

CZU: 616-056.52:616.12-008.46

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.20>

ASPECTELE STATUTULUI PRO- INFLAMATOR LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ ÎN CONTEXTUL PARADOXULUI OBEZITĂȚII

Inesa GUȚAN, medic cardiolog¹, cercetător științific¹,
doctorand anul II².

¹Instituția medico-sanitară publică Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: inesa.gutan@gmail.com

Rezumat.

Obezitatea este un predictor independent al bolilor cardiovasculare, cu un risc crescut în prevenția primară, dar conform mai multor studii a fost demonstrat efectul potențial protector al obezității atunci când coexistă cu boala cardiovasculară, fenomen numit „paradoxul obezității”.

În timp ce cercetările anterioare au demonstrat că mediatorii inflamatori au fost asociați cu o supraviețuire mai scurtă, efectul inflamației asupra asocierii dintre obezitate și insuficiența cardiacă nu a fost luat în considerare. Se cunoaște că țesutul adipos are un rol crucial în reglarea inflamației și homeostaziei metabolice, însă unele aspecte ale inflamației cronice au și efect adaptativ sau compensator în anumite condiții la persoanele obeze.

În acest context, este important să investigăm mecanismele efectului protector a obezității în relație cu insuficiența cardiacă pentru a înțelege acest paradox și pentru a dezvolta strategii de tratament mai eficiente.

Cuvinte cheie: paradoxul obezității, inflamație, insuficiență cardiacă.

Summary. Pro- inflammatory status in patients with ischemic heart failure in the setting of obesity paradox.

Obesity is an independent predictor of cardiovascular disease, with an increased risk in primary prevention, but according to several studies, the potential protective effect of obesity when it coexists with cardiovascular disease has been demonstrated, a phenomenon called the „obesity paradox”.

While previous research has shown that inflammatory mediators have been associated with shorter survival, the effect of inflammation on the association between obesity and heart failure has not been considered. Adipose tissue is known to have a crucial role in regulating inflammation and metabolic homeostasis, but some aspects of chronic inflammation also have an adaptive or compensatory effect under certain conditions in obese individuals.

In this context, it is important to investigate the mechanisms of the protective effect of obesity in relation to heart failure in order to understand this paradox and develop more effective treatment strategies.

Keywords: obesity paradox, inflammation, heart failure.

Резюме. Воспалительный статус у больных ишемической сердечной недостаточностью на фоне парадокса ожирения.

Ожирение является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний с повышенным риском при первичной профилактике, но, согласно нескольким исследованиям, был продемонстрирован потенциальный защитный эффект ожирения, когда оно сосуществует с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – явление, названное «парадоксом ожирения».

Хотя предыдущие исследования показали, что медиаторы воспаления связаны с более короткой выживаемостью, влияние воспаления на связь между ожирением и сердечной недостаточностью не рассматривалось. Известно, что жировая ткань играет решающую роль в регуляции воспаления и метаболического гомеостаза, но некоторые аспекты хронического воспаления также оказывают адаптивное или компенсаторное действие при определенных условиях у людей с ожирением.

В этом контексте важно исследовать механизмы защитного эффекта ожирения в отношении сердечной недостаточности, чтобы понять этот парадокс и разработать более эффективные стратегии лечения.

Ключевые слова: парадокс ожирения, воспаление, сердечная недостаточность.

Introducere.

Obezitatea este un predictor independent al bolilor cardiovasculare (BCV), chiar și în absența altor factori de risc, cu toate acestea, este interesant, că după debutul BCV, relația dintre indicele masei corporale (IMC) crescut și rezultatele clinice nu este una liniară. În timp ce IMC, definit prin greutatea (kg) împărțită la pătratul înălțimii (m^2), este utilizat cel mai larg ca indicator pragmatic al excesului de greutate, circumferința taliei (WC) și raportul talie-șold (WHR) sunt predictorii mai buni a distribuției grăsimii și a obezității centrale și au o asociere mai strânsă cu morbiditatea. Raportul talie-înălțime a demonstrat, de asemenea, utilitate în stratificarea indivizilor în funcție de riscul cardiovascular (CV) [1]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a publicat pragurile recomandate pentru IMC și WC ca indicatori ai riscului de BCV: un IMC între 25 și 29,9 kg/m^2 și $\geq 30 kg/m^2$ sunt, în general, definiți ca având supraponderalitate și, respectiv, obezitate. Un WC care măsoară >102 cm la bărbați și >88 cm la femei este asociat cu risc CV și risc de mortalitate, dar există complexități și factori precum vârsta, traiectoria greutății pe parcursul vieții care influențează nivelul de risc [2].

Conceptele de obezitate cu greutate normală, paradoxul obezității și obezitatea metabolic sănătoasă (MHO) se numără printre controversile majore legate de tratamentul BCV sau cardiometabolice [3].

Obezitatea cu greutate normală

IMC este principalul indicator de diagnostic al excesului de greutate/obezitate utilizat în practica clinică, dar această măsură nu poate oferi o indicație precisă a masei sau distribuției de grăsime. Persoanele cu greutate normală ar putea avea sarcopenie cu scăderea masei musculare și procent crescut de grăsime corporală, totuși să fie considerate a avea un IMC sănătos [4].

Un studiu care au examinat datele a 15 184 de persoane incluse în al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III) din Statele Unite a arătat că mortalitatea generală a fost mai mare pentru persoanele cu IMC normal și obezitate centrală, în comparație cu cele cu același IMC, dar fără adipozitate centrală [5]. Măsurile antropometrice complementare, cum ar fi WC sunt utile în identificarea persoanelor cu IMC normal și obezitate centrală care ar putea beneficia de investigații suplimentare privind factorii de risc CV (de exemplu, nivelul lipidelor, diabetul).

Obezitatea metabolic sănătoasă

Obezitatea metabolic sănătoasă (MHO) descrie acele persoane cu un $IMC > 30 kg/m^2$, care nu au factori

de risc crescuți pentru BCV. Studiul MESA de 12 ani, care examinează relația dintre obezitate, sindromul metabolic și BCV, a concluzionat că persoanele cu MHO nu au un risc crescut de deces CV în comparație cu persoanele cu greutate normală, sănătoase din punct de vedere metabolic [6]. Cu toate acestea, aceste date au arătat, de asemenea, că 48% dintre cei din grupul MHO au continuat să dezvolte sindrom metabolic de-a lungul timpului. Persoanele MHO care au dezvoltat factori de risc au avut o șansă cu 60% mai mare de a suferi un eveniment CV major în comparație cu persoanele sănătoase, fără obezitate [7].

Paradoxul obezității

Obezitatea crește riscul de BCV în prevenția primară [8] și, ca atare, clinicienii și cercetătorii au presupus istoric că excesul de masă corporală ar fi, de asemenea, dăunător în prevenția secundară, prin asocierea acesteia cu rezistența la insulină și diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială și inflamația cronică.

Contrar acestei ordine de idei, presupunerea dată nu este una unanimă, deoarece mai multe studii epidemiologice retrospective și prospective au demonstrat un efect potențial protector al obezității atunci când coexistă BCV, fenomen numit „paradoxul obezității” [9, 10].

A devenit un pic clișeu să spunem că obezitatea este unul dintre factorii principali de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace (IC). Chiar dacă acest lucru este cu siguranță adevărat, situația pare să se schimbe semnificativ la pacienții cu IC manifestă pentru care o a fost sugerat „paradoxul obezității”. Într-adevăr, au trecut mai bine de două decenii de când paradoxul obezității a fost raportat pentru prima dată la pacienții aflați în hemodializă de întreținere [11]. Mai mulți autori au confirmat existența acestuia în seturi de date ale studiilor clinice la scară largă în IC, sugerând că pacienții cu IC cu IMC mai înalt au un prognostic mai bun decât cei cu valori mai mici [12]. Având în vedere presupunerea că paradoxul obezității nu este o aberație statistică, există potențiale explicații pentru rezultatele îmbunătățite observate la pacienții obezi.

Opinie contradictorie cu privire la beneficiile scăderii în greutate la persoanele cu IC, BCV și/sau diabet zaharat tip 2, se bazează pe studii care sugerează că IMC mai scăzut poate fi asociat cu rate mai mari de mortalitate în unele grupuri cu risc ridicat [13]. O revizuire sistematică de reper, care a examinat 40 de studii, inclusiv 250152 de persoane cu boală coronariană, a arătat că supraponderalitatea sau obezitatea ușoară nu era predictivă pentru creșterea mortalității sau a mortalității CV, în comparație cu IMC normal, în timp ce persoanele cu obezitate severă

(≥ 35 kg/m²) erau la cel mai mare risc de mortalitate CV [14].

Studiul MAGGIC a inclus aproape 40 000 de persoane cu IC cronică în 30 de cohorte și a arătat că rata mortalității a crescut pe măsură ce fracția de ejeție a scăzut, în timp ce rata mortalității a fost diminuată odată cu creșterea IMC [15].

PARADIGM-HF a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea sacubitril/valsartan, un inhibitor al receptorului de angiotensină și al neprilazinei (ARNI) în comparație cu enalapril la 8339 de pacienți cu IC cronică cu fracția de ejeție redusă (IC-FEr) în 47 de țări, pe șase continente [16]. Într-o analiză post-hoc a acestui studiu, Butt și colab. au evaluat impactul prognostic al IMC și WHtR la pacienții cu IC-FEr, unde au confirmat „paradoxul obezității”, s-a evidențiat un risc mai scăzut de mortalitate de orice cauză la pacienții cu un IMC de 25 kg/m² sau mai mult [17].

Asocierea obezității și a inflamației cronice este considerată unul dintre mecanismele fiziopatologice majore responsabile de dezvoltarea BCV la persoanele obeze [18], dat fiind faptul că țesutul adipos joacă un rol crucial în reglarea inflamației și homeostaziei metabolice [19], însă unele aspecte ale inflamației cronice au și efect adaptativ sau compensator în anumite condiții la persoanele obeze, ceea ce a fost studiat în acest articol. În timp ce cercetările anterioare au demonstrat că mediatorii inflamației au fost asociați cu o supraviețuire mai scurtă, efectul inflamației asupra asocierii dintre obezitate și IC nu a fost luat în considerare [20].

Date epidemiologice.

Obezitatea și supraponderalitatea fac parte din problemele de sănătate la nivel mondial, întrucât aproximativ o jumătate de miliard de adulți și aproape 40 de milioane de copii sunt considerați obezi sau supraponderali pe tot globul [21]. OMS estimează că aproximativ 1,9 miliarde de adulți la nivel mondial (aproximativ 39% din populația lumii) sunt incluse în cadrul categoriei supraponderale. Dintre acestea, peste 650 milioane trăiesc cu obezitate (aproximativ 13% din populația globală). Obezitatea este asociată în mod tradițional cu un risc crescut de BCV, incluzând IC. Cu toate acestea, există unele aspecte ale acestei asocieri care par să contrazică această logică, fenomen cunoscut sub numele de „paradoxul obezității” [22], care în ultimii 20 ani prezintă interes științific.

Scopul acestei sinteze este de a analiza rolul statutului pro- inflamator la pacienții obezi în relație cu incidența bolii cardiovasculare și a insuficienței cardiace.

Metodologia.

Pentru această sinteză a literaturii au fost căutate surse științifice prin intermediul căutării cuvintelor cheie și combinațiilor dintre acestea: paradoxul obezității, statut pro- inflamator, inflamație, citokine, țesut adipos visceral, insuficiență cardiacă. În ultimii 5 ani au fost publicate multiple lucrări științifice care vizează mecanismele apariției paradoxului obezității în IC, astfel am selectat 36 surse bibliografice cu informație actuală pentru tema studiată. Căutarea a fost limitată la articolele publicate în limba engleză. Informația expusă se bazează pe rezultatele studiilor citate în bibliografie.

Rolul țesutului adipos și a mediatorilor inflamației în cadrul ”paradoxului obezității”

În timp ce obezitatea este un factor de risc major pentru dezvoltarea IC ischemice, pacienții supraponderali sau obezi diagnosticați cu această afecțiune prezintă uneori o supraviețuire mai bună decât cei cu o greutate normală [23]. Această inversare a epidemiologiei tradiționale, numit paradoxul obezității, este acum bine documentat în numeroase studii, în special în diverse populații care au supraponderalitate sau obezitate clasa I [24]. Gruberg și colab. [25] au observat că la pacienții cu boală coronariană, după intervenția coronariană percutană, mortalitatea generală a fost semnificativ mai mare la pacienții cu IMC normal, comparativ cu subiecții supraponderali. De atunci, o serie de studii, au constatat că obezitatea sau supraponderalitatea, definite în mare parte prin IMC, au fost asociate cu o supraviețuire mai bună la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [26], la cei după infarctul miocardic acut [27] și după o intervenție chirurgicală cardiacă [28].

În acest context, este important să investigăm mecanismele efectului protector ale obezității în relație cu insuficiența cardiacă ischemică pentru a înțelege mai bine acest paradox și pentru a dezvolta strategii de tratament mai eficiente.

Țesutul adipos nu este o formă inertă de stocare a energiei dar este un participant activ din punct de vedere metabolic. Obezitatea a fost considerată în mod tradițional o stare pro- inflamatoare care se asociază cu modificări ale rezistenței la insulină, hipertensiune arterială, ateroscleroză și unele tipuri de cancer. Persoanele supraponderale și obeze au niveluri serice modificate de citokine inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), proteina C reactivă (PCR), interleukinele (IL-6, IL-18), rezistină și visfatina [29].

În Jurnalului Societății Americane de Nefrologie (JASN), rezultatele unui studiu de cohortă mare

au arătat un nou aspect important al obezității – modificarea efectului prin inflamație [30]. Stenvinkel și colab. au descoperit că asocierea paradoxală dintre IMC și mortalitatea la pacienții care au necesitat hemodializă a fost modificată de inflamație. Stenvinkel și colab. au studiat 5904 pacienți cu hemodializă din 15 țări europene care au fost înrolați în studiu în 2007–2009. Pacienții au fost împărțiți în funcție de IMC și stratificați în funcție de prezența sau absența inflamației. Inflamația a fost definită ca un nivel seric al PCR ≥ 10 mg/L și/sau albumină ≤ 35 g/L. Studiul a arătat că, în timpul unei urmăriri mediane de >3 ani, în grupul cu IMC mai ridicat, obezitatea nu a oferit un efect protector în absența inflamației în rândul pacienților aflați în dializă. În schimb, un IMC mai mare a fost asociat cu un avantaj de supraviețuire la pacienții care au prezentat inflamație. Studiul adaugă o piesă importantă la puzzle-ul paradoxului obezității, deoarece sugerează un rol major al inflamației ca modificador de efect.

Asocierea obezității și a inflamației cronice sub-clinice este considerată unul dintre mecanismele fiziopatologice majore responsabile de dezvoltarea BCV la persoanele obeze [31]. Se crede că inflamația sub-clinică în obezitate este legată de excreția mai multor mediatori pro-inflamatori, inclusiv factorul de necroză tumorală- α (TNF- α). Nivelurile mediatorilor pro-inflamatori sunt asociate cu prognosticul și severitatea BCV [31, 32].

Inflamația sub-clinică este, de asemenea, o caracteristică comună a IC [31]. TNF- α și alți mediatori pro-inflamatori sunt crescuți la pacienții cu IC independent de IMC [33]. Niveluri mai ridicate ale acestor mediatori pro-inflamatori, în special TNF- α , sunt asociate cu o severitate mai mare a IC și un prognostic mai rău pentru IC [31, 33]. Cu toate acestea, în ciuda dovezilor care leagă obezitatea de inflamația cronică subclinică și BCV, obezitatea la pacienții cu IC a fost asociată în mod paradoxal cu o supraviețuire mai bună pe termen scurt și lung [34]. O explicație este că obezitatea, ca afecțiune inflamatorie cronică, reglează în jos răspunsul sistemului imunitar la afecțiuni pro-inflamatorii, cum ar fi IC [34, 35].

TNF alfa are doi receptori activi, TNFR1 și TNFR2. TNFR2 este cardioprotector care declanșează angiogeneza îmbunătățită și are un impact benefic asupra endotelului, celulelor hematopoetice și cardiomiocitelor. TNFR1, pe de altă parte, este prezent pe toate celulele și poate limita remodelarea cardiacă și este în general considerat pro-inflamator. Creșterea IMC poate avea o asociere cu echilibrul general de adipokine benefice și dăunătoare care stimulează în mod favorabil răspunsul inflamator și sistemul imun să răspundă în perioadele de boală critică, exercitând,

de asemenea, un efect cardioprotector care atenuează răspunsul cardiac la stresul provocat de IC. Acest concept nu este diferit de preconditionarea ischemică, în care pacienții cu ischemie cu debit scăzut sau intermitent a unei extremități afectate sunt mai toleranți la episoadele ischemice decât pacienții cu perfuzie preexistentă normală [36]. Este important să subliniem că efectele benefice ale TNF-alfa sunt contextuale și depind de o serie de factori, inclusiv de nivelul și durata expunerii la TNF-alfa, precum și de alți mediatori inflamatori și mecanisme compensatorii din organism. Există interacțiuni complexe între citokinele pro-inflamatorii, adipokine, mediatori ai inflamației și adaptări metabolice care pot avea un impact diferit asupra stării cardiovasculare în funcție de contextul clinic și de compoziția corporală a pacientului. În final, aceste mecanisme sunt încă subiect de cercetare și nu sunt pe deplin înțelese.

Concluzie.

Aspectele pro-inflamatorii ale obezității joacă un rol complex în fiziopatologia insuficienței cardiace ischemice și în evoluția acesteia. Deși există un paradox aparent al obezității în această afecțiune, înțelegerea mai profundă a rolului inflamației în contextul obezității și insuficienței cardiace ischemice poate ajuta la dezvoltarea unor strategii de tratament mai precise și eficiente pentru acești pacienți. Este clar că obezitatea și IC sunt procese complexe și multifactoriale, iar interacțiunile dintre acestea necesită o investigație mai detaliată pentru a dezvălui complet natura paradoxului obezității în IC.

Bibliografie.

1. Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, Bibra H von. *Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance*. Sci Rep 2021;11:8224.
2. World Health Organization. *Obesity and overweight factsheet*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Medina-Inojosa JR, Batsis JA, Supervia M, Somers VK, Thomas RJ, Jenkins S, Grimes C, Lopez-Jimenez F. *Relation of waist-hip ratio to long-term cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 2018;121:903–909.
4. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. *The concept of normal weight obesity*. Prog Cardiovasc Dis 2014;56:426–433).
5. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, Jensen MD, Roger VL, Singh P, Lopez-Jimenez F. *Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality*. Ann Intern Med 2015; 163:827–835).

6. Sattar N, Welsh P. The obesity paradox in secondary prevention: a weighty intervention or a wait for more evidence? *Eur Heart J* 2020;41:2678–2680.
7. Vyas V, Lambiase P. *Obesity and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and novel therapeutic opportunities*. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8:28–36).
8. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. *Management of cardiovascular diseases in patients with obesity*. *Nat Rev Cardiol*. 2017;15(1):45–56. doi:10.1038/nrcardio.2017.108]
9. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. *Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox*. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(2) :266–279. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.001
10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, et al. *An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142–150. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.003].
11. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK, et al. *Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients*. *Kidney Int* 1999;55:1560–1567. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00389.x>.
12. Ryosuke Sato and Stephan von Haehling. *Revisiting the obesity paradox in heart failure: what is the best anthropometric index to gauge obesity?* *European Heart Journal* (2023) 44, 1154–1156. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad079>
13. Doehner W, Gerstein HC, Ried J, Jung H, Asbrand C, Hess S, Anker SD. *Obesity and weight loss are inversely related to mortality and cardiovascular outcome in prediabetes and type 2 diabetes: data from the ORIGIN trial*. *Eur Heart J* 2020;41: 2668–2677).
14. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies*. *Lancet* 2006;368:666–678).
15. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. *Eur Heart J* 2013;34:1404–1413.).
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. *Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure*. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>).
17. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, Sattar NN, Desai AS, Køber L, et al. *Association between anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox*. *Eur Heart J* 2023;44:ehad083. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad083>)
18. Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911–919;
19. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. *Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?*. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:89-100 <https://doi.org/10.2147/VHRM.S168946>
20. Saleh ZT, Lennie TA, Darawad M, Alduraidi H, Elshatarat RA, Almansour IM, Moser DK. *The health outcomes of inflammation and obesity in patients with heart failure*. *Heart Lung*. 2020 Nov-Dec;49(6):896-901. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.05.010. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32507469; PMCID: PMC8101500
21. WHO. *Obesity and Overweight (Factsheet no 311)*, 11 August 2015
22. *European Heart Journal* (2023) 44, 1154–1156 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad079>
23. Salvino NFA, Sousa LTd, Abrahao FM, Spinetti PPdM, Sales ALF, Neves de Albuquerque F, Bittencourt MI, de Moraes PCB, Esporcatte R and Mourilhe-Rocha R (2023) *Is the obesity paradox in outpatients with heart failure reduced ejection fraction real?* *Front. Cardiovasc. Med*. 10:1239722. doi: 10.3389/fcvm.2023.1239722
24. Tiffany M. Powell-Wiley, MD, MPH, FAHA, Chair Paul Poirier, MD, PhD, FAHA, Vice Chair Lora E. Burke et al.. *Circulation*. 2021;143:e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973)].
25. 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.)
26. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. *Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-44
27. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. *The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis*. *Eur J Epidemiol* 2014;29:801-12
28. Takagi H, Umamoto T. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. *Overweight, but not obesity, paradox on mortality following coronary artery bypass grafting*. *J Cardiol* 2016;68:215-21
29. Khanna D, Rehman A. *StatPearls. Treasure Island*. Treasure Island: StatPearls [Internet]; 2022. Pathophysiology of Obesity).
30. Stenvinkel P, Gillespie I, Thunks J, Addison J, Kronenberg F, Druke T, Marcelli D, Scherthaner G, Eckardt KU, Floege J, Froissart M, Anker S: *The paradoxical association between body mass index and mortality in hemodialysis patients is modified by inflammation*. *J Am Soc Nephrol* 27: 1479–1486, 2016).
31. Van Linthout S, Tschope C. *Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both?* *Current heart failure reports*. 2017;14(4):251–265)
32. Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, Weyand CM, Wojta J. *Inflammation and cardiac outcome*. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):259–264.]

33. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. *Role of Inflammation in Heart Failure*. Current atherosclerosis reports. 2017;19(6):27-].
34. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. *Obesity paradox does exist*. Diabetes care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S276–S281
35. Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. The Journal of allergy and clinical immunology. 2005;115(5):911–919;
36. Ludwig, N., Hurt, R.T. & Miller, K.R. *The obesity paradox: validity and clinical implications*. Curr Pulmonol Rep 6, 58–63 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13665-017-0167-y>.