

QUANDO LA CINTOLA DIVENTA STRETTA. L'OBESITÀ ADDOMINALE È UN FATTORE DI RISCHIO SEMPRE PIÙ IMPORTANTE?

G. F. Mureddu

**UOS Prevenzione Cardiovascolare Secondaria ed Ecocardiografia,
UOC Cardiologia I, Dipartim. di Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio.
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.**

Perché l'obesità addominale è considerata un fattore di rischio cardiovascolare?

Le tecniche di imaging, quali la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e la Dual-Energy X-ray Absorbptiometry (DEXA) hanno dimostrato che il grasso corporeo è prevalentemente situato nello spazio sottocutaneo e solo parzialmente in quello viscerale e che questo è localizzato soprattutto nello spazio intraddominale. L'obesità (o adiposità) addominale è considerata pertanto sinonimo di obesità viscerale e di conseguenza un marcatore di sindrome metabolica e, seppure in maniera grossolana, indicatore d'insulino-resistenza.

È un dato ormai consolidato che l'obesità addominale è associata a numerosi fattori di rischio cardiovascolare e disordini metabolici tra cui la dislipidemia ¹, l'insulino-resistenza ², il diabete tipo 2 ³ ed è anzi, secondo alcune ipotesi, uno degli elementi causali nello sviluppo della stessa sindrome metabolica ⁴ e delle alterazioni lipidiche, pro-infiammatorie e pro-trombotiche ad essa associate. Il modo più semplice per stimare l'obesità viscerale inoltre, la misura della circonferenza della vita ⁵, ha dimostrato un'ottima correlazione con le misure dirette del grasso viscerale ottenute con la TC o risonanza magnetica ⁶ mantenendo un forte valore prognostico indipendente, evidenziato da numerosi studi condotti su differenti popolazioni. Nel Nurses Health Study ad esempio, uno studio condotto su una coorte di 44.702 infermiere statunitensi sane, d'età compresa tra 40 e 65 anni e disegnato per valutare l'impatto prospettico di una serie di fattori sul rischio di malattia coronarica, si evidenziava una correlazione diretta continua ed indipendente tra la circonferenza della vita ed il rischio di malattia coronarica corretto per l'età ⁷ nel corso di 8 anni di follow-up.

Questi dati erano confermati da una sottoanalisi dello studio HOPE, che valutava gli effetti dell'obesità addominale (terzili crescenti di circonferenza

della vita) sul rischio di morte per tutte le cause, mortalità cardiovascolare o infarto miocardico acuto (IMA). Sono stati studiati 6620 uomini e 2182 donne ad elevato rischio cardiovascolare seguiti in un intervallo medio di 4.5 anni. I risultati erano inoltre aggiustati statisticamente per i possibili fattori confondenti tra cui l'indice di massa corporea (IMC), l'età, l'abitudine al fumo, il sesso, la presenza d'eventi cardiovascolari pregressi (precedente infarto miocardico, ictus, malattia vascolare periferica), la microalbuminuria, l'utilizzo di terapia cardioattiva (antiaggreganti piastrinici, diuretici, ipolipidemizzanti ed anti-ipertensivi) e l'anamnesi d'ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia o di bassi livelli di HDL-Colesterolo. In questo studio l'aumento della circonferenza della vita era correlato in maniera lineare ed indipendente al rischio di morte cardiovascolare, IMA o morte per tutte le cause ⁸.

Nel Paris Prospective study il rischio di morte improvvisa mostrava una correlazione lineare e positiva con quintili crescenti di diametro sagittale addominale, misura d'obesità viscerale, mentre la relazione tra morte improvvisa ed IMC non era significativa se non per livelli molto elevati di peso corporeo (5° quintile della distribuzione) ⁹.

Infine nello studio INTERHEART ¹⁰, che valutava il peso di diversi fattori di rischio sull'incidenza di primo infarto miocardico acuto su una popolazione esposta a rischio, dopo la dislipidemia (espressa dall'aumentato rapporto ApoB/ApoA1) ed il fumo, che erano associati al maggiore rischio attribuibile di popolazione (PAR), l'obesità addominale era il fattore di rischio con l'impatto più rilevante sul rischio di popolazione, superiore anche a quello di fattori ad alta prevalenza come l'ipertensione arteriosa ed il diabete. L'obesità in quanto tale, espressa da un elevato IMC, mostrava solo una modesta correlazione con il rischio d'infarto e perdeva significato statistico quando l'adiposità addominale era inserita nell'analisi multivariata. In sintesi, questo studio ha dimostrato che il rischio cardiovascolare raddoppia per ogni nuovo fattore di rischio aggiuntivo a partire dai primi tre (fumo, ipertensione, diabete) e che i cinque fattori di rischio principali (fumo, iperlipidemia, ipertensione, diabete e obesità addominale), spiegavano oltre l'80% del rischio di primo infarto miocardico nell'intera popolazione studiata. Dunque, l'aumento della circonferenza della vita è un potente marker clinico di rischio cardiovascolare, indipendente da altri fattori di rischio e dalla presenza della stessa obesità.

Come il grasso addominale condiziona un aumento del rischio cardiovascolare?

Il grasso corporeo può essere suddiviso in almeno tre compartimenti: quello sottocutaneo, quello intramuscolare e quello viscerale. Il grasso viscerale e quello intramuscolare ¹¹ sembrano più importanti nel quadro clinico dell'obesità viscerale. L'importanza della localizzazione del tessuto adiposo è probabilmente legata all'attività lipolitica, diversa a seconda della regione corporea; essa è infatti maggiore nei soggetti con obesità viscerale rispetto a quelli con obesità sottocutanea o non obesi. L'aumento di dimensione dei depositi adiposi viscerali sembra essere il fattore che precede l'aumentata lipolisi, l'aumento del flusso degli acidi grassi non esterificati (NEFA) e del loro metabolismo. Il grasso viscerale è anche un potente modulatore dell'attività insulini-

ca. Esso è, infatti, una sorgente di NEFA, che sono la maggiore fonte energetica dell'organismo e vengono metabolizzati come trigliceridi o esterificati nelle lipoproteine. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di NEFA a seguito di un alterato controllo della lipolisi rappresenta un elemento essenziale nello sviluppo di complicanze cardiovascolari perché può indurre insulino-resistenza.

Per insulino-resistenza s'intende una condizione nella quale quantità fisiologiche d'insulina producono una risposta biologica ridotta, vale a dire una riduzione dell'azione dell'insulina sul controllo glicemico dopo il pasto, associata ad un'adeguata soppressione della produzione epatica di glucosio durante il periodo di digiuno notturno ^{12,13}. Il progressivo deterioramento della secrezione insulinica può essere causato, fra l'altro, dagli effetti dannosi dell'aumento cronico della glicemia o dell'iperlipidemia. Infatti, sia l'iperglicemia che l'iperlipidemia cronica hanno dimostrato di possedere una serie d'effetti dannosi sulla funzione delle beta cellule, effetti detti appunto "glucotossici" e "lipotossici" ^{14,15}. È ipotizzabile inoltre che la persistenza d'elevate concentrazioni plasmatiche di glucosio e lipidi possano determinare o accelerare la morte della beta-cellula per apoptosi e, poiché queste cellule hanno una scarsissima capacità di replicarsi nell'organismo adulto, essere alla base della riduzione della massa beta cellulare osservata nei soggetti con diabete tipo 2.

L'obesità addominale (viscerale) è in grado di promuovere l'insulino-resistenza con almeno due meccanismi. Il primo, indiretto, che attraverso l'aumentata secrezione d'acidi grassi liberi non esterificati nel circolo della vena porta, determina un incremento della biosintesi dei trigliceridi da parte del fegato con una maggiore produzione di VLDL (ricche in trigliceridi) e la formazione di particelle LDL piccole e dense a fronte di una riduzione del colesterolo HDL (ipotesi portale). Le LDL piccole e dense, com'è noto, sono particelle fortemente aterogene. L'evidenza clinica del maggior rischio ad esse connesso è emersa da diversi studi. Tra questi il Quebec Cardiovascular Study, uno studio prospettico ¹⁶, lo studio AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance), nel quale le LDL piccole e dense sono risultate un predittore indipendente di aterosclerosi carotidea ¹⁷ ed alcuni studi angiografici, quali il St. Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS) ed il Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS), che hanno documentato l'associazione significativa tra LDL piccole e dense e una più rapida progressione dell'aterosclerosi coronarica ^{18,19}. Infine nel Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), uno studio angiografico d'intervento, il beneficio sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica si ha soprattutto nei soggetti in cui la terapia ipolipidizzante modifica le dimensioni delle LDL, facendole passare da piccole a più grandi ¹⁸.

Il secondo meccanismo, con il quale il tessuto adiposo promuove in maniera diretta l'insulino-resistenza ed il rischio cardiovascolare, è dovuto alla capacità di secernere attivamente, come un vero e proprio organo endocrino, molecole potenzialmente patogene come le adipochine. Queste concorrono a generare uno stato d'infiammazione cronica e a favorire la vulnerabilità della placca aterosclerotica, attivando l'endotelio e favorendo l'attività pro-trombotica ²⁰. Le adipochine possono essere coinvolte sia nella progressione che nell'instabilizzazione dell'aterosclerosi attraverso lo sviluppo d'insulino-resistenza, disfunzione endoteliale e vulnerabilità della placca. Tra le sostanze secrete dal tessuto adiposo, l'adiponectina riveste al contrario un ruolo protettivo che

si manifesta attraverso l'inibizione della proliferazione dei monociti e delle cellule muscolari lisce nella placca, ed antagonizza almeno parzialmente l'azione delle citochine a livello vascolare ²¹.

Tuttavia l'obesità addominale è anche associata all'attivazione del sistema renina-angiotensina-II-aldosterone (RAAS), che può anch'essa contribuire alla genesi dell'insulino-resistenza attraverso l'interferenza che l'angiotensina II può esercitare sulle vie di traduzione intracellulare dell'insulina. In situazioni fisiologiche, quando l'insulina si lega ai propri specifici recettori, infatti, attraverso l'auto-fosforilazione della subunità beta, si determina la fosforilazione del residuo tirosinico N-terminale di una serie di proteine intracellulari substrati del recettore insulinico (Insulin receptor substrates; IRS-1, IRS-2 etc.). Questa fosforilazione attiva la sub-unità regolatrice di un enzima, la fosfatidilinositolo-3-kinasi (PI3-K), che catalizza la formazione di un complesso tra IRS e PI3-K, a sua volta importante perché coinvolto nella produzione, insulino-mediata, sia delle proteine deputate al trasporto del glucosio che della sintesi d'ossido nitrico (NO). L'interferenza può avvenire poiché quando l'angiotensina II si lega ai recettori di tipo 1 (AT-1), induce anch'essa la fosforilazione di proteine intracellulari tra cui le IRS. Questa reazione determina l'attivazione della subunità p110 della PI3-K (attività catalitica), la quale inibisce l'attivazione insulino-dipendente dell'enzima stesso. Come effetto finale l'angiotensina II impedisce l'ingresso del glucosio nelle cellule determinando insulino-resistenza.

Studi sperimentali hanno evidenziato, infine, un aumento dell'espressione stessa dei geni del RAAS nel tessuto adiposo addominale confermando il ruolo dell'obesità viscerale addominale nella genesi RAAS-mediata dell'insulino-resistenza. In uno studio caso-controllo su un piccolo gruppo d'individui obesi ipertesi l'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE), i recettori AT-1 e la renina erano iper-espressi in soggetti obesi ed ipertesi rispetto agli individui obesi normotesi e ai controlli normopeso e quest'iper-espressione era mediata dai livelli di pressione arteriosa e dalle variabili legate all'insulino-sensibilità (HOMA).

Da un punto di vista clinico l'associazione tra obesità, insulino-resistenza ed ipertensione è un modello noto. Nella Quebec Health survey ²², condotta su 1944 soggetti d'età compresa tra 18 e 74 anni, il cui obiettivo era di quantificare il contributo relativo degli indicatori d'insulino-resistenza (IMC, circonferenza della vita, insulinenemia a digiuno e sensibilità all'insulina) sulle variazioni della pressione arteriosa a riposo, per ogni terzile d'incremento della circonferenza della vita sia la pressione arteriosa sistolica che quella diastolica mostravano un aumento, che era consensuale e parallelo a quello dell'insulinenemia a digiuno, indicando non solo che esiste una relazione lineare tra pressione arteriosa ed insulinenemia, ma che l'associazione tra obesità, insulinenemia a digiuno, sensibilità all'insulina e pressione arteriosa è in gran parte spiegabile dalle variazioni dell'adiposità addominale misurata come circonferenza della vita.

La concomitanza d'obesità addominale ed insulino-resistenza identifica pertanto un pattern di esposizione a rischio particolarmente elevato pronto a sviluppare alterazioni progressive del metabolismo glucidico ed ipertensione arteriosa. In questi individui, la progressione verso l'aterosclerosi è accelerata e passa attraverso lo sviluppo di danno d'organo a livello cardiaco e vascola-

re, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aterosclerosi carotidea, la disfunzione renale e l'arteriopatia periferica. Questi markers, tutti prognosticamente rilevanti, sono spesso riconoscibili in fase pre-clinica.

L'obesità è sempre un fattore di rischio?

Studi su popolazione evidenziano che la relazione tra l'obesità e la mortalità mostra un andamento a "J", con una significativa associazione per le fasce d'età media (50-55 anni) indipendente da sesso ed etnia, ma che questa correlazione è meno evidente al crescere dell'età e negli individui in sovrappeso ma non obesi ²³. Nell'esperienza norvegese, ad esempio, in uno studio condotto su 1700000 persone l'impatto dell'IMC sulla mortalità si annullava dopo i 75 anni d'età ²⁴⁻²⁶. La questione se un moderato sovrappeso aumenti realmente il rischio di morte è tuttora oggetto di controversia. Sono numerosi, infatti, gli studi che non hanno riportato alcun aumento della mortalità negli individui in sovrappeso ²⁷⁻²⁹ anche quando, in uno studio del National Health and Nutrition Examination Survey, il campione esaminato era rappresentativo della distribuzione nazionale ³⁰. Quindi, sebbene il fondamento biologico e fisiopatologico su cui si fonda l'associazione tra l'eccesso di grasso corporeo ed il rischio di morte sia innegabile, qualcosa, in questa relazione continua a sfuggire; è verosimile che non tutte le condizioni quantitativamente identificate come sovrappeso od obesità siano simili da un punto di vista qualitativo.

È già stato rilevato che l'IMC non è un indicatore d'obesità sufficientemente accurato negli individui anziani nei quali la qualità della composizione corporea potrebbe essere un determinante migliore dello stato di salute. In uno studio prospettico che includeva 4107 uomini d'età compresa tra 60 e 79 anni, è stata esaminata la relazione tra gli indici antropometrici di composizione corporea (massa muscolare e grasso corporeo) e la mortalità per tutte le cause ³¹.

Gli indici d'obesità (IMC, circonferenza della vita ed il rapporto vita-fianchi) mostravano una modesta correlazione con la mortalità, mentre la massa muscolare (indicata dalla circonferenza bicipitale media, mid-arm muscle circumference, MAMC) era inversamente e significativamente associata alla mortalità. Una misura combinata della massa muscolare e della circonferenza della vita mostrava la migliore capacità di predire la mortalità stimando in maniera più accurata la composizione corporea negli anziani.

Un altro studio ha esaminato l'associazione tra circonferenza della vita, IMC e mortalità in 154776 uomini e 90757 donne d'età compresa tra 51 e 72 anni nel NIH-AARP Diet and Health Study. Rispetto ai soggetti normopeso (con IMC e circonferenza della vita normali), quelli normopeso (con IMC normale) che però mostravano un aumento della circonferenza della vita (uomini ≥ 102 cm; donne ≥ 88 cm) avevano un rischio di mortalità maggiore di circa il 20% (uomini: HR=1.23, IC 95%: 1.08, 1.39; donne HR=1.22, 95% IC: 1.09, 1.36) ³².

In altre condizioni l'obesità non è chiaramente associata al rischio di mortalità totale e cardiovascolare. Ad esempio non vi sono evidenze scientifiche che il grasso viscerale sia un predittore di mortalità in presenza di malattie cardiache croniche, in particolare in pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco. Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco esiste un ve-

ro e proprio “obesity paradox” evidenziato da numerose osservazioni, per cui un aumento di peso corrisponde ad una minore mortalità. Ad esempio, in uno studio che analizzava i 7767 pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile arruolati nel Digitalis Investigation Group trial (DIG), all’analisi multivariata, i pazienti con sovrappeso od obesità mostravano un minor rischio di morte (HR=0.88, IC 95%: 0.80-0.96; ed HR=0.81, IC 95%: 0.72 0.92, rispettivamente), rispetto ai soggetti normopeso di controllo. Per contro, i pazienti sottopeso erano a maggior rischio di morte ³³. In una revisione di questi studi è stato confermato che la relazione tra IMC ed eventi esiste e segue una curva ad “U” in pazienti con scompenso cardiaco, in cui la mortalità è maggiore in individui sottopeso, minore nei soggetti normopeso, sovrappeso e lievemente obesi e di nuovo più elevata negli obesi gravi ³⁴.

Anche in soggetti con cardiopatia ischemica il ruolo dell’obesità è controverso. In un sottostudio dell’OPTIMAAL che arruolava 4360 pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) senza segni di congestione periferica, allo scopo di esaminare l’importanza prognostica delle modifiche del peso corporeo, la perdita di peso piuttosto che l’aumento ponderale era associato indipendentemente con un aumento del rischio di morte ³⁵. In un altro studio, Zeller e coll hanno analizzato l’impatto della circonferenza della vita e dell’IMC sui tassi di morte, su una coorte francese costituita da 2229 pazienti arruolati consecutivamente dopo infarto miocardico acuto. I pazienti erano classificati sulla base dell’IMC come normali, sovrappeso, obesi e grandi obesi. In questo studio né l’IMC né la circonferenza della vita erano predittori indipendenti di morte. La maggior parte della correlazione inversa tra l’IMC e la mortalità era dovuta a fattori confondenti legati a caratteristiche associate alla sopravvivenza. Lo studio tuttavia sottolinea la necessità di misurare sia l’IMC che la circonferenza della vita in soggetti post-IMA perché coloro che presentano un aumento della circonferenza della vita, ma un basso IMC sono quelli a maggior rischio di morte ³⁶. Un sovrappeso o un’obesità isolata non necessariamente rappresentano una patologia. In ogni caso il dimagrimento non va ottenuto a discapito della massa muscolare e va invece perseguito affiancando a diete bilanciate, un’attività fisica programmata e regolare che garantisca il mantenimento del tono muscolare. Quando l’obesità è localizzata a livello addominale ed è associata a fattori di rischio cardiovascolare, il profilo di rischio del paziente deve essere indagato più a fondo. La presenza di un basso colesterolo HDL, d’ipertrigliceridemia o alterazioni anche iniziali del metabolismo glucidico, sono espressione d’insulino-resistenza ed indicano un’esposizione al rischio cardiovascolare estremamente elevata. In caso di più dubbi l’uso di marcatori accessori può essere utile per stratificare il rischio in maniera più accurata. Tra questi uno sfavorevole rapporto APO B/APO A-1 può indicare una dislipidemia aterogena e/o familiare e giustificare l’utilizzo di farmaci ipolipidizzanti, anche se i criteri di sindrome metabolica non sono raggiunti.

Quindi, quando la cintola si fa stretta il medico deve valutare il rischio cardiovascolare associato con estrema accuratezza, ricercando i segni distintivi dell’insulino-resistenza. Se necessario deve identificare lo stadio di progressione dell’aterosclerosi anche attraverso marcatori non convenzionali e/o tecniche d’imaging e, soprattutto provare a far emergere, in sinergia con lo stesso paziente, le motivazioni personali necessarie a modificare lo stile di vita verso abitudini più sane.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Després JP et al.* Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497-511
- 2) *Pouliot MC et al.* Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41:826-34
- 3) *Kissebah AH et al.* Health risks of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73:111-38
- 4) *Turkoglu C et al.* Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg* 2003; 13:699-705
- 5) NHANES 1999-2000. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/healthyweight/assessing/>
- 6) *Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al.* Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-8
- 7) *Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JAE.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-48
- 8) *Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S.* Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149:54-60
- 9) *Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X.* Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study. *Circulation* 2004; 110:2781-85
- 10) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52
- 11) *McGarry JD.* What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992; 258: 766-770
- 12) *De Fronzo R, Ferrannini E.* Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194
- 13) *Le Roith D, Zick J.* Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24:588-597
- 14) *Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC.* Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care* 1992; 15:442-455
- 15) *Purrello F, Vetri M, Gatta C, Gullo D, Vigneri R.* Effects of high glucose on insulin secretion by isolated rat islets and purified beta-cells and possible role of glycosylation. *Diabetes* 1989; 38:1417-22
- 16) *Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al.* Small, dense low density lipoprotein particles as predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 94:69-75
- 17) *Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, et al.* The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2140-47
- 18) *Watts GF, Manda Ua S, Bnmt JN, et al.* Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Metabolism* 1993; 42:1461-67
- 19) *Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN.* Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:697-704
- 20) *Berg AH, Scherer PE.* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005 May 13; 96(9):939-49
- 21) *Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA.* Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144:2195-2200

- 22) *Pourier P, Lemieux I, Mauriège P, Dewailly E, Blanchet C, Bergeron J, Després JP.* Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health survey. *Hypertension* 2005; 45:363-367
- 23) *Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF.* Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med* 2006; 355:763-78
- 24) *Waalder HT.* Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med Scand Suppl* 1984; 679:1-56
- 25) *Selmer R, Tverdal A J.* Body mass index and cardiovascular mortality at different levels of blood pressure: a prospective study of Norwegian men and women. *Epidemiol Community Health* 1995 June; 49(3):265-270
- 26) *Holme I, Waalder HT.* Five-year mortality in the city of Bergen, Norway, according to age, sex and blood pressure. *Acta Med Scand* 1976; 200(3):229-39
- 27) *Visscher TL, Seidell JC, Menotti A, et al.* Underweight and overweight in relation to mortality among men aged 40-59 and 50-69 years: the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:660-6
- 28) *Katzmarzyk PT, Craig CL, Bouchard C.* Underweight, overweight and obesity: relationships with mortality in the 13-year follow-up of the Canada Fitness Survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:916-20
- 29) *Gu D, He J, Duan X, et al.* Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA* 2006; 295:776-83
- 30) *Flegal KM, Graubard BI, Williamson, DF, Gail MH.* Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-7
- 31) *Wannamethee S, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH.* Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (1):150-155
- 32) *Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JTM, Hollenbeck AR, Harris TB.* Waist Circumference and Mortality. *Am J Epidemiol* June 15, 2008; 167(12):1465-75
- 33) *Curtis JP, Selter JG, Wang Y., Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM.* The Obesity Paradox. Body Mass Index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165:55-61
- 34) *Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H.* The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol* 2006 Oct 1; 98(7):944-8
- 35) *Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, Kristianson K, Willenheimer R.* OPTIMAAL Study Group. The prognostic importance of body mass index after complicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jan 4; 45(1):156-8
- 36) *Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Lorgis L, Laurent Y, Sicard P, Janin-Manificat L, Beer JC, Makki H, Lagrost AC, Rochette L, Cottin Y; RICO Survey Working Group.* Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008 Jul 29; 118(5):482-90