

## **CRONOLOGIA**

# **CENNI STORICI, SVILUPPO DELLE CONOSCENZE, PROSPETTIVE FUTURE**

**LUIGI CATTIN, RENATO FELLIN, ENZO MANZATO**

Nell'Editoriale a nostra firma dal titolo "ATEROSCLEROSI: necessità di una visione integrata" pubblicato nel Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi (GIA) nel 2019 suggerivamo ai Consigli Direttivi di SISA e della Fondazione SISA l'opportunità di realizzare un numero monografico nel quale potesse "trovare spazio un aggiornamento sintetico di ogni aspetto riguardante l'Aterosclerosi offerto all'attenzione dei nostri soci e dei lettori della nostra rivista". Siamo perciò grati agli organi direttivi della nostra Società per aver accolto questo suggerimento con la speranza che tale iniziativa possa corroborare la preparazione culturale, migliorare la qualità dell'attività clinica di tutti i giorni e la didattica agli studenti e ai medici specializzandi.

In questo capitolo introduttivo abbiamo cercato di riassumere i più antichi documenti sulla malattia e in secondo luogo tracciarne brevemente lo sviluppo delle conoscenze in epoca moderna a partire dalla metà dell'800 fino ai nostri giorni.

Saltuarie osservazioni (1) compiute all'inizio e metà ottocento sulla presenza di placche calcificate nell'aorta di antiche mummie egiziane hanno contribuito alla nascita della paleopatologia che riconosce in Marc Armand Ruffer (1859-1917) il padre fondatore (*Tabella 1*). La recente e casuale scoperta nelle Alpi austriache della

mummia congelata di sesso maschile Ötzi risalente a 3300 a.C. ha fornito un contributo decisivo alla nuova disciplina: l'indagine tomografica computerizzata (CT) ha mostrato la presenza di diffuse lesioni riconducibili ad aterosclerosi a livello carotideo e dell'aorta (2).

Tuttavia soltanto nel 2009 una equipe internazionale di paleopatologi ha dato inizio a uno studio sistematico (Horus) (3) di *marker* di aterosclerosi intesa come calcificazioni arteriose identificate con CT in mummie di diverse popolazioni antiche. Le indagini paleopatologiche di Horus svolte oltre che in Egitto in Perù negli stati sudovest degli USA e nelle isole Aleutine (Alaska) hanno documentato che l'aterosclerosi era presente seppure in percentuali diverse trasversalmente in tutte le popolazioni studiate, sia negli uomini, sia nelle donne, aumentava con l'età ed era probabilmente legata oltre che all'invecchiamento a fattori ambientali e genetici.

Parallelamente sul versante della letteratura medica antica venivano riportate descrizioni di sintomi evocativi della cardiopatia ischemica in fase acuta come nel papiro di Ebers risalente al 1550 a.C. dove si fa riferimento a "dolore precordiale irradiato agli arti foriero di morte imminente". Mentre nel Corpus Ippocraticum, che raccoglie una serie di testi elaborati da Ippo-

**Tabella 1 - Cenni di storia dell'aterosclerosi.**

PALEOPATOLOGIA	Sintomatologia clinica riportata in documenti antichi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologia millenaria</li> <li>• Paleopatologia, fondatore Marc Armand Ruffer (1859-1917)</li> <li>• Aterosclerosi nelle mummie egizie</li> <li>• Mummia Ötzi 3300 anni a.C.</li> <li>• Studio HORUS: inizio nel 2009 in quattro popolazioni antiche di culture diverse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiro di Ebers 1550 a.C.: “dolore pericordiale irradiato agli arti, foriero di morte imminente”</li> <li>• Ippocrate 460-377 a.C. In Corpus Hippocraticum perfetta descrizione dell'angina pectoris “dolore acuto in regione mammaria, irradiato al collo e al braccio, spesso seguito da morte improvvisa”</li> <li>• Albrecht von Haller (1708-1777) In Opuscula Pathologica (1775) conia il termine ateroma → aterosclerosi</li> </ul>

crate (460-377 a.C.) e dai suoi discepoli (4) si trova una precisa descrizione dell'angina come “dolore acuto in regione mammaria che si irradia alla clavicola, al collo e al braccio” e ancora “quando gli attacchi di dolore al torace sono frequenti, nelle persone anziane sono spesso seguiti da morte improvvisa”.

Nei secoli successivi sono presenti aneddotiche descrizioni cliniche di eventi riferibili alla cardiopatia ischemica (pazienti con xantomi, angina e morte improvvisa) ma è soltanto nel generale progresso delle scienze avvenuto nei secoli 18° e 19° che la conoscenza della malattia “aterosclerosi” compie decisivi passi avanti. A metà 800 il patologo boemo-austriaco Karl von Rokitansky

(1804-1878) interpreta la malattia come dovuta alla deposizione sulla parete arteriosa di piccoli coaguli che evolvono in tessuto fibroso (*teoria della incrostazione*), mentre pochi anni dopo il tedesco Rudolf Virchow (1821-1902) indica nell'infiammazione dell'endotelio il “primum movens” della successiva degenerazione grassa delle lesioni (*teoria infiammatoria*) (Tabella 2).

Se l'essenza anatomo-patologica dell'aterosclerosi cominciava a definirsi, un deciso passo avanti nella conoscenza delle cause è venuto nei primi anni del '900 con la pubblicazione (5) degli esperimenti dei patologhi russi Nikolai N. Anitschow e Semens S. Chaladow i quali dimostravano che l'ipercolesterolemia indotta nei conigli con

**Tabella 2 - Evoluzione nel tempo delle teorie patogenetiche dell'aterosclerosi.**

Teorie patogenetiche derivate da studi di anatomia patologica	Moderne teorie eziopatogenetiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karl von Rokitansky (1804-1878) Teoria della incrostazione “piccoli coaguli che si depositano sulla parete arteriosa e evolvono in tessuto fibroso”</li> <li>• Rudolf Virchow (1821-1902) Teoria infiammatoria “le lesioni ateromasiche sono precedute da una fase di natura infiammatoria”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teoria lipidica e ipotesi del colesterolo</li> <li>• Teoria della risposta al danno</li> <li>• Teoria monoclonale</li> <li>• Teoria infiammatoria</li> <li>• Teoria ossidativa</li> <li>• Teoria della risposta alla ritenzione</li> </ul>

diete ricche in colesterolo era seguita dalla formazione di strie lipidiche evolutive in lesioni aterosclerotiche. Si palesava quindi il concetto di un rapporto causale tra dieta ricca in grassi e malattia.

Pochi anni dopo anche la ricerca clinica forniva un forte supporto alla ipotesi del colesterolo. Gli accurati studi di Carl Müller (6) in pazienti norvegesi identificavano forme famigliari di ipercolesterolemia e nei casi in cui essa era trasmessa in forma autosomica dominante (FH) era associata a un altissimo rischio di cardiopatia ischemica. I successivi esperimenti di John William Gofman (7) oltre dimostrare che i lipidi plasmatici sono trasportati in complessi lipido-proteici (lipoproteine), identificavano nella frazione lipoproteica a bassa densità (LDL) del colesterolo nel sangue la maggiore responsabile di queste alterazioni. Si andava strutturando in questo modo la teoria lipidica o meglio "l'ipotesi del colesterolo" dove la sequenza dieta ad alto contenuto di colesterolo → ipercolesterolemia (↑ LDL) → strie lipidiche rappresentava il probabile meccanismo eziopatogenetico iniziale della malattia.

L'avvento della seconda guerra mondiale e i difficili anni che seguirono determinarono una pausa forzata nella ricerca ma già nei primi anni '50 Gertler M e White P in una magistrale indagine clinica condotta su 100 pazienti di età inferiore a 40 anni affetti dalla cardiopatia coronarica identificavano in sesso maschile, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, storia famigliare positiva e obesità addominale fattori che predisponavano alla malattia (8).

Ma è soprattutto l'epidemiologia cardiovascolare che nasceva proprio in quelli stessi anni negli Stati Uniti e in Europa a determinare un maggiore sviluppo delle conoscenze: confermavano e ampliavano le osservazioni cliniche sopra riportate in-

roducendo il concetto di fattori di rischio maggiori e minori e la gradualità del rischio in rapporto al numero e alle loro varie combinazioni.

Il pionieristico Seven Countries Study iniziato nel 1953 e coordinato da Keys A (9) dimostrava che i soggetti che seguivano un'alimentazione ricca in grassi saturi avevano una colesterolemia più elevata e l'aumento dell'incidenza della cardiopatia ischemica era proporzionale ai valori della colesterolemia.

L'epidemiologia in ambito cardiovascolare quindi ha svolto un ruolo fondamentale: oltre a definire i fattori di rischio e la loro gerarchia nella determinazione del rischio ha permesso di conoscere la distribuzione dei diversi quadri clinici della malattia nelle diverse popolazioni, di cogliere le variazioni dell'incidenza in rapporto alle modificazioni dietetiche, alla terapia comportamentale e farmacologica e ha fornito le basi razionali per gli interventi di prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi nelle popolazioni a rischio. Il lavoro di Puddu e Menotti che segue, riassume gli importanti contributi a questa problematica da parte della Scuola Italiana sia in ambito nazionale che internazionale.

Nel frattempo la ricerca in ambito lipidologico compiva enormi progressi. Abell LL, et al. (1952) proponevano un metodo laborioso ma molto preciso del dosaggio del colesterolo plasmatico, Korn ED (1955) scopre la lipasi lipoproteica e ne descrive la funzione nel metabolismo delle lipoproteine, mentre l'impiego dell'ultracentrifuga preparativa a opera di Havel RJ, et al. (1955) permetteva una precisa separazione delle lipoproteine plasmatiche.

Nel 1961 nella coorte del Framingham Study (Kannel WB, et al. (10)) l'aumento del colesterolo viene riconosciuto come potente fattore di rischio di cardiopatia ischemica e pochi anni dopo (1969) Dayton

S e Pearce ML fornivano una prima dimostrazione di prevenzione della malattia con dieta a basso contenuto di lipidi. Berg K nel 1963 descrive la presenza di una lipoproteina, lipoproteina (a) - Lp (a) il cui potenziale aterogeno sarà riconosciuto negli anni successivi mentre Bloch KE e Lynen F (premi Nobel per la medicina nel 1964) completano la descrizione delle tappe metaboliche che portano alla sintesi del colesterolo a partire dall'acetil-CoA e l'idrossimetil CoA reductasi come enzima "*rate limiting*" della catena il cui blocco da parte delle statine rappresenta il primo efficace trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia e di prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica (Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 1994).

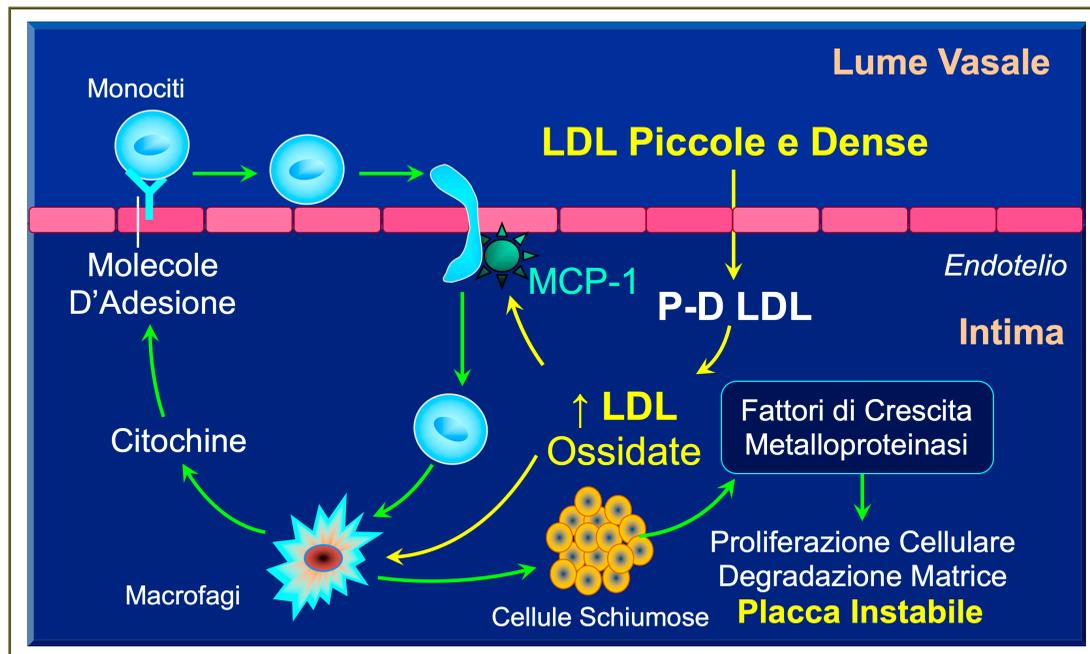
Gli anni '60 sono stati particolarmente fecondi: Fredrikson DS, et al. (11) propongono una prima classificazione fenotipica delle lipoproteine basata sul dosaggio dei lipidi e sulla elettroforesi su carta delle lipoproteine, uno strumento diagnostico semplice che permette di definire non solo l'alterazione lipoproteica presente ma anche l'eventuale rilevanza ai fini del rischio cardiovascolare. Estremamente rilevante il contributo di Glomset JA (1964) che identifica nel plasma l'enzima Lecitina-colesterolo-aciltransferasi e ipotizza un ruolo delle HDL nella rimozione del colesterolo dai tessuti periferici.

Nei primi anni '70 lo studio europeo di Carlsson et al. 1972 evidenzia una correlazione positiva tra trigliceridi plasmatici e cardiopatia ischemica e Alaupovic et al. (1972) descrivono una prima caratterizzazione delle apoproteine delle lipoproteine. Seguono due ricerche cruciali che permettono un grande progresso nella comprensione dei rapporti tra metabolismo lipidico

e aterosclerosi: Eisemberg et al. (12) evidenzia la conversione delle VLDL in IDL e LDL, mentre Brown MS e Goldstein JL (13) (premio Nobel) dimostrano che il catabolismo delle LDL avviene in parte attraverso un sistema recettoriale le cui alterazioni permettono la distinzione tra soggetti ipercolesterolemici omo e eterozigoti e danno inizio alla conoscenza delle basi molecolari della omeostasi cellulare del colesterolo.

L'ammodernamento tecnologico avvenuto negli anni '70 (microscopia elettronica, endoscopia vascolare, biologia molecolare, genetica, ecc.) permetteva di studiare l'aterosclerosi anche nelle sue fasi iniziali; ciò ha portato alla elaborazione di diverse teorie eziopatogenetiche (*Tabella 2*).

Accenniamo brevemente alla teoria della "risposta al danno" strettamente legata alla "teoria infiammatoria" che hanno il maggiore supporto sperimentale. Ross R e Glomset J (14) (*Figura 1*) identificano quale *primum movens* dell'aterosclerosi la desquamazione endoteliale seguita dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce in risposta al fattore di crescita piastrinico (PDGF). Lo stesso R. Ross successivamente (1999) dimostrava che qualsiasi *noxa* capace di alterare la membrana endoteliale induceva una risposta infiammatoria caratterizzata dalla espressione sulla superficie endoteliale di molecole di adesione VCAM-1 e P selectina in grado di legare linfociti T e monociti e di internalizzarli nello strato sub-intimale dove, sotto lo stimolo di diversi fattori dell'infiammazione, assumono l'aspetto e le caratteristiche dei macrofagi e delle *foam cell* (*Figura 1*). È importante ricordare che queste precoci lesioni dell'endotelio tendono a regredire o ad arrestarsi nel loro sviluppo in rapporto alla cessazione degli stimoli che le hanno prodotte. Esistono numerose evidenze cliniche e sperimentali di questo fenomeno che costituiscono il fondamento della pos-

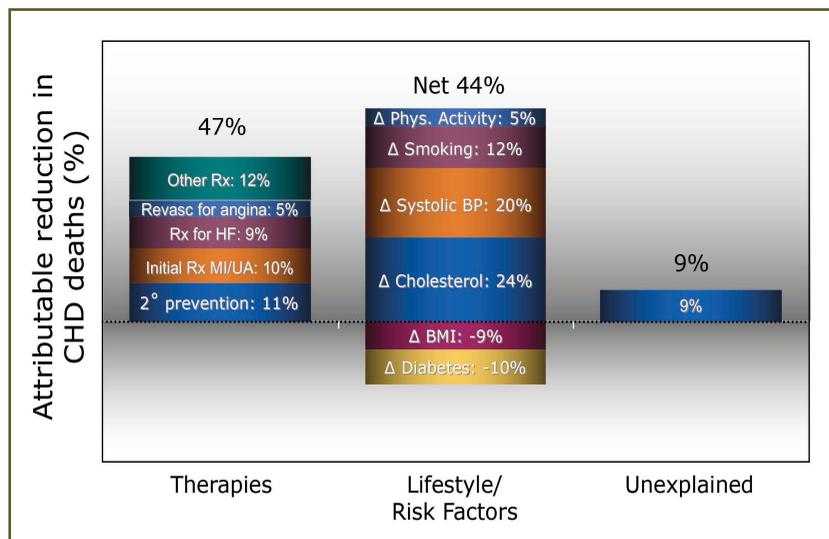


**Figura 1** - Illustrazione schematica della teoria infiammatoria sec. R. Ross; spiegazione nel testo.  
 Ross R. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-126.

sibile prevenzione della malattia e delle sue complicanze.

Dislipidemia, in particolare ipercolesterolemia, ipertensione, diabete e fumo di sigaretta sono in grado di indurre disfun-

zione endoteliale e possono essere considerati più che fattori di rischio cause di aterosclerosi. Si definisce in questo modo la natura spesso multifattoriale della malattia che impone un approccio diagnostico



**Figura 2** - Declino percentuale della mortalità cardiovascolare attribuibile alla terapia, all'intervento sui fattori di rischio e a fattori non identificati (riprodotta da Ford ES et al. *N Engl J Med* 2007; 356:2388).

globale a tutti i fattori eventualmente presenti e al loro trattamento. Nella *figura 2* è rappresentato il declino percentuale della mortalità cardiovascolare attribuibile alla terapia e all'intervento sui fattori di rischio. Particolarmente frequente all'interno di questo è il *cluster* sovrappeso, dislipidemia, ipertensione e diabete la cosiddetta sindrome metabolica caratterizzata da meccanismi fisiopatologici in parte condivisi e da un elevato rischio di complicanze vascolari. Nel complesso trattamento di questa forma basata sulle modificazioni dello stile di vita e l'uso di farmaci, il risultato in termini di prevenzione delle complicanze vascolari, la riduzione del colesterolo LDL deve essere proporzionale al livello del rischio cardiovascolare globale (15).

Il diabete mellito esemplifica bene il rischio plurimetabolico, che riassume in sé le condizioni che portano alla formazione e sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze. Rispetto ai non diabetici, la colesterolemia nel diabetico ha un potere aterogeno maggiore, testimoniato dagli eventi ischemici coronarici e cerebrali più frequenti per livelli uguali di colesterolo circolante rispetto ai non diabetici. La qualità delle LDL circolanti è differente rispetto a quelle del soggetto non diabetico: per le dimensioni più piccole e più ricche in ApoB penetrano più facilmente la parete arteriosa sono più rapidamente ossidate e glicosilate; scarsamente riconosciute dal recettore per ApoB-100, vengono captate dal recettore *scavenger* dei monociti-macrofagi ed internalizzate a formare le *foam cell*, innescando il processo che porta alla formazione della placca. Oltre all'iperglicemia, la fisiopatologia del diabete tipo 2 si caratterizza per la sindrome da insulino-resistenza, che riassume in sé i principali fattori di rischio cardiovascolare come sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa ed ipertrigliceridemia con le già ricordate

LDL piccole e dense che, insieme ai livelli elevati di ApoB e bassi di HDL-colesterolo, formano la cosiddetta dislipidemia aterogena (Otvos JD, (16)), attiva in un ambiente di tipo pro-coagulativo e pro-infiammatorio.

L'impiego delle tecniche di *imaging* intra-coronarico di tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno consentito di identificare gli aspetti caratteristici delle placche e di correlarle con le immagini immuno-istologiche. In ragione della loro fisiopatologia, le placche ateromasiche instabili (*culprit plaque*) del diabetico sono particolarmente ricche di cristalli di colesterolo e macrofagi con abbondanza di microvasi e assottigliamento del cappuccio fibroso che rendono ragione dell'evoluitività della lesione. Anche le placche senza rottura (*nonculprit plaque*) delle coronarie con trombosi si presentano ricche di lipidi con assottigliamento del cappuccio nei soggetti con diabete rispetto ai non diabetici (Burke AP, (17)); in questi soggetti la quantità di lipidi intra-placca si correla direttamente con il grado di controllo metabolico, definito dal livello plasmatico di HbA1c. Vi è dunque una straordinaria concordanza tra *imaging* intra-coronarico, quadri di immuno-istochimica e instabilità clinica del diabete, caratterizzata da elevata incidenza di infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare, prognosi peggiore dopo angioplastica coronarica e bypass aorto-coronarico, ma anche superiorità in termini di sopravvivenza del bypass aorto-coronarico rispetto all'intervento di angioplastica (Carson JL, (18)). Le linee guida delle principali società scientifiche, che rappresentano la conclusione del percorso fisiopatologico e clinico, concordano nel raccomandare un atteggiamento terapeutico particolarmente aggressivo nei soggetti con diabete, che vengono d'ufficio assegnati ad una categoria di rischio elevata, anche in assenza di ischemia d'organo,

e molto elevata in quelli con sindrome coronarica acuta o equivalente ischemico.

Negli ultimi decenni i progressi della ricerca scientifica hanno reso possibile raggiungere traguardi di conoscenze e possibilità di diagnosi e terapia impensabili fino a poco tempo fa.

Tra questi importanti contributi nell'ambito dell'aterosclerosi, basti pensare alla evoluzione delle scienze biologiche, in particolare della biologia molecolare e della genetica. Sono stati delucidati numerosi meccanismi molecolari che presiedono al metabolismo lipoproteico e ai processi fisiopatologici che portano all'aterosclerosi. Questo ha permesso di individuare possibilità terapeutiche specifiche per passaggi fondamentali nella patogenesi dell'aterosclerosi. Tra questi risultati, dei quali già stiamo usufruendo i frutti in ambito clinico, va inclusa la conoscenza del ruolo di PCSK9 nella fisiopatologia del recettore delle LDL e della regolazione conseguente della concentrazione plasmatica delle LDL. Infatti, oggi disponiamo di terapie che controllano le concentrazioni di LDL intervenendo su PCSK9 con anticorpi specifici, ma già si prospetta l'uso di altre tecniche che interferiscono con la sintesi di questa proteina se non addirittura (per ora nell'animale) con modificazioni genetiche che portano ad analoghi benefici effetti sul processo aterosclerotico. In tale ambito, più recentemente, sono stati identificati altri obiettivi terapeutici (come la ATP citrato-liasi) che hanno permesso di portare allo sviluppo di farmaci (acido bempedoico) che controllano le concentrazioni di LDL con meccanismo diverso da quello delle statine. Restando nell'ambito del metabolismo lipoproteico le nuove conoscenze hanno permesso di sviluppare originali terapie per dislipidemie rare, come la sindrome chilomicronemica familiare.

L'uso del computer e la gestione di banche dati costituite da una enorme mole di informazioni, unite alle caratteristiche genetiche dei singoli soggetti, hanno permesso lo sviluppo di "banche biologiche", che hanno contribuito alla ricerca sulla patogenesi della aterosclerosi con metodiche del tutto nuove, come la randomizzazione mendeliana.

Gli sviluppi tecnologici e l'uso dell'informatica hanno portato allo sviluppo di tecniche di visualizzazione, non solo morfologica, ma anche funzionale, dell'apparto cardiocircolatorio, che permettono oggi una gestione clinica sempre più personalizzata del paziente.

Anche l'aterosclerosi è ormai entrata nell'era della medicina di precisione, che ci fa intravedere nel prossimo futuro nuovi scenari e nuovi benefici per i nostri pazienti, sempre che li sappiamo intelligentemente sfruttare.

Lo spazio forzatamente limitato riservato a ogni contributo della monografia non ci ha permesso di citare e commentare altri lavori scientifici egualmente importanti della storia dell'aterosclerosi e di sottolineare l'enorme progresso compiuto nella conoscenza dei suoi aspetti fisiopatologici clinici e terapeutici.

Esiste ancora tuttavia una grande discrepanza tra questo patrimonio conoscitivo e la capacità di prevenzione primaria e secondaria della malattia. Tra le prospettive future la prima istanza dovrebbe essere quella di ridurre questo divario e lo strumento principale dovrebbe essere rappresentato dall'adozione nella popolazione generale di un'alimentazione basata sul consumo di cibi con caratteristiche antinfiammatorie. Le esperienze già suggerite dalla dieta mediterranea e da numerose altre e quelle più recenti dello studio Nurses' Health Study (NHS) (19) confermano che questo traguardo è possibile. Ritardi

culturali e problematiche politico-economiche tuttavia rendono difficile questo percorso.

### Bibliografia

1. Czrmak J. Description and microscopic findings of two Egyptian mummies, in Meeting of the Academy of Science. 1952; 9: 27.
2. Murphy W.A. Jr. The iceman: discovery and imaging in Radiology. 2003; 226: 614.
3. Allam AH. Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies, in ACCCardiovasc. Imaging. 2011; 4: 315.
4. Katz A.M. Disease of the heart in the works of Hippocrates. Br. Heart J. 1962; 24: 257.
5. Anitschkow N.N., Chalator S. Über Experimentelle Cholesterin-steatose und ihre Bedeutung für die Anstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. Anat. 1913; 24: 1.
6. Müller K. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med Scand. 1938; 89: 75.
7. Gofman JW, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. Plasma. 1954a; 2: 413.
8. Gertler MM, White PD. Coronary heart disease in young adults: a multidisciplinary study. (Cambridge: Harvard University Press). 1954; 218.
9. Keys A. Seven Countries study. Lesson from serum cholesterol studies. Ann. Intern. Med. 1958; 48: 83.
10. Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham study. Ann. Intern. Med. 1961; 55: 33.
11. Fredrickson DS, et al. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 1967; 276: 34.
12. Eisemberg et al. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein in to low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta: 1973; 326: 361.
13. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia; defecative binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1974; 71: 788.
14. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science. 1973; 180: 1332.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-239.
16. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC Jr. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. J Clin Lipidol. 2011; 5: 105-113.
17. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, Farb A, Virmani R. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 1266-1271.
18. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 418-423.
19. Jun Li et al. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. JACC. 2020; 76.