

Associação entre o índice de massa corporal e a gravidade e complexidade das lesões coronarianas em pacientes pós-infarto

Association of body mass index and coronary lesions severity and complexity in post-myocardial infarction patients

Victor Otávio Derossi¹, Maíra Letícia Schwaab¹, Roberto Leo da Silva², Tammuz Fattah², Daniel Medeiros Moreira²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre o índice de massa corporal e a gravidade das lesões coronarianas em pacientes com infarto agudo do miocárdio. **Métodos:** Coorte aninhada ao Catarina Heart Study que avaliou 350 indivíduos durante o primeiro evento de infarto agudo do miocárdio e o 30º dia pós-infarto. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. Após o resultado da distribuição, a avaliação de variáveis quantitativas foi feita pelo teste de *t* de Student, pela correlação de Pearson, pelo teste de Mann-Whitney e pela correlação de Spearman. **Resultados:** Indivíduos com obesidade G2 (15,4%) tiveram maior probabilidade de trombose em 30 dias em comparação a indivíduos com índice de massa corporal normal (1,1%), com $p=0,005$. Indivíduos com obesidade grau 1 (6,0%) e obesidade grau 2 (7,7%) tiveram mais eventos de infarto agudo do miocárdio em 30 dias em comparação a indivíduos com índice de massa corporal normal (0,0%), com $p=0,019$ e $p=0,009$, respectivamente. Nenhuma associação significativa foi encontrada em termos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mortalidade e complexidade das lesões coronarianas (escore SYNTAX e TIMI frame count). **Conclusão:** A obesidade em diversos graus está diretamente associada a fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo. Não houve associação entre o índice de massa corporal com a gravidade das lesões coronarianas ou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Não houve diferença na mortalidade comparando-se indivíduos com índice de massa corporal elevado a pacientes com índice de massa corporal normal. Pacientes com obesidade tiveram mais desfechos cardiovasculares, como trombose e novo evento de infarto agudo do miocárdio em 30 dias, ao serem comparados a pacientes com índice de massa corporal normal. Outros desfechos de seguimento em 30 dias não estiveram associados ao índice de massa corporal.

Descritores: Obesidade; Infarto; Mortalidade; Função ventricular

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between body mass index and severity of coronary lesions in patients with acute myocardial infarction. **Methods:** A cohort nested to Catarina Heart Study, which evaluated 350 individuals during the first event of myocardial infarction and the 30th day post-infarction. Qualitative variables were analyzed using the Chi-square test. After the distribution result, the evaluation of quantitative variables was done through Student's *t*-test, Pearson's correlation, Mann-Whitney's test, and Spearman's correlation. **Results:** Individuals with G2 obesity (15.4%) had a greater probability of having thrombosis in 30 days compared to individuals with normal body mass index (1.1%), $p=0.005$. Individuals with G1 obesity (6.0%) and G2 obesity (7.7%) had more events of myocardial infarction in 30 days compared to individuals with normal body mass index (0.0%), with $p=0.019$ and $p=0.009$, respectively. No significant association was found in terms of left ventricle ejection fraction, mortality, and complexity of coronary lesions (SYNTAX score and TIMI frame count). **Conclusion:** Obesity in several degrees is directly associated with risk factors for cardiovascular disease, such as hypertension, dyslipidemia, and smoking. There was no association between the body mass index and the severity of coronary lesions or left ventricle ejection fraction. There was no difference in mortality comparing individuals with high body mass index to patients with normal body mass index. Patients with obesity had more cardiovascular outcomes, such as thrombosis and a new event of myocardial infarction in 30 days when compared to patients with normal body mass index. Other follow-up outcomes in 30 days were not associated with body mass index.

Keywords: Obesity; Infarction; Mortality; Ventricular function

¹ Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

² Instituto de Cardiologia de Santa Catarina, São José, SC, Brasil.

Data de submissão: 29/7/2020. **Data de aceite:** 18/10/2020.

Autor correspondente: Victor Otávio Derossi. Rua Coronel Vicente Gamborgi, 111 – Centro – CEP: 88501-125 – Lages, SC, Brasil – Tel.: 55 (48) 99152-0242
E-mail: victor.otderossi@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE: 55450816.0.1001.0113.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: DMM.

Coleta, análise e interpretação de dados: VOD, MLS, RLS e TF.

Redação e revisão crítica do manuscrito: DMM.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: DDM.

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana permanece como a primeira causa de óbito nos Estados Unidos, com incidência aproximada de 580 mil casos por ano e 210 mil recorrências.¹ No cenário brasileiro, a mortalidade por doenças cardiovasculares atingiu aproximadamente 385 mil óbitos em 2011, e, destes, 31% foram devido à doença arterial coronariana.² Em outra circunstância, a estimativa de adultos com obesidade (definida como índice de massa corporal – IMC – $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pela Organização Mundial da Saúde – OMS)³ em 195 países foi de aproximadamente 600 milhões de indivíduos,⁴ e sua interação com as doenças cardiovasculares inclui a disfunção endotelial e do estado inflamatório, com consequente efeito de resistência insulínica, aumento da pressão arterial, anormalidades séricas do colesterol total e de suas frações (lipoproteína de baixa densidade – LDL –, lipoproteína de alta densidade – HDL – e apolipoproteína-B)⁵ e remodelamento concêntrico do miocárdio.⁶

Diante do contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o IMC e a gravidade e a complexidade das lesões coronarianas em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODOS

Estudo de coorte aninhado ao *Catarina Heart Study*, realizado a partir de questionários nos hospitais da Grande Florianópolis, em Santa Catarina. Foram avaliados 350 pacientes de ambos os sexos, com primeiro evento de IAM entre julho de 2016 até junho de 2018.

Foram critérios de inclusão idade superior a 18 anos e presença de dor precordial sugestiva de IAM associada a eletrocardiograma com nova elevação do segmento ST no ponto J em duas derivações contíguas com os limites $\geq 0,1 \text{ mV}$ em todas as derivações para além das derivações V2-V3 em que se aplicam os limites seguintes: $\geq 0,2 \text{ mV}$ nos homens ≥ 40 anos; $\geq 0,25 \text{ mV}$ nos homens < 40 anos, ou $\geq 0,15 \text{ mV}$ nas mulheres ou presença de dor precordial sugestiva de IAM associada à elevação de troponina I ou enzima creatinina quinase (CK-MB) acima do percentil 99 do limite superior de referência. Infarto agudo do miocárdio prévio foi considerado critério de exclusão.

O desfecho principal deste estudo foi a associação entre o IMC e a complexidade das lesões coronarianas em pacientes pós-infarto (avaliada por meio do escore SYNTAX). Os desfechos secundários foram: caracterizar os aspectos sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, associar o IMC com o SYNTAX; associar o IMC com o *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count* (em pacientes com IAM com supradesnívelamento do ST); associar o IMC à fração de ejeção do ventrículo esquerdo após o IAM e associar o IMC à incidência de

reinverso, reestenose, mortalidade, acidente vascular cerebral (AVC) e eventos combinados (reinverso, reestenose, mortalidade e AVC) em 30 dias.

A coleta de dados foi realizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo sido então aplicado um questionário do *Catarina Heart Study* na ocasião do IAM e após 30 dias da ocorrência desse evento. A entrevista conteve duração aproximada de 40 minutos e foi feita em um local reservado no Instituto de Cardiologia de Santa Catarina. O sigilo e a autonomia do paciente foram respeitados na totalidade do processo.

Foram considerados indivíduos com obesidade grau 1 (G1) aqueles com IMC entre 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$, em obesidade grau 2 (G2) aqueles com IMC entre 35 e $39,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade grau 3 (G3) aqueles com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Variáveis qualitativas foram expressas por meio de números absolutos e percentuais e avaliadas pelo teste do qui-quadrado. Variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e avaliadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. Variáveis quantitativas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e amplitude interquartil e avaliadas por meio do teste de Mann-Whitney. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As avaliações de correlação foram realizadas por meio da correlação de Pearson quando todas as variáveis seguiram a normalidade ou por meio da correlação de Spearman. A significância foi estabelecida pelos valores de $p < 0,05$.

Foi calculada uma amostra de 189 pacientes, com poder de 90% e alfa de 0,05 para encontrar correlação de Pearson de 0,3 entre SYNTAX e IMC.

Este estudo foi submetido e aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina nos termos da resolução 466/12, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, tendo por base os princípios da beneficência, não maleficência, justiça e autonomia, sob o protocolo CAAE 55450816.0.1001.0113. Todos os pacientes receberam orientação sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados devem ser armazenados por 5 anos, caso haja solicitação do CEP das entidades participantes.

RESULTADOS

Foram avaliados 350 pacientes com média de idade de $59 \pm 11,08$ anos. Na tabela 1, estão descritas as categorias sociodemográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes em estudo. Observou-se predominância da população do sexo masculino (64,0%). Pacientes hipertensos representaram mais da metade (58,3%) da população em estudo, e aproximadamente metade da população apresentou IAM com supradesnívelamento do ST.

Tabela 1. Descrição dos parâmetros clínicos, laboratoriais e sociodemográficos

Variáveis	n
Sexo masculino	224 (64,0)
HAS	204 (58,3)
DM	81 (23,1)
Dislipidemia	120 (34,4)
História familiar	153 (43,7)
AVC prévio	7 (3,2)
DAOP	3 (1,4)
Tabagismo	122 (34,9)
Álcool	103 (29,4)
IAMCST	169 (48,4)
SYNTAX	319/12,0 (6,0-9,0)
TIMI frame count	132/22,0 (12,0-34,0)
Idade	350/59,0±11,1
FEVE	252/50,6±13,5
Cintura abdominal	313/95,0± 3,8
IMC	342/27,6±5,0
Normal	102 (29,8)
Sobrepeso	146 (42,6)
Obesidade G1	61 (17,8)
Obesidade G2	14 (4,0)
Obesidade G3	8 (2,3)

Resultados expressos como n (%), n/mediana (amplitude interquartil) ou n/média ± desvio-padrão.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMC: índice de massa corporal; G: grau.

Houve associação dos diversos graus de obesidade que apresentam hipertensão arterial sistêmica (HAS; 73,49%) comparando-se a indivíduos com IMC normal (50,00%), com $p=0,001$. Outras associações entre fatores de risco e obesidade são apresentadas na tabela 2.

A associação entre o IMC e as variáveis de seguimento pode ser visualizada na tabela 3. Observou-se associação significativa entre a presença de trombose em 30 dias e pacientes com obesidade G2 (15,4%), quando comparados àqueles com IMC normal (1,1%), com $p=0,005$. Demais associações entre o IMC e os desfechos clínicos em 30 dias são apresentadas na tabela 3.

Não houve diferença significativa entre os grupos ao relacionar IMC com SYNTAX, TIMI *frame count* e FEVE dos pacientes com sobrepeso e obesidade a pacientes com IMC normal (Tabela 4).

Não houve correlação significativa entre SYNTAX, TIMI *frame count* e FEVE com o IMC (Tabela 5).

DISCUSSÃO

O presente estudo não demonstrou correlação significativa entre o IMC e a gravidade/complexidade das lesões coronarianas avaliadas pelo SYNTAX e pelo TIMI *frame count*, bem como correlação com a fração de eje-

Tabela 2. Associação entre obesidade e fatores de risco para doença cardiovascular

Variável	Normal (n=102)	Obesidade graus 1, 2 e 3 (n=83)	Valor de p
HAS	51 (50,00)	61 (73,49)	0,001
DM	20 (19,60)	26 (31,32)	0,06
Dislipidemia	29 (28,43)	39 (46,98)	0,009
História familiar	44 (43,13)	46 (55,42)	0,09
Tabagismo	45 (44,11)	19 (22,89)	0,003
Álcool	30 (29,41)	26 (31,32)	0,77

Resultados expressos por n (%).

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*.

ção do ventrículo esquerdo. Observou-se associação significativa entre a trombose intra-stent em 30 dias em pacientes com obesidade G2 e a presença de novo episódio de IAM em pacientes com obesidade G1 e G2, quando comparados a pacientes com IMC normal.

Os aspectos sociodemográficos e clínicos do estudo evidenciaram população predominante do sexo masculino, com idade média de 59 anos e notoriamente associada com sobrepeso ou obesidade, hipertensão, dislipidemia, histórico familiar de IAM e tabagismo ativo. Essas características corroboram estudos anteriormente propostos que avaliaram populações maiores.⁷⁻¹⁰

Tabela 3. Associação entre o índice de massa corporal e as variáveis de seguimento em 30 dias

Variáveis	Normal	Sobrepeso	Valor de p*	Obesidade G1	Valor de p*	Obesidade G2	Valor de p*	Obesidade G3	Valor de p*
Trombose	1 (1,1)	3 (2,5)	0,48	0	0,44	2 (15,4)	0,005	0	0,77
IAM	0	4 (3,2)	0,08	3 (6,0)	0,019	1 (7,7)	0,009	-	-
Angina instável	3 (3,4)	4 (3,2)	0,94	1 (2,0)	0,64	0	0,50	0	0,62
AVC	1 (1,1)	0	0,23	0	0,45	0	0,70	0	0,77
Reinternação	4 (4,5)	11 (8,8)	0,22	3 (6,0)	0,69	2 (15,4)	0,11	1 (14,3)	0,26
Morte cardiovascular	2 (2,2)	0	0,09	0	0,28	0	0,58	0	0,68
Morte qualquer	2 (2,2)	1 (0,8)	0,37	0	0,28	0	0,58	0	0,68
Eventos combinados	9 (10,6)	11 (8,7)	0,65	5 (10,2)	0,94	3 (23,1)	0,20	1 (14,3)	0,76

Resultados expressos como n (%).

*Comparado com IMC normal.

G: grau; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 4. Associação entre o índice de massa corporal e SYNTAX, *Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count* e fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Variável	Normal	Sobrepeso	Obesidade G1	Obesidade G2	Obesidade G3	Valor de p
SYNTAX	12,7±11,0	13,9±8,8	13,4±10,1	12,2±12,3	7,4±5,3	0,41
TIMI <i>frame count</i>	23,4±14,2	29,5±27,3	31,5±22,2	20,3±13,7	-	0,56
FEVE	48,9±15,0	50,9±12,4	50,3±14,3	56,1±7,4	58,0±10,6	0,38

Resultados expressos como média ± desvio-padrão.

Avaliado por meio da análise de variância.

G: grau; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.**Tabela 5.** Correlações entre índice de massa corporal e variáveis de complexidade e gravidade pós-infarto agudo do miocárdio

Variável	Correlação com IMC	Valor de p
SYNTAX	-0,01	0,81
TIMI <i>frame count</i>	0,08	0,31
FEVE	0,09	0,11

IMC: índice de massa corporal; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A associação da gravidade/complexidade das lesões coronarianas com o IMC não foi estabelecida neste estudo, apesar de indivíduos nos subgrupos de obesidade terem apresentado maior associação com fatores de risco cardiovascular, como HAS, dislipidemia e tabagismo ativo. A hipótese inicial deste estudo seria a de que haveria maior complexidade e gravidade das lesões coronarianas em pacientes com IMC elevado, o que não ocorreu. Existem algumas evidências que apontam que indivíduos obesos têm menor pontuação no SYNTAX, o chamado “paradoxo da obesidade”.^{11,12} Por outro lado, há dados de que indivíduos com síndrome metabólica apresentam maior número de *frames* no TIMI *frame count*, indicando pior perfusão, o que poderia ser justificado por maior disfunção endotelial e estresse oxidativo.^{13,14} Esses achados, contudo, contrastam com os apresentados pela amostra do presente estudo. Além da ausência dos parâmetros mencionados, este estudo também não identificou qualquer associação entre a função ventri-

cular e IMC. Apesar de apresentar poder suficiente para identificar potenciais associações entre essas variáveis, não é possível afirmar se uma amostra maior permitiria identificar pequenas diferenças entre os grupos. Cabe ressaltar que, se houvesse diferenças pequenas nas variáveis que avaliaram gravidade e complexidade, possivelmente seriam clinicamente irrelevantes.

Este estudo demonstrou associação significativa entre a obesidade com a presença de trombose e novo evento de IAM em 30 dias, o que poderia ser explicado pelo estado inflamatório crônico pelo acúmulo de tecido adiposo, associado à resistência desses indivíduos ao clopidogrel (por alteração metabólica na via hepática do citocromo P450), demonstrada por alguns estudos.^{15,16} Assim, há necessidade de novos estudos para determinar a melhor terapêutica nessa população. Não houve associação significativa com a mortalidade e o IMC no atual estudo, e, apesar da insuficiência do poder deste estudo para vincular o IMC com eventos cardiovasculares maiores, existem diferentes trabalhos que demonstram um paradoxo da obesidade, no qual indivíduos com IMC elevado apresentam menor mortalidade após longo tempo de seguimento, devido à sua maior reserva metabólica.¹⁷⁻¹⁹

Outros desfechos cardiovasculares de seguimento deste estudo (angina instável, reinternação, AVC e eventos combinados) não apresentaram associação significativa com o IMC, apesar de a população com obesidade estar associada com um pior perfil de risco cardiovas-

cular e, como consequência, ser mais suscetível a pior prognóstico ou complicações. Em contrapartida aos achados do presente estudo, verificaram-se maior incidência de reinternação, novo evento de IAM e AVC em pacientes nos extremos da classificação de IMC (normal e obesidade extrema) em outro estudo europeu.²⁰

As limitações deste estudo encontram-se na impossibilidade de estabelecer uma relação de causa e efeito, no poder da amostra e no curto tempo de seguimento para avaliação de desfechos cardiovasculares maiores. Os achados significativos, como a trombose e o IAM em 30 dias, podem ter sido uma eventualidade (erro tipo I), porém essas limitações não invalidam a relevância clínica dos achados desta pesquisa. Estudos adicionais a respeito da mortalidade associada ao IMC e de seus desfechos clínicos em longo prazo são necessários para melhor caracterização desse aspecto na população com obesidade.

CONCLUSÃO

A obesidade está associada com maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo ativo. Esta coorte demonstrou significativa associação entre obesos e a presença de novo infarto agudo do miocárdio e trombose em 30 dias. A gravidade/complexidade das lesões coronarianas, a mortalidade e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não estiveram associadas significativamente aos subgrupos. Novos estudos devem ser realizados com maior seguimento e amostras maiores para melhor caracterização dos desfechos clínicos após primeiro evento de infarto agudo do miocárdio e para estabelecer uma meta terapêutica em indivíduos com o infarto agudo do miocárdio elevado.

REFERÊNCIAS

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485. Erratum in: *Circulation*. 2017;135(10):e646. Erratum in: *Circulation*. 2017;136(10):e196.
- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727
- Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011
- World Health Organization (WHO). Obesity. Genève: WHO; 2017. Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369-81.
- Wierzbowska-Drabik K, Chrzanowski L, Kapusta A, Uznańska-Loch B, Płońska E, Krzemińska-Pakuła M, et al. Severe obesity impairs systolic and diastolic heart function - the significance of pulsed tissue Doppler, strain, and strain rate parameters. *Echocardiography*. 2013;30(8):904-11. doi: 10.1111/echo.12164
- Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, et al. Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-Segment elevation myocardial infarction results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):2642-50. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.030
- Dhoot J, Tariq S, Erande A, Amin A, Patel P, Malik S. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1104-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.033
- Shiga T, Kohro T, Yamasaki H, Aonuma K, Suzuki A, Ogawa H, et al. body mass index and sudden cardiac death in Japanese patients after acute myocardial infarction: Data From the JCAD study and HIJAMI-II registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008633. doi: 10.1161/JAHA.118.008633
- Lamelas P, Schwalm JD, Quazi I, Mehta S, Devereaux PJ, Jolly S, et al. Effect of body mass index on clinical events after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1453-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.043
- Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, Pressman GS, Figueredo VM, Lavie CJ, et al. Association between obesity and severity of coronary artery disease at the time of acute myocardial infarction: another piece of the puzzle in the "obesity paradox". *Int J Cardiol*. 2014;176(1):247-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.061
- 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(9):1277-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.06
- Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Bicer A, Sasmaz H, Yetkin E. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome: documented by Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am Heart J*. 2004;148(5):789-94. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.016
- Li Y, Wang Y, Jia D, Lv Y, Zhang Y, Guan Z, et al. Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels*. 2016;31(3):288-97. doi: 10.1007/s00380-014-0606-4
- Doğan A, Kahraman S, Usta E, Özdemir E, Görmüş U, Çiftçi C. Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(7):548-53. doi: 10.5543/TKDA.2016.44459
- Norgard NB, Monte SV. Obesity and Inflammation and Altered Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Drug Metab Lett*. 2017;11(1):3-13. doi: 10.2174/1872312811666170301110349
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69251-9
- Tan XF, Shi JX, Chen AM. Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:125. doi: 10.1186/s12872-016-0310-7
- Moscarella E, Spitaleri G, Brugaletta S, Sentí Farrarons S, Pernigotti A, Ortega-Paz L, et al. Impact of body mass index on 5-year clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after everolimus-eluting or bare-metal stent implantation. *Am J Cardiol*. 2017;120(9):1460-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.040
- Neeland IJ, Das SR, Simon DN, Diercks DB, Alexander KP, Wang TY, et al. The obesity paradox, extreme obesity, and long-term outcomes in older adults with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the NCDR. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(3):183-91. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx010