anmco.it

Gli studi sulla relazione tra obesità e mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica hanno fornito risultati contraddittori sia nei pazienti con coronaropatia stabile che nei pazienti valutati per sindrome coronarica acuta (SCA)¹⁻⁴ o dopo una rivascolarizzazione miocardica. I dati delle diverse casistiche sono riassunti nella Tabella 1⁵⁻¹⁴ e di seguito analizzati in dettaglio.

“Obesity paradox” nei pazienti con coronaropatia

“Obesity paradox” nelle sindromi coronariche acute

Nell’ambito delle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE), il gruppo di Cleveland, nei pazienti arruolati nello studio TARGET suddivisi in base all’indice di massa corporea (BMI), e con valori maggiori o minori di 32 kg/m², ha osservato una significativa minore incidenza di complicanze emorragiche a 30 giorni ed una significativa maggiore incidenza di rivascolarizzazioni del vaso trattato a 6 mesi di follow-up nei pazienti con BMI >32 kg/m², specialmente se più giovani di 65 anni, senza alcuna significativa differenza di mortalità o infarto miocardico non fatale⁵. Dal registro CRUSADE⁶, dove sono stati raccolti nell’arco di 3 anni circa 81 000 pazienti consecutivi con SCA-NSTE, emerge un andamento bimodale dell’incidenza di eventi avversi intraospedalieri (mortalità e infarto non fatale), che è risultata più alta

in modo statisticamente significativo tra i pazienti agli estremi delle classi di peso corporeo, vale a dire tra i molto magri e i molto obesi, ma, correggendo per le variabili confondenti, la differenza rimaneva significativa solo per i pazienti sottopeso. La minore mortalità osservata tra gli obesi o quelli solo in sovrappeso era attribuita al fatto, già osservato in molte altre casistiche, che questo gruppo di pazienti era significativamente più giovane, era sottoposto più frequentemente ad angioplastica coronarica e ad un trattamento polifarmacologico più aggressivo. Invece Buettner et al.⁷, su circa 1700 pazienti consecutivi ricoverati per SCA-NSTE, suddivisi in gruppi secondo la classificazione proposta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità per il BMI e seguiti in modo prospettico sino ad una mediana di 17 mesi (range 6-31 mesi), hanno osservato una mortalità significativamente più bassa (3.6%) nei pazienti obesi e molto obesi rispetto a quelli con BMI normale (9.9%); ancora una volta tuttavia i pazienti obesi erano più giovani, con più comorbidità e più aggressivamente trattati rispetto agli altri.

Riferendoci invece alle SCA con sopraslivellamento del tratto ST, i ricercatori del trial della serie PAMI, hanno riesaminato il loro database di 2325 pazienti sottoposti ad angioplastica primaria, con o senza stent, con lo scopo di determinare gli effetti del BMI sull’incidenza di eventi cardiovascolari a 1, 6 e 12 mesi dopo la procedura⁸. I pazienti obesi o sovrappeso (BMI ≥30 kg/m²) rappresentavano circa il 70% della

Tabella 1. Caratteristiche riassuntive degli studi riportati nei pazienti con coronaropatia.

Studio	Casistica	N. pazienti	Gruppi BMI*	Follow-up	Endpoint	Risultati
TARGET ⁵	PCI in UA/NSTEMI	4809	<32 o >32 kg/m ²	30 giorni; 6 mesi	M+IMA+TVR	Endpoint a 30 giorni p = NS TVR a 6 mesi: gruppo 1 8.4%, gruppo 2 11.3%, p = 0.007
CRUSADE ⁶	Registro UA/NSTEMI	80 845	OMS	in-H	M+IMA	M gruppo 1 OR 1.2 (IC 95% 1.0-1.4); M gruppo 3 OR 0.89 (IC 95% 0.82-0.96); M gruppo 6 OR 1.04 (IC 95% 0.9-1.3)
Buettner et al. ⁷	PCI in UA/NSTEMI	1676	Gruppi 1-2-3	17 mesi (range 6-31)	M totale	Gruppo 1 9.9%; gruppo 2 7.7%; gruppo 3 3.6%, p = 0.012
PAMI ⁸	PCI primaria	2325	Gruppi 1-2-3	in-H; 12 mesi	M+IMA+TVR	M in-H gruppi 2-3 < gruppo 1, p = 0.0065 M 12 mesi gruppi 2-3 < gruppo 1, p = 0.005 (solo nei maschi)
CADILLAC ⁹	PCI primaria	2082	Gruppi 1-2-3	in-H; 12 mesi	M+IMA+TVR+I	M in-H gruppo 3 < gruppo 1-2, p = 0.003 M 12 mesi gruppi 2-3 < gruppo 1, p = 0.0001 (solo nei maschi) Restenosi angio gruppo 1 < gruppo 2-3, p = 0.002
BARI ¹⁰	PTCA vs BPAC	2108 1526	OMS modificata	in-H; 5 anni	M (tot, card)	M totale 5 anni RR 0.66 (IC 95% 0.46-0.95), p = 0.02 [§] M cardiaca 5 anni RR 4.85 (IC 95% 1.37-17.2), p <0.001 ^{§§}
ARTS ¹¹	Stent vs BPAC	600 605	Gruppi 1-2-3	3 anni	M, IMA, re-rivasc	Gruppo 1 30.4%; gruppo 2 37%; gruppo 3 32%, p = NS Gruppo 1 24%; gruppo 2 16%; gruppo 3 11%, p = 0.008
Washington Registry ¹²	PCI 1994-1999	9633	Gruppi 1-2-3	1 anno	M, IMA, re-rivasc	M totale gruppo 1 10.6%; gruppo 2 5.7%; gruppo 3 4.9%, p <0.0001 M cardiaca gruppo 1 4.8%; gruppo 2 3.3%; gruppo 3 2.5%, p <0.0001
New York State Registry ¹³	PCI 1994-1997	95 435	OMS	in-H	M	Gruppi 1-6 3.8%, 1.1%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 1.4%, p <0.001
Mayo Clinic Registry ¹⁴	PCI 1996-2000	6032	OMS modificata	in-H; 2 anni	M, IMA, re-rivasc	Endpoint composito in-H 7%, 6%, 4%, 5%, p = 0.02 M a 2 anni sottopeso > tutti gli altri p <0.001

BMI = indice di massa corporea; BPAC = bypass aortocoronarico; I = ictus; IC = intervallo di confidenza; IMA = infarto miocardico acuto; in-H = intraospedaliero; M = mortalità; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; OR = odds ratio; PCI = intervento coronarico percutaneo; PTCA = angioplastica coronarica; re-rivasc = seconda rivascularizzazione (PTCA o BPAC); RR = rischio relativo; TVR = rivascularizzazione del vaso target; UA = angina instabile. * gruppo 1 normale BMI <25 kg/m²; gruppo 2 sovrappeso BMI 25-29.9 kg/m²; gruppo 3 obesi BMI ≥30 kg/m²; gruppo 4 obeso I BMI 30-34.9 kg/m²; gruppo 5 obeso II BMI 35-39.9 kg/m²; gruppo 6 obeso III BMI ≥40 kg/m². OMS modificata = 5 gruppi: basso BMI <20 kg/m²; normale BMI 20-24.9 kg/m²; sovrappeso BMI 25-29.9 kg/m²; obeso I BMI 30-34.9 kg/m²; obeso II BMI 35-39.9 kg/m²; obeso III BMI ≥40 kg/m². §, solo sovrappeso vs normale; M cardiaca a 5 anni p = NS; §§ tutti gli obesi vs normale; M totale p = NS.

casistica ed erano significativamente più giovani ma più spesso diabetici, ipertesi e dislipidemici rispetto ai pazienti degli altri due gruppi che avevano un valore di BMI rispettivamente tra 25-29.9 o ≤ 25 kg/m². Nonostante il profilo clinico di base peggiore, a parte l'età, i pazienti obesi e sovrappeso avevano una più bassa incidenza di morte (1.4 vs 3.0% e 4.4% degli altri due gruppi rispettivamente) di complicanze emorragiche intraospedaliere ed una migliore sopravvivenza a 12 mesi, soprattutto nei soggetti maschi. Anche Nikolsky et al.⁹, analizzando la casistica arruolata nel trial CADILLAC, suddivisa negli stessi tre sottogruppi di peso dello studio PAMI, avevano osservato che i pazienti obesi sottoposti ad angioplastica primaria erano più giovani ed avevano una prognosi ad 1 anno migliore dei non obesi (1.8 vs 7.5%).

“Obesity paradox” nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica

Le prime osservazioni si riferiscono a pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con palloncino (PTCA) nella casistica dello studio BARI (che ha confrontato negli anni '80 l'efficacia di questa procedura di rivascolarizzazione nei confronti del bypass aortocoronarico). Ne è emerso un impatto differenziato del peso corporeo sugli eventi a breve e lungo termine dopo rivascolarizzazione miocardica¹⁰. Nei 2108 pazienti complessivamente sottoposti a PTCA nello studio BARI (919 randomizzati e 1189 del registro) si è osservato che ogni unità di aumento di BMI era associata ad una riduzione del 5.5% del rischio di eventi maggiori intraospedalieri, mentre nessuna relazione si osservava al follow-up a 5 anni. Nei pazienti invece del braccio chirurgico (901 randomizzati e 625 del registro) ogni unità di aumento di BMI era associata ad un incremento dell'11% del rischio corretto di morte a 5 anni, mentre nessuna relazione si osservava nel decorso intraospedaliero.

Al contrario, i pazienti obesi (BMI ≥ 30 kg/m²) e sovrappeso (BMI 25-30 kg/m²) con patologia multivasale sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica nello studio ARTS (che ha confrontato negli anni '90 l'efficacia della PTCA con impianto di stent nei confronti dell'intervento di bypass aortocoronarico), avevano un decorso clinico a 3 anni significativamente migliore, sia rispetto ai pazienti di peso normale (BMI ≤ 25 kg/m²), che rispetto ai pari peso sottoposti ad impianto di stent, mentre nessuna differenza nell'incidenza di eventi si osservava tra i tre gruppi di peso corporeo nel braccio di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione mediante angioplastica e impianto di stent¹¹.

Inoltre, Rana et al.¹⁵, analizzando i dati di sei studi clinici randomizzati per complessivi 6186 pazienti trattati con impianto di stent, hanno osservato che i pazienti obesi di classe II/III secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità avevano un rischio corretto di restenosi ad 1 anno significativamente più alto rispetto alle altre classi di peso corporeo (odds ratio 1.33, intervallo di confidenza [IC] 95%

1.00-1.78). In un'analisi ristretta ai pazienti senza diabete e ipertensione, i grandi obesi (classe II/III) avevano un rischio ancora più alto di ripetere ad 1 anno la rivascolarizzazione del vaso trattato (odds ratio 2.14, IC 95% 1.21-3.77).

Un'ampia casistica di pazienti in cui sia stato impiantato uno stent ed in cui si sia analizzato l'impatto del BMI sul decorso clinico intraospedaliero ad 1 anno di follow-up è quella del Washington Medical Center, raccolta tra il 1994 e il 1999¹². Contrariamente all'ipotesi di lavoro, gli autori hanno osservato che i pazienti di peso normale (BMI < 24.9 kg/m²), sia maschi che femmine, fumatori o non fumatori, avevano una mortalità totale e cardiovascolare più alta in confronto a quelli sovrappeso (BMI 25-30 kg/m²) ed obesi (BMI > 30 kg/m²), nonostante questi due ultimi gruppi avessero un profilo clinico di base peggiore. In realtà, osservando le curve di mortalità in rapporto al peso corporeo, si rileva che la mortalità cardiaca, complessivamente molto bassa, si impenna nei pazienti con BMI ≤ 20 kg/m². A conclusioni simili sono giunti Powell et al.¹⁴ sui 6032 pazienti consecutivi che tra il 1996 e il 2000 sono stati sottoposti a rivascolarizzazione percutanea alla Mayo Clinic. Il rischio di morte a lungo termine (mediana 2.1 anni), in rapporto al BMI, ha un andamento ad “U” con un rischio significativamente più alto nei pazienti con BMI ≤ 20 kg/m² e in quelli con BMI ≥ 35 kg/m², mentre i pazienti obesi (BMI 25-35 kg/m²) avevano un rischio di morte simile o tendenzialmente più basso a quelli di peso normale. Anche in questa casistica, come in quella del Washington Medical Center, i pazienti magri avevano una significativa maggiore incidenza di complicanze emorragiche locali con necessità di trasfusioni. Infine, lo stesso andamento ad “U” si osserva nella più ampia casistica riportata di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, raccolta nel registro dello Stato di New York tra il 1994 e il 1997 e comprendente oltre 95 000 pazienti¹³. La mortalità corretta intraospedaliera dopo angioplastica coronarica era significativamente più alta nei pazienti magri (BMI < 18.5 kg/m²) ed in quelli molto grassi (BMI > 40 kg/m²) rispetto al gruppo di peso normale (BMI 18.5-24.9 kg/m²). Il peso corporeo non sembra invece svolgere alcun ruolo in termini di probabilità di restenosi in pazienti dopo angioplastica coronarica con utilizzo di stent a rilascio di farmaci¹⁶.

Anche da una recente revisione sistematica molto ampia di studi di coorte (più di 250 000 pazienti con un follow-up medio di 3.8 anni) emerge un andamento ad “U” delle curve di mortalità totale e cardiovascolare in rapporto alle cinque classi di peso corporeo in cui erano stati suddivisi i pazienti con coronaropatia nota, definita come storia di angioplastica percutanea, rivascolarizzazione chirurgica o infarto miocardico¹⁷. Rispetto ai soggetti di riferimento di peso normale (BMI 20-24.9 kg/m²), i pazienti magri (BMI < 20 kg/m²) avevano un rischio relativo aumentato per entrambi gli endpoint di mortalità totale e di mortalità cardiovascolare, mentre i soggetti molto grassi (BMI ≥ 35 kg/m²) avevano un ri-

schio relativo aumentato solo per mortalità cardiovascolare (1.88, IC 95% 1.05-3.34). Se i pazienti obesi (BMI 30-34.9 kg/m²) mostravano un rischio non significativamente diverso da quelli di peso normale, i soggetti in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) invece sono risultati avere il più basso livello di rischio relativo per mortalità totale e cardiovascolare.

Considerazioni conclusive

Al termine di questa analisi della letteratura si può concludere che il “paradosso dell’obesità”, secondo il quale esiste una correlazione inversa tra obesità e mortalità dopo infarto miocardico o dopo procedure di rivascularizzazione, deve essere considerato con molta cautela e spirito critico. Almeno due dati emergono chiaramente ad indebolire la teoria suddetta:

- l’età media è nella quasi totalità dei casi riportati significativamente più bassa nei pazienti obesi rispetto ai non obesi al momento della procedura di rivascularizzazione e rappresenta perciò di per sé un indice prognosticamente favorevole;
- la relazione tra obesità ed incidenza di eventi cardiovascolari al follow-up è stata indagata esclusivamente in analisi *post hoc* di studi disegnati per altri scopi.

Oltre che alla più giovane età, è stato ipotizzato che la migliore prognosi dei pazienti obesi sia semplicemente correlata all’anatomia più favorevole, sia per un diametro maggiore delle arterie coronarie, che equivale a maggiore successo procedurale e a minore restenosi a distanza, a parità di perdita tardiva, ed una minore estensione della coronaropatia^{18,19}. Infine, l’apparente beneficio dell’obesità potrebbe essere dovuto alla terapia medica più aggressiva cui sono sottoposti tali pazienti dopo la procedura per la semplice ragione che, a differenza dei soggetti magri, tra loro è più frequente riscontrare altri fattori di rischio modificabili per cui sono più esposti alle raccomandazioni reiterate di cambiare lo stile di vita e nello stesso tempo sono più frequentemente trattati con statine, inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina e betabloccanti rispetto ai non obesi. L’importanza della terapia nel condizionare il decorso clinico, a prescindere dal peso corporeo, è ulteriormente sottolineata dall’osservazione che i pazienti obesi trattati con betabloccante nello studio 4S non presentano alcuna correlazione fra peso e rischio di mortalità, a differenza di quelli non trattati con betabloccanti per i quali si osservava l’“obesity paradox”²⁰.

Oltre a questi fattori confondenti (età, anatomia coronarica, terapia) non adeguatamente presi in considerazione nell’analisi statistica, la valutazione complessiva degli studi sul paradosso dell’obesità, risente anche di sostanziali problematiche metodologiche. In tutti gli studi l’outcome è sempre correlato al BMI che esprime genericamente il peso rapportato all’unità di superficie, ma non dà alcuna informazione, né sulla distribuzione del grasso, né tanto meno sulla frazione di massa magra, parametro specialmente importante nei pazienti sovrappeso o lievemente obesi. Piccoli studi epidemiolo-

gici, attraverso sofisticate e costose tecniche di mappatura del grasso corporeo (tomografia computerizzata, risonanza magnetica nucleare), ma anche studi di popolazione su larga scala, hanno documentato una significativa migliore correlazione rispetto al BMI dell’obesità centrale, espressa come circonferenza alla cintola o meglio come rapporto tra essa e la circonferenza alle anche, da un lato con lo sviluppo di diabete e malattia aterosclerotica cardiovascolare²¹, dall’altro con il rischio di morte e infarto miocardico²².

Vi è da considerare inoltre che il periodo di osservazione dopo la procedura di rivascularizzazione riportato nei vari studi è molto più corto di quello degli studi prospettici di popolazione per cui è possibile che l’iniziale effetto favorevole dell’obesità, verosimilmente mediato da eventuali variabili confondenti, non si osserverebbe più se il follow-up si prolungasse per alcuni anni. Infatti, nell’unico studio in cui il follow-up è prolungato a 5 anni, non solo non si osservano differenze significative tra obesi e non obesi sottoposti ad angioplastica, ma l’obesità è associata ad un significativo peggior decorso dopo rivascularizzazione chirurgica¹⁰. Si deve infine osservare che nel valutare l’associazione obesità-outcome, in tutti gli studi è stato preso in considerazione il singolo valore basale di BMI, assumendo che i pazienti avrebbero continuato a mantenere lo stesso peso per tutta la durata del follow-up. In realtà gli studi con dati sulle variazioni di peso hanno riportato significative riduzioni di eventi nei pazienti che perdevano peso durante il periodo di osservazione²³.

“Obesity paradox” nei pazienti con scompenso cardiaco

Mentre si sta ottenendo un migliore controllo dei fattori di rischio tradizionali, quali l’ipertensione arteriosa e la dislipidemia, grazie ad una maggiore percezione del problema da parte dei cittadini e all’efficacia dei trattamenti farmacologici oggi disponibili, l’obesità sta raggiungendo proporzioni epidemiche nella popolazione non solo occidentale, con la probabilità di diventare una delle cause di morte evitabile più frequente²⁴.

Ci sono evidenze convincenti che l’obesità non solo è associata a un maggior rischio di mortalità, ma può direttamente produrre effetti sfavorevoli sulla funzione cardiaca così da favorire lo sviluppo di scompenso cardiaco^{24,25}. Una conferma epidemiologica di questa associazione viene dall’analisi dei dati di Framingham: obesità e sovrappeso sono predittori indipendenti di scompenso cardiaco²⁶.

In questo coerente contesto di chiara associazione fra peso corporeo aumentato, mortalità totale e cardiovascolare e sviluppo di scompenso cardiaco, emergono una serie di studi che tendono a dimostrare un’associazione inversa fra rischio di eventi cardiovascolari e peso corporeo, nell’ambito di pazienti che già presentano una situazione clinicamente conclamata di scompenso cardiaco.

Le evidenze sull'“obesity paradox” nello scompenso cardiaco

Negli ultimi 10 anni si sono susseguite numerose pubblicazioni nelle quali viene identificata un'associazione fra basso peso corporeo e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco, anche quando i pazienti con cachessia vengono esclusi dalle analisi. La Tabella 2²⁷⁻³⁵ riassume i principali risultati di questi studi.

L'eterogeneità fra questi studi è notevole, sia per quanto riguarda la numerosità di pazienti (da circa 200 a oltre 7500), sia la durata di follow-up (da 1 anno a oltre 6 anni), sia il tipo di endpoint considerato (mortalità totale o cardiovascolare), sia la fonte dei dati (da studi osservazionali monocentrici, a registri multicentrici, a trial clinici nordamericani o multinazionali), sia le metodologie statistiche utilizzate (analisi multivariate più o meno complete per quanto riguarda gli aggiustamenti per le possibili variabili di confondimento).

Le notevoli differenze fra gli studi riportati in Tabella 2 non oscurano il messaggio principale, sostanzialmente comune a tutti gli studi: il sovrappeso e l'obesità sono considerabili fattori protettivi nei soggetti con scompenso cardiaco conclamato, mentre il sottopeso si associa a un maggior rischio di mortalità, sia totale che cardiovascolare.

E questo è vero anche in quegli studi in cui è stato possibile tenere conto non solo di fattori di confondimento clinici, ma anche biumorali (proteina C-reattiva, peptide natriuretico cerebrale), come è stato, per esempio, possibile fare nell'analisi del database dello studio Val-HeFT³⁵. Questo lavoro ha infatti dimostrato che i valori di BMI sono un forte predittore di mortalità totale e di quella dovuta a scompenso cardiaco in una popolazione di oltre 5000 pazienti con scompenso cronico stabile trattati al meglio dei trattamenti raccomandati all'inizio degli anni 2000. Ancora più rilevante è che gli effetti del BMI sulla prognosi non sono correlati a una situazione di scompenso più grave, valutata tenendo conto della

classe NYHA e della funzione ventricolare sinistra, ma anche di altri potenti fattori prognostici, quali il profilo neuroormonale³⁶, l'anemia³⁷ e lo stato infiammatorio³⁸.

Queste considerazioni consentono per lo meno di limitare il peso delle critiche che generalmente vengono evocate dalla lettura di questi studi: il basso peso corporeo non è un indicatore indipendente di mortalità, ma riflette semplicemente la gravità della malattia, non adeguatamente tenuta in conto dai modelli statistici di analisi multivariata.

Rimane del tutto aperto invece il problema di una possibile curva di sopravvivenza a “U”, nella quale i soggetti fortemente obesi (ad esempio BMI >35 kg/m²) riprenderebbero ad avere un maggior rischio di mortalità anche se scompensati. La percentuale di questi soggetti negli studi citati è troppo bassa per consentire conclusioni epidemiologiche affidabili.

Meccanismi potenzialmente determinanti l'“obesity paradox” nello scompenso cardiaco

Anche a fronte di tutte le evidenze descritte, non è facile spiegare l'effetto protettivo di un elevato BMI nei soggetti con scompenso cronico. I meccanismi sottostanti questa associazione potrebbero essere correlati a una maggiore disponibilità di substrati energetici nei soggetti con maggiore peso corporeo. Questo potrebbe essere un vantaggio nei soggetti scompensati, che presentano un metabolismo caratterizzato prevalentemente dalla componente catabolica^{39,40}; in questo senso la componente di tessuto adiposo stesso può essere protettiva nei pazienti con scompenso⁴¹. Un altro possibile meccanismo può consistere nella relazione fra basso peso corporeo ed elevati livelli di fattore di necrosi tumorale e altre citochine, e a un aumentato bilancio cortisolo/diidroepiandrosterone³¹. Anche il sistema dei peptidi natriuretici sembra essere correlato all'obesità, essendo i loro livelli circolanti più bassi nei soggetti ad elevato peso corporeo, indipendentemente dalla gravità dello scompenso²⁵.

Tabella 2. Caratteristiche riassuntive degli studi riportati nei pazienti con scompenso cardiaco.

Autore	Anno	Endpoint primario	Follow-up (anni)	Risultato principale
Mosterd et al. ²⁷	2001	Mortalità totale	6.1	Un basso BMI è associato a una ridotta sopravvivenza
Horwich et al. ²⁸	2001	Mortalità totale	5	I pazienti obesi hanno una migliore sopravvivenza a 1 e 2 anni, ma non a 5 anni
Lissin et al. ²⁹	2002	Mortalità totale	6	BMI è inversamente correlato all'outcome
Davos et al. ³⁰	2003	Mortalità totale	1	BMI è inversamente correlato all'outcome
Lavie et al. ³¹	2003	Mortalità CV o trapianto urgente	2	La percentuale di grasso corporeo è un predittore indipendente di outcome; i quintili di BMI non sono significativamente associati alla prognosi
Curtis et al. ³²	2005	Mortalità totale	3.5	La sopravvivenza è migliore nei soggetti sovrappeso od obesi
Gustafsson et al. ³³	2005	Mortalità totale	6.5	I pazienti obesi hanno una peggior prognosi nei casi con FE depressa, mentre hanno una migliore sopravvivenza nei casi con FE conservata
Bozkurt e Deswal ³⁴	2005	Mortalità totale	3.5	La sopravvivenza è migliore nei soggetti sovrappeso od obesi
Cicoira et al. ³⁵	2007	Mortalità totale	2.4	Un elevato BMI è associato a una minore mortalità

BMI = indice di massa corporea; CV = cardiovascolare; FE = frazione di eiezione.

Considerazioni conclusive

Non solo studi specifici come quelli precedentemente citati, ma anche revisioni sull'argomento⁴²⁻⁴⁵, concludono per un possibile ruolo protettivo dell'elevato peso corporeo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, pur lasciando aperta la possibilità che si tratti di una "falsa" associazione, non adeguatamente corretta delle metodologie statistiche di aggiustamento.

Nel loro complesso, tutte queste evidenze aprono nuove prospettive di comprensione della progressione dello scompenso cardiaco. Un peso corporeo eccessivo è un forte fattore di rischio nella popolazione generale, essendo associato ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità totale, e quindi va sottolineata la necessità di affrontare appropriatamente questa epidemia sanitaria in termini di prevenzione generale. Ciò nonostante è importante fare una distinzione fra il ruolo di un BMI elevato come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e la sua associazione con la sopravvivenza nei casi di scompenso cardiaco cronico conclamato. La pratica clinica dovrebbe essere il più possibile basata sull'evidenza; quindi, se ci sono sufficienti evidenze per incoraggiare la perdita di peso nei soggetti in sovrappeso o obesi nella popolazione generale, non c'è la stessa evidenza per consigliare strategie simili nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Non sono disponibili infatti studi che dimostrino che una riduzione del peso corporeo nei soggetti con scompenso cardiaco conclamato è efficace in termini di un miglioramento della prognosi. Non è inoltre chiaro quale sia il BMI ideale per questo tipo di pazienti. Studi prospettici per valutare il ruolo di una perdita volontaria di peso nei soggetti con scompenso cardiaco sono quindi necessari.

Riassunto

Numerosi studi hanno suggerito una relazione inversa fra obesità e sopravvivenza dei pazienti reduci da infarto miocardico o da una procedura di rivascularizzazione, il cosiddetto "obesity paradox". Le conclusioni di questi studi dovrebbero essere considerate con grande cautela per una serie di intrinseche debolezze metodologiche, caratterizzate soprattutto da aggiustamenti statistici non sempre adeguati.

Evidenze analoghe, e simili considerazioni interpretative, sono state avanzate da studi condotti in pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico. In queste ultime condizioni cliniche, il ruolo della perdita intenzionale di peso corporeo dovrebbe diventare l'oggetto di studi clinici disegnati specificamente.

Parole chiave: Indice di massa corporea; Obesità; Procedure di rivascularizzazione; Scompenso cardiaco; Sindromi coronariche acute.

Bibliografia

1. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 467-72.
2. Lopez-Jimenez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA,

- Meverden SA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest* 2004; 125: 1205-12.
3. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Graziano JM. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2326-32.
4. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149: 54-60.
5. Martin JL, Jia G, Martin SS, et al. The relationship of obesity to ischemic outcomes following coronary stent placement in contemporary practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 563-70.
6. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 140-8.
7. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1694-701.
8. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 906-10.
9. Nikolsky E, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 168-75.
10. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE, for the BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization. Insights from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 834-40.
11. Gruberg L, Mercado N, Milo S, et al, for the Arterial Revascularization Therapies Study Investigators. Impact of body mass index on the outcome of patients with multivessel disease randomized to either coronary artery bypass grafting or stenting in the ARTS trial: the obesity paradox II? *Am J Cardiol* 2005; 95: 439-44.
12. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-84.
13. Minutello RM, Chou ET, Hong MK, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1229-32.
14. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 472-6.
15. Rana JS, Mittleman MA, Ho KK, Cutlip DE. Obesity and clinical restenosis after coronary stent placement. *Am Heart J* 2005; 150: 821-6.
16. Nikolsky E, Kosinski E, Mishkel GJ, et al. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 709-15.
17. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-78.
18. Schunkert MD, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 40-8.

19. Rubinshtein R, Halon DA, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1277-80.
20. Kennedy LM, Anker SD, Kjekshus J, Cook TJ, Willenheimer R. Impact of neurohormonal blockade on association between body mass index and mortality. *Int J Cardiol* 2007; 119: 33-40.
21. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajsborg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1135-E1143.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
23. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M, et al. Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 372-9.
24. Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 677-9.
25. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590-5.
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
27. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.
28. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789-95.
29. Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacommini J. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 206-15.
30. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003; 9: 29-35.
31. 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.
32. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 55-61.
33. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, et al, for the DIAMOND Study Group. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; 26: 58-64.
34. Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J* 2005; 150: 1233-9.
35. Ciccoira M, Maggioni AP, Latini R, et al, for the Val-HeFT Investigators. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 397-402.
36. Latini R, Masson S, Anand I, et al, for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
37. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* 2005; 11: 91-8.
38. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-7.
39. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
40. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1218-23.
41. Ciccoira M, Jankowska E, Doehner W, et al. Body composition and survival in 511 chronic heart failure patients [abstract]. *Eur Heart J* 2004; 25: 365.
42. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
43. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-44.
44. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J* 2005; 26: 5-7.
45. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol* 2006; 98: 944-8.