

Rischio cardiovascolare nell'obesità

Giovanni De Pergola

Dipartimento delle Emergenze e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Università di Bari

Introduzione

Il progressivo incremento della prevalenza dell'obesità in tutto il globo, sia in età pediatrica sia negli adulti, ha indotto il mondo scientifico a considerarla una patologia epidemica (1-4). L'obesità si associa a una riduzione media dell'aspettativa di vita di circa 6-7 anni (5) e tale fenomeno è in parte dovuto alla maggiore prevalenza delle malattie cardiovascolari (4-7). In particolare, il *Framingham Heart Study* ha dimostrato che l'obesità insorta in giovane età induce una riduzione del numero degli anni vissuti in assenza di malattie cardiovascolari e un aumento di quelli vissuti in presenza di tali patologie (8).

Numerosi studi, e in particolare quelli longitudinali di oltre 20 anni (come il *Framingham Heart Study*, il *Manitoba Study* e l'*Harvard School of Public Health Nurses Study*), hanno documentato un'associazione indipendente tra obesità e cardiopatia ischemica (angina e infarto del miocardio) (6, 7, 9-13). Inoltre, è stato chiaramente dimostrato che l'obesità favorisce lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale, l'ictus e la morte improvvisa (6, 7, 9). Ancora, l'incremento ponderale per se induce un aumento del rischio di malattie cardiovascolari indipendentemente dai valori assoluti del *body mass index* (BMI) (14).

Lo studio prospettico di Framingham ha osservato che l'incidenza di scompenso cardiaco aumenta in maniera progressiva con l'incremento del BMI, con un rischio doppio nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso (9, 13). Lo scompenso è favorito dal fatto che il sovrappeso e l'obesità inducono ipertrofia e dilatazione del ventricolo sinistro, che sono i precursori dello scompenso stesso (15). Lo studio di Framingham ha anche dimostrato che l'11% dei casi di scompenso cardiaco nell'uomo e il 14% dei casi di scompenso car-

diaco nella donna sono imputabili alla sola obesità, indipendentemente dalla presenza di altri classici fattori di rischio cardiovascolare (9, 13) quali ipertensione, ipercolesterolemia e diabete che sono a loro volta favoriti dall'obesità (16). Risultati simili sono stati riportati dal *Uppsala Longitudinal Study* (17), condotto in maschi adulti, che ha dimostrato che sia l'aumento del BMI sia quello della circonferenza addominale (*waist*) - che è direttamente correlata alla quantità di grasso viscerale - sono associati a un maggiore rischio di scompenso cardiaco, indipendentemente da diabete, pregresso infarto, ipertrofia del ventricolo sinistro, fumo e colesterolo. Questo studio ha però suggerito che l'insulino-resistenza può mediare gli effetti dell'obesità sullo scompenso cardiaco (17).

Per quanto attiene al rischio di ictus, numerosi studi prospettici a lungo termine hanno dimostrato un'associazione tra l'aumento del BMI e il rischio complessivo di ictus o di ictus ischemico (7, 18). L'effetto è attenuato, ma rimane significativo, dopo aggiustamento per fattori di rischio quali ipertensione, colesterolo e intolleranza al glucosio (7). La relazione dell'obesità con l'ictus emorragico è meno chiara di quella con l'ictus ischemico ma uno studio coreano, condotto in un elevato numero di uomini, ha dimostrato una relazione lineare tra BMI e ictus ischemico e una relazione a forma di J tra BMI e ictus emorragico (7). Il *Physician's Health Study*, studio prospettico condotto in 21.414 uomini, ha dimostrato che, rispetto ai soggetti normopeso, i pazienti in sovrappeso hanno un rischio relativo di ictus totale di 1,32, di ictus ischemico di 1,35 e di ictus emorragico di 1,25, mentre i pazienti obesi hanno un rischio relativo di ictus totale di 1,91, di ictus ischemico di 1,87 e di ictus emorragico di 1,92, dopo aggiustamento per numerosi fattori di rischio (18). L'incremento di 1 unità del BMI induce un incremento

del 4% del rischio di ictus ischemico e del 6% dell'ictus emorragico. D'altra parte, lo stesso studio ha dimostrato che la severità clinica dell'ictus non è associata con il BMI (18).

È ancora controverso se l'eccesso ponderale abbia un impatto aggiuntivo sull'*outcome* cardiovascolare, indipendentemente dalla forte associazione dell'obesità con ben noti fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione e le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico (19).

Lo studio CHA (*Chicago Heart Association Detection Project Industry*), caratterizzato da un follow-up più lungo rispetto alla media degli altri studi, ha dimostrato che i soggetti che in giovane età erano obesi hanno un maggiore rischio di ospedalizzazione e di mortalità per malattie cardiovascolari dopo i 65 anni rispetto ai soggetti che in giovane età erano normopeso, pur a parità di fattori di rischio aggiuntivi (ipertensione, diabete mellito e ipercolesterolemia) (20).

Non tutti gli studi epidemiologici dimostrano un effetto sfavorevole dell'obesità sul rischio cardiovascolare e ciò verosimilmente dipende da due fattori:

- 1) se i pazienti obesi iniziano a seguire un modello di dieta salutare, questo può limitare significativamente gli effetti negativi dell'obesità sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari;
- 2) il fumo è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente ed è responsabile della riduzione del BMI sebbene, a parità di BMI, si associ anche a una maggiore circonferenza addominale.

Inoltre, una recente review sistematica degli studi di coorte ha dimostrato un paradossale effetto protettivo dell'obesità sul rischio cardiovascolare, dopo aver escluso dalla casistica i grandi obesi (21). Gli autori di tale studio hanno suggerito che il BMI non rappresenta un buon parametro per definire l'effetto sfavorevole dell'adiposità (21) e, in accordo con tale suggestione, vi sono studi che hanno dimostrato che l'accumulo di grasso in sede centrale, e non il BMI, è associato a un aumento del rischio cardiovascolare (22, 23). L'INTERHEART, uno studio caso-controllo che ha esaminato 29.972 pazienti afferenti a 52 nazioni, ha dimostrato una debole relazione tra BMI e infarto del miocardio, mentre il *waist* e il rapporto vita-fianchi (WHR) sono risultati fattori di rischio altamente significativi per l'infarto del miocardio (24). L'accumulo di tessuto adiposo in sede centrale può spiegare il marcato aumento del rischio di cardiopatia ischemica dopo la menopausa. Alcuni studi, il *Trandolapril Cardiac Evaluation*

(TRACE) in particolare, hanno evidenziato che la distribuzione addominale del grasso corporeo induce un aumento del 23% della mortalità cardiovascolare nei pazienti obesi, anche indipendentemente dall'ipertensione e dal diabete mellito (25). Infine, studi condotti su cadaveri giovani hanno dimostrato che l'estensione delle lesioni nelle coronarie (*fatty streaks*, placche fibrose e placche con calcificazione e ulcerazione) correla direttamente con il grasso accumulato in sede centrale (26).

Effetti cardiovascolari dell'espansione del tessuto adiposo

Un esteso network di capillari circonda il tessuto adiposo, dove il flusso sanguigno è di 2-3 mL/min per 100 grammi di tessuto. Mentre il flusso può raggiungere i 20 mL/min nel tessuto adiposo, questo è significativamente maggiore nel muscolo, raggiungendo i 50-75 mL/min. D'altra parte, sia il flusso sanguigno basale sia quello dopo pasto, sono ridotti nel tessuto adiposo dei pazienti obesi (27). Pertanto, l'aumento del volume plasmatico e del flusso sanguigno che si verifica nell'obesità è dovuto all'aumento della massa magra e del muscolo scheletrico in particolare, e non all'espansione del tessuto adiposo. L'aumento del volume plasmatico è a sua volta responsabile dell'incremento della gettata e della portata cardiaca e, a più lungo termine, dell'aumento della massa del ventricolo sinistro (28). D'altra parte, l'aumento dell'output cardiaco è dovuto anche alle maggiori richieste metaboliche che derivano dall'aumento della massa corporea (29) e pertanto, per uno specifico livello di attività fisica, il lavoro cardiaco dei pazienti obesi è aumentato (30). Considerando che la frequenza non si modifica significativamente nell'obesità, l'incremento della portata cardiaca è dovuto fondamentalmente all'aumento della gettata cardiaca (30). Sebbene l'output cardiaco e il volume plasmatico siano aumentati nell'obesità, le resistenze periferiche totali sono ridotte (30), almeno sino a quando non diventa clinicamente rilevante l'aterosclerosi arteriosa. L'aumento del volume plasmatico e del ritorno venoso al cuore inducono incremento della pressione di riempimento e disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (31). Tali fenomeni si accentuano durante l'esercizio fisico, persino nei periodi di dieta ipocalorica (30). Nei pazienti obesi l'aumento della pressione di riempimento e del volume del ventricolo sinistro predispone alla

dilatazione della camera ventricolare e lo stress della parete che ne deriva favorisce l'ipertrofia del ventricolo sinistro, che nell'obesità è più tipicamente di tipo eccentrico (32). L'ipertrofia del ventricolo sinistro non è un fenomeno costante nell'obeso e non è necessariamente proporzionale al BMI. In alcuni casi sono presenti la disfunzione endoteliale e la sistole ipercinetica, mentre è assente la ipertrofia cardiaca (32). D'altra parte, quando si è sviluppata ipertrofia del ventricolo sinistro, segue frequentemente disfunzione sistolica di tale ventricolo (30).

Quando si è sviluppata l'ipertrofia del ventricolo sinistro, può secondariamente svilupparsi la dilatazione dell'atrio sinistro che aumenta il rischio di fibrillazione atriale (33) e tali fenomeni si verificano persino nei pazienti obesi normotesi (30, 31). La dilatazione dell'atrio sinistro può essere effetto delle alterazioni a carico del ventricolo sinistro (ipertrofia e disfunzione diastolica) e dell'ipertensione arteriosa, ma può rappresentare un meccanismo fisiologico di adattamento all'espansione del volume plasmatico (34). Infine, il paziente obeso può presentare un aumento della pressione di riempimento dell'atrio destro e un incremento delle resistenze vascolari polmonari, che può essere espressione di cause di ipertensione polmonare quali la sindrome delle apnee durante il sonno o di ricorrente tromboembolismo polmonare (30).

Un fenomeno particolare è la cardiomiopatia dell'obeso (*adipositas cordis*). Possono accumularsi cellule adipose tra le cellule muscolari o trigliceridi all'interno dei miocardiociti, inducendo anche apoptosi in tali elementi cellulari (30).

Da quanto riportato si evince che più fattori possono essere responsabili di scompenso cardiaco:

- 1) l'aumento del volume ematico;
- 2) l'aumento della gettata cardiaca;
- 3) l'ipertrofia del ventricolo sinistro;
- 4) la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro;
- 5) l'*adipositas cordis*.

Fattori di rischio associati all'obesità

L'obesità è significativamente associata ai classici fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, ipercolesterolemia e diabete (16), ma anche ad altri.

Ipertensione

La maggioranza dei pazienti con elevati valori pressori

hanno eccesso ponderale e l'ipertensione è circa 6 volte più frequente nei soggetti obesi che in quelli magri (30). Inoltre, l'aumento ponderale è un potente fattore di rischio per l'ipertensione nei soggetti giovani e l'incremento di 10 kg induce l'aumento di 3 mmHg della pressione sistolica e di 2-3 mmHg della pressione diastolica che corrisponde a un incremento del 12% del rischio di coronaropatia e del 24% del rischio di ictus (6, 30). I risultati del NHANES III hanno riportato delle chiare stime per quanto attiene alla prevalenza dell'ipertensione per gruppo di età e BMI (35). Tra gli uomini, la prevalenza dell'ipertensione aumenta parallelamente all'incremento del BMI, con un 15% nei soggetti con BMI <25,0 sino al 42% nei soggetti con BMI ≥30,0. Tra le donne, la prevalenza dell'ipertensione è del 15% nei soggetti con BMI <25,0 e aumenta sino al 38% nei soggetti con BMI ≥30,0. Indipendentemente dal grado di obesità, la prevalenza dell'ipertensione aumenta con il progressivo incremento del tessuto adiposo in sede addominale (36, 37). La pressione arteriosa è il risultato del prodotto tra portata cardiaca e resistenze vascolari periferiche che nell'obeso non iperteso sono ridotte. Con il progressivo aumento dei valori della pressione arteriosa si verifica anche un incremento delle resistenze periferiche. Tutti i fattori che influenzano la portata cardiaca e le resistenze periferiche possono condizionare la relazione tra obesità e pressione arteriosa e, nel paziente obeso, i fattori principali sono: la disfunzione endoteliale, l'insulino-resistenza, il sistema nervoso simpatico, le sostanze rilasciate dal tessuto adiposo e la sindrome della sleep apnea (OSAS). Un potenziale legame tra insulino-resistenza e ipertensione è l'aumento del tono simpatico e infatti, il *Normotensive Aging Study* ha dimostrato che la noradrenalina urinaria aumenta progressivamente con l'incremento del BMI, del waist, dell'insulinemia e del grado di insulino-resistenza (38). L'aumento del tono simpatico è stato invocato anche nella patogenesi dell'ipertrofia del ventricolo sinistro (39). Il ruolo dell'insulina non è supportato dal dato che i pazienti con insulinoma non sono ipertesi e che la cronica iperinsulinemia intrarenale non induce ipertensione (30). In oltre il 50% dei soggetti la riduzione di 1 kg di peso si associa alla riduzione di 1-4 mmHg della pressione sistolica e di 1-2 mmHg della pressione diastolica (40). L'obesità è un importante fattore di rischio per l'OSAS ed è interessante evidenziare che i valori medi della pressione arteriosa sistolica e di quella diastolica e la prevalenza di ipertensione aumentano significativa-

mente con il crescere della severità dei disturbi respiratori durante il sonno (30). È comunque interessante osservare che alcuni studi hanno suggerito che l'ipertensione che accompagna l'obesità produce un danno cardiovascolare con minore probabilità di quanto possa verificarsi per l'ipertensione di individui normopeso (41). Questo concetto non è comunque accettato dalla comunità degli ipertensiologi e non è stato confermato dal *Framingham Heart Study* (11). L'espansione del tessuto adiposo è coinvolta nella patogenesi dell'ipertensione. Infatti, l'aumento della sintesi di angiotensinogeno, il maggiore *release* di acidi grassi liberi (FFA) (che sensibilizzano la parete arteriosa agli ormoni ipertensivi), la maggiore produzione di sostanze che inducono insulino-resistenza (quali la resistina e la leptina) e la minore sintesi di adiponectina (che amplifica la sensibilità all'insulina) sono tutti fattori che favoriscono l'ipertensione nel paziente obeso. Infine, i pazienti obesi sono caratterizzati da un maggiore patrimonio sodico, che favorisce l'ipertensione arteriosa e tale fenomeno è in parte dovuto a una ridotta efficacia biologica del fattore natriuretico atriale (42).

Dislipidemia

Le alterazioni del profilo lipidico che favoriscono l'aterogenesi e che tipicamente si associano all'obesità centrale, sono l'aumento dei trigliceridi, la riduzione del colesterolo HDL, l'incremento dell'apo-B e la maggiore produzione di molecole di LDL piccole e dense, che sono notoriamente più ossidabili e aterogene (43). Accanto a queste alterazioni ben codificate, recentemente è stato dimostrato che la percentuale di pazienti che hanno isoforme di apoproteina (a) di basso peso molecolare, che conferisce un elevato rischio cardiovascolare, è maggiore tra i soggetti obesi che tra quelli normopeso (44).

Diabete mellito

È ampiamente noto che il diabete mellito induce un significativo aumento del rischio cardiovascolare, tanto che esso *per se* è attualmente considerato una malattia cardiovascolare. D'altra parte, anche la semplice alterata glicemia a digiuno e/o l'alterata tolleranza glucidica possono aumentare il rischio che deriva dall'obesità (45, 46).

Insulino-resistenza

È ampiamente noto che oltre il 50% dei pazienti obesi, e in particolare quelli con prevalente accumulo di tes-

suto adiposo in sede viscerale, presentano una condizione di insulino-resistenza ed esistono oggi chiare evidenze che l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia aggregano diversi fattori di rischio cardiovascolare quali i lipidi, le lipoproteine, la proteina C-reattiva (PCR) e differenti fattori emostatici (45). D'altra parte, l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza hanno un ruolo indipendente nel favorire il deficit della produzione endoteliale di ossido nitrico (NO) e la moltiplicazione delle cellule muscolari lisce della parete arteriosa. Infatti, è stata dimostrata una relazione indipendente tra insulino-resistenza *in vivo* e spessore del complesso intima-media della parete arteriosa (47).

Disfunzione endoteliale

La disfunzione endoteliale rappresenta, insieme all'infiammazione della parete arteriosa, uno dei fenomeni più precoci dell'aterosclerosi coronarica, interessando sia i vasi dell'epicardio sia quelli di resistenza. L'obesità addominale si associa sia a un'alterata funzione endoteliale (48) sia a un ispessimento del complesso intima-media della carotide (49), che correla notoriamente con quanto si verifica nelle coronarie. La disfunzione endoteliale si caratterizza per la riduzione della produzione di NO con vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari e incremento dei valori pressori. Il deficit di NO è correlato allo stress ossidativo, come dimostrato dalla maggiore eliminazione urinaria di 8-epi-PGF_{2α} (49) o dalla maggiore produzione di citochine proinfiammatorie (30).

Proteine infiammatorie

L'aterogenesi è attualmente considerata uno stato d'infiammazione cronica della parete arteriosa che inizia con un danno locale indotto dai lipidi e che dà avvio all'infiltrazione locale di macrofagi, seguito dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce (51). È degno di nota che l'obesità è associata con uno "stato infiammatorio sistemico", come dimostrato dall'aumento dei livelli circolanti di PCR (52) e dalla relazione tra quest'ultima e l'obesità addominale e l'insulino-resistenza, indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare (53). Questo dato è importante se si considera che la PCR è significativamente associata con il rischio di ictus (30) e il *Women's Health Study* ha dimostrato che i soggetti del quartile con i valori plasmatici di PCR più elevati hanno un rischio relativo di sviluppare eventi coronarici 3 volte maggiore di quello dei pazienti con i livelli di proteina più bassi (54). Inoltre, il valo-

re predittivo della PCR è marcatamente superiore a quello di altri fattori di rischio quali l'interleuchina 6 (IL-6), il *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), l'amiloide A, ecc. (54). Ancora, la PCR è stata correlata con il grado di instabilità della placca aterosclerotica e con il rischio di sviluppare ipertensione (51). Numerosi studi hanno dimostrato che la PCR esercita degli effetti sfavorevoli diretti sulla parete arteriosa e, in particolare, sulla funzione endoteliale, come risulta da alcuni studi clinici condotti in pazienti obesi, che hanno dimostrato una relazione indipendente tra livelli circolanti di PCR e microalbuminuria, che rappresenta un marker di disfunzione endoteliale a livello renale (55). Un'altra proteina infiammatoria che aumenta significativamente nell'obesità è l'aptoglobina (che viene in parte prodotta dal tessuto adiposo), le cui concentrazioni plasmatiche correlano con quelle dell'insulina, indipendentemente da altri fattori di rischio metabolico e cardiovascolare (56).

Adipochine

La leptina, ormone che viene prodotto quasi esclusivamente dal tessuto adiposo e i cui livelli circolanti correlano con la quantità di tessuto adiposo rappresentato nell'organismo, è significativamente e indipendentemente associata con l'ispessimento del complesso intima-media della carotide (48) potendo, pertanto, rappresentare un fattore di rischio diretto dell'accelerata aterosclerosi dei pazienti obesi. È stato suggerito che la leptina possa stimolare direttamente la produzione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) da parte del tessuto adiposo (57). Altre proteine specifiche del tessuto adiposo sono la resistina e l'adiponectina ma, mentre la resistina risulta essere un fattore di rischio cardiovascolare nella maggioranza degli studi (58), l'adiponectina induce chiaramente un aumento della sensibilità insulinica ed è un fattore protettivo sulle patologie cardiovascolari (59). Sfortunatamente, nei pazienti obesi, i livelli circolanti di resistina sono aumentati (58) e quelli di adiponectina sono ridotti (59). L'IL-6 è una citochina proinfiammatoria prodotta in parte anche nel tessuto adiposo ed esiste una stretta relazione tra grado di obesità e concentrazioni di IL-6 (52), confermando che l'obesità è caratterizzata da un'infiammazione generalizzata di basso grado. L'interesse per l'IL-6 deriva anche dal fatto che essa stimola la produzione epatica di PCR e può favorire l'ipertensione, se si considera che le concentrazioni plasmatiche di IL-6 correlano con i livelli della pressione arte-

riosa (30). Peraltro, l'IL-6 non sembra rappresentare un fattore di rischio indipendente (54).

Fattori protrombotici

L'obesità si accompagna a un elevato numero di alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi, suggerendo che essa stessa induce uno stato protrombotico (60). Per quanto concerne i fattori della coagulazione, l'obesità centrale è responsabile di un aumento delle concentrazioni plasmatiche del fibrinogeno, del fattore vonWillebrand, del fattore VII e di una minore attività della proteina C (61). Per quanto attiene alla fibrinolisi, l'obesità viscerale si associa a un aumento delle concentrazioni plasmatiche e dell'attività del PAI-1 e a una riduzione dell'attività dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) (61). Il PAI-1 è secreto dalle cellule endoteliali, dalle cellule muscolari lisce della parete arteriosa, dai fibroblasti e dagli adipociti. Un aumento dei livelli di PAI-1, come si verifica nell'obesità addominale, è associato con la riduzione della fibrinolisi, la progressione della formazione del trombo e un incremento del rischio di cardiopatia ischemica. L'iperinsulinemia, l'aumento della glicemia, l'ipertrigliceridemia e l'incremento dei livelli plasmatici degli acidi grassi liberi, tutte alterazioni metaboliche proprie dell'obesità addominale, aumentano i livelli circolanti di PAI-1 indipendente (62). È interessante notare che le piastrine dei pazienti obesi presentano un aumento dell'attività aggregante (60) e tale fenomeno è in parte dovuto alla maggiore espressione di P-selectin sulla membrana cellulare (63). Non è noto, al momento, come uno stato protrombotico possa promuovere lo sviluppo dell'aterosclerosi o partecipare allo sviluppo di eventi cardiovascolari acuti. Verosimilmente, se la coagulazione e la fibrinolisi sono alterate quando si verifica la rottura o l'erosione di una placca, queste alterazioni diventano un elemento chiave nel determinare il volume del trombo e la severità della sindrome acuta (51).

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo è un fenomeno che accompagna comunemente lo sviluppo dell'aterosclerosi e tale fenomeno risulta amplificato nell'obesità addominale (64)

OSAS

La OSAS è caratterizzata da ripetuti episodi di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori durante il sonno che durano oltre 10 secondi.

Le apnee/ipopnee sono più frequenti durante il sonno REM e inducono una temporanea riduzione della saturazione in ossigeno dell'emoglobina (saO₂), un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e una transitoria superficializzazione del sonno, con brevissimi risvegli (arousal) che consentono di attivare i muscoli dilatatori delle vie aeree, ponendo fine all'evento respiratorio patologico. L'obesità è il più importante fattore di rischio reversibile per l'OSAS (65, 66, 67) ed è ben noto come, tra gli adulti bianchi che hanno un BMI compreso tra 25 e 28, un individuo su cinque ha un rapporto apnee e ipopnee (AHI) ≥ 5 e un soggetto su quindici ha un AHI ≥ 15 (65); la riduzione ponderale riduce il rischio di tutte queste alterazioni (30). L'importanza di tali informazioni deriva dal fatto che i pazienti con *sleep apnea* hanno un maggiore rischio di ipertensione diurna, aritmie notturne, ipertensione polmonare, insufficienza di ambedue i ventricoli, infarto del miocardio, ictus e mortalità per cause cardiovascolari.

Omocisteina

Tra i fattori di rischio aggiuntivi ricordiamo anche l'omocisteina (68), che risulta correlata con l'insulino-resistenza, indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare (69).

Sedentarietà

A parità di categoria di BMI, un aumento del livello di attività fisica modifica favorevolmente i livelli circolanti di numerosi fattori di rischio cardiovascolare (26).

Effetti della perdita di peso

La perdita di peso intenzionale può migliorare o prevenire molti dei fattori di rischio per la cardiopatia ischemica correlati all'obesità (30,70). Il decremento ponderale indotto dalla chirurgia bariatrica induce una riduzione del consumo di ossigeno a riposo e della gettata cardiaca, fenomeni proporzionali all'entità della perdita di peso. La riduzione del volume della gettata cardiaca è proporzionale al decremento del volume del sangue e del volume cardiaco. La pressione arteriosa sistemica si riduce, mentre si modificano poco le resistenze arteriose sistemiche. La pressione del circolo polmonare tende alla riduzione, ma può rimanere elevata. La disfunzione del ventricolo sinistro può persistere durante l'esercizio fisico, la pressione nelle sezioni

destre del cuore tende a rimanere maggiore che nel soggetto normopeso, con relativo aumento della pressione telediastolica nel ventricolo sinistro (30). La **Tabella 1** sintetizza i vantaggi della perdita di peso sul sistema cardiovascolare. Il calo ponderale induce notoriamente una riduzione della massa del ventricolo sinistro e tale decremento è imputabile a modificazioni del peso corporeo per il 14-25%, ma anche a riduzione della pressione arteriosa, del tono simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, dell'attività dell'ACE e dei livelli circolanti dell'insulina, che è notoriamente un fattore di crescita (30, 71). Se l'aumento ponderale induce un maggiore rischio di malattie cardiovascolari, la riduzione del peso corporeo induce un chiaro decremento del rischio nei soggetti in sovrappeso e giovani, mentre è dubbio che essa induca sempre un miglioramento del rischio negli obesi e anziani o che presentino una condizione di obesità da molti anni (14).

Tabella 1 Vantaggi della perdita di peso sul sistema cardiovascolare

↓ volume ematico
↓ gittata cardiaca
↓ portata cardiaca
↓ pressione nei capillari polmonari
↓ massa del ventricolo sinistro
miglioramento della disfunzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro
↓ consumo di ossigeno
↓ pressione arteriosa sistemica
↓ pressione di riempimento del cuore sinistro e destro
↓ o nessuna modificazione delle resistenze arteriose sistemiche
↓ frequenza cardiaca
↓ intervallo QT
↑ variabilità della frequenza cardiaca

Bibliografia

- 1) World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (WHO Technical report series No. 894). Geneva, World Health Organization, 2000.
- 2) Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol* 157: 517-

- 523, 2003.
- 3) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288: 1723-1727, 2002.
 - 4) Eckel RH, York DA, Rossner S, et al. American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 110: 2968-2975, 2004.
 - 5) Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 138: 24-32, 2003.
 - 6) National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1998.
 - 7) Lawlor DA, Lean M, Sattar N. ABC of obesity: obesity and vascular disease. *BMJ* 333: 1060-3, 2006.
 - 8) Pardo Silva MC, De Laet C, Nusselder WJ, et al. Adult obesity and number of years lived with and without cardiovascular disease. *Obesity* 14: 1264-1273, 2006.
 - 9) Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 162: 1867-1872, 2002.
 - 10) Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322: 882-889, 1990.
 - 11) Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 90: 697-701, 2002.
 - 12) Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 39: 452-458, 1977.
 - 13) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-977, 1983.
 - 14) Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Community Health* 59: 134-139, 2005.
 - 15) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305-313, 2002.
 - 16) National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 160: 898-904, 2000.
 - 17) Dunder K, Lind L, Zethelius B, et al. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). *Am Heart J* 148: 596-601, 2004.
 - 18) Kurth T, Graziano JM, Berger K, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 162: 2557-2562, 2002.
 - 19) Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women; risk within the "normal" weight range. *JAMA* 273: 461-465, 1995.
 - 20) Yan LL, Daviglus ML, Liu K, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 295: 190-198, 2006.
 - 21) Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368: 666-78, 2006.
 - 22) Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men: waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19: 585-589, 1995.
 - 23) Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 141: 1117-1127, 1995.
 - 24) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366: 1640-1649, 2005.
 - 25) Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, et al. TRACE study group. Impact of obesity on longterm prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 98: 123-131, 2005.
 - 26) McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2: 1397S-1315S, 2000.
 - 27) Karpe F, Fielding BA, Ilic V, et al. Impaired of postprandial adipose tissue blood flow response is related to aspects of insulin sensitivity. *Diabetes* 51: 2467-2473, 2002.
 - 28) Collis T, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation* 103: 820-825, 2001.
 - 29) Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 321: 225-236, 2001.
 - 30) Poirier P, Giles TD, Bray G, 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* 113: 989-918, 2006.
 - 31) Ku CS, Lin SL, Wang DJ, et al. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol* 73: 613-615, 1994.
 - 32) Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 10: 767-773, 2002.
 - 33) Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 292: 2471-2477, 2004.
 - 34) Sasson Z, Rasoby Y, Gupta R, Rasouly I. Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. *Can J Cardiol* 12: 257-263, 1996.
 - 35) Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 8: 605-619, 2000.
 - 36) Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 45: 363-367, 2005.
 - 37) Muller DC, Elahi D, Pratley RE, et al. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 544-548, 1993.
 - 38) Landsberg L, Troisi R, Parker D, et al. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol* 1: 295-303, 1991.
 - 39) Benjamin EJ, Levy D. Why is left ventricular hypertrophy so

- predictive of morbidity and mortality. *Am J Med Sci* 317: 168-175, 1999.
- 40) Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med* 150: 1701-1704, 1990.
 - 41) Carman WJ, Barrett-Connor E, Sowers M, Khaw KT. Higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh, Michigan. *Circulation* 89: 703-711, 1994.
 - 42) De Pergola G, Garruti G, Giorgino F, et al. Reduced effectiveness of atrial natriuretic factor in premenopausal obese women. *International Journal of Obesity* 18: 93-98, 1994.
 - 43) Després JP, Couillard C, Gagnon J, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (Heritage) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1932-1938, 2000.
 - 44) Derosa G, Fogari R, Piccinni MN, et al. Association between low-molecular weight apolipoprotein(a) isoforms and obesity in Italian women. *Obes Res* 12: 1322-1326, 2004.
 - 45) The Diabetes Prevention Program Research Group. Lipid, lipoproteins, c-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28: 2472-2479, 2005.
 - 46) Pannacciulli N, De Mitrio V, Marino R, et al. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects. *Obesity Research* 10: 717-725, 2002.
 - 47) De Pergola G, Ciccone M, Pannacciulli N, et al. Lower insulin sensitivity as an independent risk factor for carotid wall thickening in normotensive nondiabetic non-smoker normal weight and obese premenopausal women. *International Journal of Obesity* 24: 825-829, 2000.
 - 48) Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 936-942, 1999.
 - 49) Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 805-810, 2001.
 - 50) Keaney JF Jr, Larson MG, Vasani RS, et al. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 434-439, 2003.
 - 51) Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2595-2600, 2004.
 - 52) Bastard JP, Jardel C, Delattre J, et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99: 2221-2222, 1999.
 - 53) Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, et al. G C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat and insulin resistance in adult women. *International Journal of Obesity* 25: 1416-1420, 2001.
 - 54) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular in women. *N Engl J Med* 342: 836-843, 2000.
 - 55) Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, et al. Urinary albumin excretion is independently associated with c-reactive protein levels in overweight and obese nondiabetic premenopausal women. *Journal Intern Med* 250 (6): 502-507, 2001.
 - 56) De Pergola G, Di Roma P, Paoli G, et al. Haptoglobin serum levels are independently associated with insulinemia in overweight and obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2007 (in press).
 - 57) De Mitrio V, De Pergola G, Vettor R, et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is associated with plasma leptin, irrespective of body mass index, body fat mass, and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. *Metabolism (Clinical and Experimental)* 48: 960-964, 1999.
 - 58) Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res* 13: 1764-1771, 2005.
 - 59) Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews* 6: 13-21, 2005.
 - 60) De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 25: 899-904, 2002.
 - 61) De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *International Journal of Obesity* 21: 527-535, 1997.
 - 62) Hawkins MA. Markers of increased cardiovascular risk: are we measuring the most appropriate parameters? *Obes Res* 12: 107S-114S, 2004.
 - 63) De Pergola G, Pannacciulli N, Coviello M, et al. P-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 2007 (in press).
 - 64) Ciccone M, Pestrighella V, Rossi O, et al. Oxidative stress is an early marker of endothelial dysfunction? *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 21: 341-342, 2000.
 - 65) De Pergola G. Sindrome delle apnee notturne nelle malattie endocrino-metaboliche. *Aggiornamento Medico* 31 (3): 1-7, 2007.
 - 66) Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *International Journal of Obesity* 25: 669-675, 2001.
 - 67) Resta O, Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, et al. Diurnal PaCO2 tension in healthy obese women: relationship with sleep disordered breathing. *International Journal of Obesity* 27: 1453-1458, 2003.
 - 68) Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 295: 1412-1419, 2006.
 - 69) De Pergola G, Pannacciulli N, Zamboni M, et al. Homocystein plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese pre-menopausal women. *Diabetes, Nutrition & Metabolism* 15 (5): 253-258, 2001.
 - 70) Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al, Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351: 2683-2693, 2004.
 - 71) Cignarelli M, De Pergola G, Garruti G, et al. Changes in overall plasma norepinephrine turnover and lymphomonocyte beta-adrenoceptor number during combined caloric and sodium restriction in normotensive obese subjects. *International Journal of Obesity* 14: 429-437, 1990.