

L'obesità è ancora un fattore di rischio coronarico?

Is obesity still a coronary risk factor?

Roberto Carlon, Mario Zanchetta

ABSTRACT: *Is obesity still a coronary risk factor? R. Carlon, M. Zanchetta.*

Although obesity and, in particular, abdominal obesity is clearly a risk factor for developing coronary artery disease, once coronary artery disease has been established, the correlation of obesity with total mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction, and revascularization is unclear and still remains a matter of debate. The relationship between obesity and mortality in patients with coronary artery disease has so far only been investigated by post-hoc analysis of cohort studies, which have produced contradictory results. When a higher percentage body fat has been found to be a strong independent predictor of event-free survival, the phenomenon has been described as an 'obesity paradox' or 'reverse epidemiology'.

A recent meta-analysis, appearing in the August 19 issue of *Lancet* on 250.152 patients with documented coronary artery disease, suggests that after grouping 40 cohort studies with adjusted risks, overweight patients were consistently asso-

ciated with a better survival and lower cardiovascular events than patients with a low body mass index, whereas obesity was associated with a higher total mortality only in patients with history of coronary artery bypass graft, and severe obesity was associated with a significantly higher cardiovascular mortality but not with an increased risk for total mortality.

Far from proving that obesity is harmless, these findings suggest that alternative methods might be required to better characterize individuals who truly have excess body fat and that additional studies with different methods are needed. Moreover, still unknown is the unique contribution of higher muscle-to-fat ratio, which may be merely a surrogate of increased physical fitness. Future research is needed to assess the link between high muscle mass, high body fat and clinical outcomes.

Keywords: *obesity, cardiovascular mortality, coronary artery disease, exercise.*

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 149-153.

Dipartimento Cardiovascolare, U.O.A. di Cardiologia, AUSSL 15 Alta Padovana, Presidio Ospedaliero di Cittadella.

Corresponding author: Dr. Roberto Carlon; U.O.A. di Cardiologia, AUSSL 15 Alta Padovana, Presidio Ospedaliero di Cittadella; via Riva dell'Ospedale, I-35013 Cittadella (PD), Italy; E-mail address: carlon.roberto@gmail.com

Una recentissima metanalisi di Abel Romero-Corral [1] pubblicata da *Lancet*, ha riportato alla ribalta il ruolo svolto dall'obesità nel definire il rischio cardiovascolare del paziente con malattia coronarica nota. In questo studio sono stati valutati globalmente, in 40 studi epidemiologici di coorte, i dati relativi a 250.152 soggetti con malattia coronarica nota (affetti da infarto miocardico o sottoposti a rivascularizzazione miocardica mediante angioplastica o by-pass aorto-coronarico) con follow-up medio di 3.8 anni ed i risultati principali, relativi al rischio stimato di mortalità in base all'indice di massa corporea (Body Mass Index = BMI, cioè, peso dell'individuo in chilogrammi diviso il quadrato della sua statura in metri, kg/m²), possono essere così riassunti:

- 1) i pazienti sottopeso (BMI < 20) hanno un rischio relativo aumentato di un terzo di mortalità globale (RR=1.37, 95% CI 1.32-1.43) e cardiovascolare (RR 1.45, CI 1.16-1.81) rispetto ai pazienti normopeso, considerati come gruppo di riferimento;
- 2) i pazienti in sovrappeso (BMI 25-29,9) hanno il più basso rischio di mortalità globale (RR=0.87, CI 0.81-0.94) e cardiovascolare (RR=0.88, CI 0.75-1.02);

- 3) i pazienti obesi (BMI 30-35) non presentano un incremento del rischio di mortalità globale (RR=0.93, CI 0.85-1.03) e cardiovascolare (RR 0.97, CI 0.82-1.15), anche se la mortalità globale è più alta nel sottogruppo di pazienti operati di by-pass aorto-coronarico;
- 4) i pazienti grandi obesi (BMI > 35), pur non presentando un incremento di mortalità globale (RR 1.10, CI 0.87-1.41), hanno un rischio di mortalità cardiovascolare più elevato (RR 1.88 CI, 1.05-3.34).

Quindi, secondo i risultati di questo studio, la mortalità per tutte le cause è minima tra i soggetti classificati in sovrappeso secondo il BMI, mentre è significativamente superiore tra i soggetti in sottopeso. La mortalità cardiovascolare, invece, presenta un modello di distribuzione gaussiana asimmetrica con deformazione positiva: agli estremi delle code abbiamo i soggetti sottopeso e gravemente obesi con un significativo eccesso di mortalità, mentre i soggetti normopeso, sovrappeso ed obesi non presentano differenze significative di mortalità cardiovascolare.

I dubbi e le perplessità sulla reale capacità del BMI di predire in maniera efficiente il rischio cardiovascolare in particolari sottogruppi di pazienti,

erano già presenti nella comunità scientifica. Alcuni recenti studi, infatti, avevano evidenziato l'attuale problematica concernente il potere predittivo del BMI, evidenziandone i limiti. Diercks *et al* [2], in oltre 8.000 pazienti con sindrome coronarica acuta non-ST sopraelevato, avevano rilevato un aumento di mortalità e reinfarto solamente nei soggetti con obesità estrema (BMI > 40), mentre tali eventi erano significativamente più bassi in soggetti in sovrappeso ed obesi rispetto a quelli normopeso. Inoltre, Minutello *et al* [3], in oltre 95.000 procedure di angioplastica coronarica avevano rilevato una riduzione della mortalità ospedaliera pari al 26% ed al 33% nei soggetti con BMI compreso fra 30-35 e 35-40, rispettivamente. Non va dimenticato, che anche nella categoria di pazienti candidati ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione miocardica, l'obesità non sembra più essere un fattore di rischio di aumentata morbilità e mortalità [4, 5]. Questo rapporto contraddittorio tra obesità (definita come BMI) e mortalità era stato in precedenza sottolineato anche per pazienti affetti da scompenso cardiaco, per i quali erano stati conosciuti i termini di *"the obesity paradox"* [6] e *"reverse epidemiology"* [7], a sottolineare il fatto che il BMI non è un buon predittore del rischio di mortalità per tutte le cause, di cui quella cardiovascolare è, com'è noto, la componente quantitativamente più rilevante.

Il commento editoriale, apparso sullo stesso volume di Lancet, edito da Maria G. Franzosi dell'Istituto Mario Negri di Milano è lapidario [8]. Alla domanda: *"Is the debate on the relation between BMI and mortality over?"*, lei risponde: *"The meta-analysis does not provide new information, but some useful implications can be drawn from it. BMI can definitely be left aside as a clinical and epidemiological measure of cardiovascular risk for both primary and secondary prevention"*.

Leggendo queste autorevoli affermazioni, dobbiamo dedurre che sono necessari parametri alternativi al BMI per meglio caratterizzare quei soggetti che veramente hanno un grasso in eccesso rispetto a quelli con aumento del BMI, come risultato di una aumentata massa muscolare, non essendo tale indice

antropometrico una misura fedele del grasso viscerale. Infatti, nel suo commento editoriale, Maria G. Franzosi pone in evidenza che *"the better outcomes in overweight and mildly obese people might be because these individuals have a greater lean mass than normal weight and severely obese people. An increased lean mass is related to physical activity and independently contributes to reduced coronary artery disease risk"*.

L'osservato paradossale di un effetto apparentemente protettivo dell'eccesso di peso corporeo riportato da Abel Romero-Corral, non deve assolutamente far rivedere le nostre convinzioni sull'obesità. La scarsa attendibilità predittiva di eventi cardiovascolari del BMI non deve ingenerare dubbi circa la validità di una strategia aggressiva nei confronti dello stile di vita e della perdita di peso come prevenzione di un fenomeno, che sta assumendo proporzioni epidemiche, quale l'obesità. Infatti, numerosi studi, che hanno analizzato l'impatto prognostico dell'obesità nella popolazione generale, hanno mostrato una sua stretta correlazione con la mortalità [9-11] ed inoltre, le più autorevoli linee guida [13] non tralasciano di considerare l'obesità come uno dei principali fattori di rischio modificabili (Tab. 1).

I risultati, quindi, della metanalisi di Romero-Corral devono essere attentamente interpretati, sia perché il semplice parametro del BMI non è in grado di discriminare la diversa proporzionalità di massa grassa e magra presente in individui con uguali caratteristiche antropometriche, sia perché una singola misurazione del BMI all'ingresso dello studio potrebbe aver comportato un'errata classificazione del soggetto, non esprimendo la sua reale esposizione rispetto alla variabile temporale. Inoltre, nella valutazione dei dati appartenenti a casistiche diverse, bisognerebbe tenere in considerazione anche l'epoca cui essi si riferiscono. Infatti, i dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [13-15] hanno dimostrato che la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità sono in continuo aumento per entrambi i sessi, a tutte le età ed in tutti i gruppi razziali, essendo essa aumentata in un'indagine del 1988-1994 ed in

Tabella 1. - Classificazione del sovrappeso e dell'obesità sulla base del Body Mass Index (BMI), circonferenza vita e rischio di malattia (modificato da voce bibl. 13 e 29)

	Rischio Cardiovascolare (*) in rapporto al peso ed alla circonferenza vita normali				
	BMI	Uomini, ≤ 102 cm	Uomini, > 102 cm	Donne, ≤ 88 cm	Donne, > 88 cm
SOTTOPESO	<18,5	Aumentato	Aumentato	Aumentato	Aumentato
NORMOPESO	18,5-24,9	Normale	Aumentato	Normale	Aumentato
SOVRAPPESO	25-29,9	Aumentato	Alto	Aumentato	Alto
OBESITÀ					
Classe 1	30-34,9	Alto	Molto alto	Alto	Molto alto
Classe 2	35-39,9	Molto alto	Molto alto	Molto alto	Molto alto
Classe 3	≥ 40	Estremamente alto	Estremamente alto	Estremamente alto	Estremamente alto

(*) rischio di sviluppo di diabete mellito, ipertensione e malattia cardiovascolare

un'altra del 1999-2000 dal 4% al 15.3% tra i bambini, dal 5% al 15% tra gli adolescenti e dal 55.9% al 64.5% tra gli adulti, senza aver determinato un maggior impatto prognostico negativo sulla mortalità cardiovascolare. Questa apparente contraddizione può essere facilmente spiegata dalla triade rappresentata da: maggior consapevolezza dello stato di malattia, larga diffusione del trattamento farmacologico ed ottimale controllo di altri fattori di rischio modificabili [16]. Infine, un altro fattore statistico confondente è rappresentato dalla durata limitata a 3,8 anni del follow-up, tempo chiaramente insufficiente per verificare appieno gli effetti del sovrappeso e dell'obesità sulla progressione della malattia coronarica. Ad esempio, Nigam *et al* [17] hanno rilevato, in 864 pazienti infartuati, una riduzione significativa della mortalità a distanza di 6 mesi dall'episodio acuto tra i soggetti con BMI > 25, mentre a lungo termine la mortalità risultava sovrapponibile sia nei soggetti normopeso, che in sovrappeso ed obesi.

Nonostante i limiti evidenziati nella metanalisi di Romero-Corral, questo studio ha il merito di suggerire che sono necessari metodi di valutazione alternativi per meglio caratterizzare i soggetti che hanno veramente un eccesso di grasso corporeo. Esiste, infatti, un crescente consenso sul ruolo prognostico aggiuntivo dell'obesità addominale nella valutazione del rischio coronarico, misurabile nella pratica clinica come circonferenza vita (> 88 cm nelle donne e > 102 cm negli uomini) o rapporto vita-fianchi (> 0,85 nelle donne e > 0,90 negli uomini). È dimostrato, infatti, che l'adipe addominale, oltre ad essere un semplice deposito per le calorie in eccesso, rappresenta un tessuto biologicamente attivo che produce messaggeri chimici (adiponectina, resistina, angiotensina-2, TNF α , PAI-1, proteina C-reattiva ed interleuchine), i quali possono influire sull'assetto endocrino-metabolico-immunologico e sulla risposta infiammatoria dell'individuo [18]. Ne consegue che il tessuto adiposo risulta essere un fattore chiave nel determinismo della anomalia metabolica che condiziona il rischio cardiovascolare.

Diversi studi, infatti, hanno evidenziato che l'obesità addominale è un importante predittivo di mortalità cardiovascolare [19], di insorgenza di malattia coronarica [20, 21], di diabete mellito [20, 22] e di sindrome metabolica [23]. In particolare, l'elevato rapporto vita-fianchi e l'aumento della circonferenza addominale sono risultati essere fattori indipendenti predittivi di un significativo aumento di eventi coronarici ad un follow-up di 8 anni, anche dopo correzione per il BMI (19). Janssen *et al* [24], sulla scorta dei dati pubblicati dal National Health and Nutrition Examination Survey III, hanno dimostrato che le persone normopeso, in sovrappeso ed obese hanno lo stesso rischio di incorrere in malattie cardiovascolari a parità di valori di circonferenza vita, arrivando ad affermare: "è possibile che la circonferenza vita da sola possa essere usata come indicatore di rischio e che la misura del BMI possa non essere più necessaria". Anche lo studio Interheart [25], un'ampia indagine caso-controllo coinvolgente 27.000 soggetti, indica che l'obesità addominale (rapporto vita/fianchi aumentato) risulta essere un marker di eventi cardiovascolari, spiegando circa il 25% del rischio di infarto miocardico rilevato, indipendentemente da etnia,

età e sesso dei soggetti. In questo studio, dopo correzione per gli altri fattori di rischio, il BMI perdeva il suo valore prognostico (RR 0,98, CI 0,88-1,09) mentre il rapporto vita/fianchi era il parametro che meglio identificava il rischio (RR 1,75 quintile più alto vs quintile più basso) rispetto alla circonferenza vita (RR 1,33 quintile più alto vs quintile più basso). Tuttavia, quando confrontato con gli altri fattori di rischio, gli stessi autori avevano rilevato in precedenza [26], che il rischio di infarto miocardico era risultato più basso per l'obesità addominale (RR = 1,12 terzile più alto vs più basso) rispetto all'aumento del rapporto ApoB/ApoA1 (RR = 3,25 terzile più alto vs più basso), al fumo (RR = 2,87), ai fattori psicologici (RR = 2,67), al diabete (RR = 2,37) ed alla ipertensione arteriosa (RR = 1,91).

Un altro modo, infine, per tentare di selezionare una popolazione a più elevato rischio è quello di identificare i soggetti con sindrome metabolica, strettamente associata all'obesità: tuttavia, nonostante l'elevato numero di articoli presenti in letteratura su tale argomento, il valore della sindrome metabolica come concetto scientifico rimane ancora controverso [27].

È lecito, quindi, porsi un'altra domanda: cosa fare nel soggetto coronaropatico affetto da obesità? Romero-Corral *et al* sottolineano la necessità di non limitare la valutazione clinica al solo BMI, ma di caratterizzare meglio il soggetto che presenta un incremento ponderale, incoraggiando gli interventi di riduzione del grasso corporeo nei soggetti che presentano un reale incremento della massa grassa. Queste conclusioni sono ragionevoli e condivisibili, anche in considerazione degli scarsi successi ottenuti mediante interventi di tipo dietetico, soprattutto in considerazione della ridotta compliance del paziente a lungo termine [28]. Inoltre, sebbene la riduzione del peso corporeo comporti la modificazione di molti fattori di rischio cardiovascolari, in realtà non è chiaro se tale riduzione sia, da sola, in grado di incidere favorevolmente sugli eventi e la mortalità cardiovascolare dei soggetti obesi [29]. Vi sono, invece, numerosi studi epidemiologici in letteratura che evidenziano come una periodica attività fisica possa ridurre, o persino annullare, gli effetti negativi dell'obesità, indipendentemente dall'entità del calo ponderale raggiunto [30-35]. Stevens *et al* [30], infatti, analizzando i dati del Lipid Research Clinics Study su oltre 5000 soggetti di ambo i sessi, hanno documentato che la ridotta capacità funzionale al treadmill era un fattore predittivo di mortalità totale e cardiovascolare migliore rispetto all'aumento del BMI e che nel soggetto obeso l'aumento del livello di fitness riduceva, anche se non annullava completamente, il rischio legato all'obesità. Lee *et al* [31], invece, nella loro analisi multivariata su 21.925 maschi esenti da pregresso infarto miocardico o ictus, hanno rilevato, durante un follow-up medio di 8 anni, che i soggetti obesi (grasso corporeo >25%) ed allenati (valutati con treadmill test massimale) presentavano un rischio di mortalità totale e cardiovascolare sovrapponibile ai soggetti magri che svolgevano regolare attività fisica. Un effetto benefico sulla mortalità globale a tutti i livelli di adiposità è stato riscontrato anche da Hu *et al* [32], i quali hanno esaminato i dati relativi a 116.564 donne esenti da malattie cardiovascolari note partecipanti al Nurses'

Health Study e seguite per 24 anni. Un recente studio caso-controllo su oltre 4.000 partecipanti al Stockholm Heart Epidemiology Program [33], sembra evidenziare, pur con un ampio intervallo di confidenza, un'attenuazione del rischio di infarto nei soggetti con BMI compreso tra 25 e 30 che praticano una regolare attività fisica e viceversa un suo aumento (in contrasto con gli studi precedenti) nei soggetti con BMI ≥ 30 . Di contro, Calling *et al* [34] hanno rilevato, in circa 27.000 soggetti senza malattia cardiovascolare, che il grasso corporeo determinato con metodo bioimpedenzometrico, era un fattore di rischio superiore al BMI nel sesso femminile e che l'attività fisica era in grado di ridurre tale rischio. Che la ridotta attività fisica rappresenti un importante fattore di rischio per tutti i valori di BMI è confermato dall'Aerobic Center Longitudinal Study su quasi 26.000 soggetti [35]: una ridotta capacità funzionale, marker di sedentarietà, ha rappresentato un potente e indipendente fattore predittivo di mortalità globale e cardiovascolare di entità comparabile se non superiore al diabete e agli altri principali fattori di rischio. In particolare, all'analisi multivariata, nei soggetti obesi, la ridotta capacità funzionale presentava un rischio relativo di mortalità cardiovascolare e totale (RR 2 e 2,3) superiore al diabete (RR 1,9 e 1,5), al fumo (RR 1,3 e 1,5), all'ipertensione (RR 1,4 e 1,1) e di entità simile all'ipercolesterolemia (RR 2,1 e 1,7).

Diversi sono i meccanismi attraverso i quali si esplica l'effetto positivo dell'esercizio fisico nei soggetti obesi. Tra questi, un ruolo non secondario è svolto dalla riduzione del peso corporeo, anche in assenza di un trattamento dietetico [36-37]. D'altra parte, l'associazione dieta-esercizio fisico, in una revisione di 19 studi [38], ha evidenziato un maggior calo ponderale (pari a 0.1 Kg/settimana) rispetto alla sola dieta; in aggiunta, altri autori [39] hanno documentato come tale associazione riduca la perdita della massa magra causata dalla sola dieta, che abitualmente è pari al 25% del peso perso [29].

Pertanto, dai dati della letteratura si evince che nella popolazione generale l'inattività fisica è un fattore di rischio più importante dell'obesità e che, nei soggetti in sovrappeso od obesi, l'attività fisica regolare è in grado di attenuare il rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica, il ruolo dell'obesità come fattore di rischio è tale solo per i soggetti con obesità severa, mentre nei soggetti in sovrappeso o con obesità lieve non è stato documentato un incremento del rischio cardiovascolare. In tali pazienti, quindi, sembra ragionevole una strategia terapeutica centrata prevalentemente sul controllo dei fattori di rischio (raggiungimento dei target previsti di colesterolemia, pressione arteriosa, Hb-glicata, ecc...) e sull'incremento dell'attività fisica più che sulla riduzione assoluta del peso corporeo, pur non trascurando il ruolo della dieta nei soggetti complianti. Infine, poiché l'obesità addominale, valutata in base alla circonferenza addominale od al rapporto vita-fianchi, sembra stratificare meglio il rischio cardiovascolare rispetto al BMI, è auspicabile che il governo clinico dei pazienti in sovrappeso od obesi sia dettato dal raggiungimento di target che tengano conto anche della riduzione di tali parametri. Tutto ciò in attesa del risultato di trials che ci permettano sia di strati-

ficare meglio, per categorie (maschi, femmine, soggetti sani o coronaropatici, ecc...), i soggetti a rischio sia di documentare quale strategia di intervento dovesse, di volta in volta, essere applicata.

In conclusione, l'incertezza su quale sia il migliore indice per valutare il rapporto obesità/rischio cardiovascolare non deve ingenerare dubbi circa la validità di una strategia di prevenzione contro l'obesità, che al contrario deve essere con forza supportata con ogni mezzo. Il peso dell'evidenza, infatti, suggerisce che l'eccesso di grasso corporeo è una vera e propria pandemia ("globesità") condizionante in maniera pesante la mortalità. Se il nostro obiettivo è quello di ridurre il rischio cardiovascolare, forse è giunto il momento di abbandonare la calcolatrice, sostituendola con un metodo più antiquato di misura, quale il comune metro a nastro flessibile.

Riassunto

Nella popolazione generale, l'obesità, ed in particolare l'obesità addominale, rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. Tuttavia, nei soggetti con malattia aterosclerotica coronarica nota, la correlazione tra obesità, mortalità globale e cardiovascolare, infarto miocardico e necessità di interventi di rivascularizzazione miocardica non è chiara. Infatti, le nostre conoscenze in questo campo si basano su studi che hanno fornito risultati tra loro contraddittori, al punto che sono stati coniati i termini di "paradosso dell'obesità" ed "epidemiologia inversa".

Una recente metanalisi, pubblicata da Lancet, che ha analizzato 40 studi epidemiologici di coorte, per un totale di 250.152 pazienti affetti da cardiopatia ischemica, ha confermato, dopo aggiustamento del rischio, che i soggetti in sovrappeso o con obesità lieve presentavano una riduzione di mortalità e di eventi cardiovascolari, mentre solo i soggetti con grave obesità presentavano un aumento significativo della mortalità cardiovascolare.

Nonostante i limiti noti delle metanalisi e gli evidenti fattori statistici confondenti presenti nello studio, questi risultati consigliano di non limitare la valutazione al solo indice di massa corporea, ma di caratterizzare al meglio i pazienti cardiopatici ischemici con incremento ponderale, incoraggiando interventi di riduzione del peso in quei soggetti che presentano un reale incremento della massa grassa o un'aumentata adiposità addominale. Inoltre, una particolare attenzione deve essere posta, più che sulla assoluta riduzione del peso corporeo, sul raggiungimento dei target previsti dalle linee guida in ambito di prevenzione secondaria. Non da ultimo, va ricordato il ruolo preventivo dell'esercizio fisico, il quale si è dimostrato essere un fattore indipendente in grado di ridurre il rischio cardiovascolare del soggetto obeso.

Parole chiave: obesità, mortalità cardiovascolare, arteriopatia coronarica, attività fisica.

Bibliografia

1. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, *et al*. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-78.

2. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, *et al.* The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 140-8.
3. Minutello RM, Chou ET, Hong MK, *et al.* Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1229-32.
4. Ascione R, Angelini GD. Is obesity still a risk factor for patients undergoing coronary surgery? *Ital Heart J* 2003; 4: 824-8.
5. Rockx MA, Fox SA, Stitt LW, *et al.* Is obesity a predictor of mortality, morbidity and readmission after cardiac surgery? *Can J Surg* 2004; 47: 34-38.
6. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure – the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; 91:891-894.
7. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-44.
8. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 2006; 368: 624-5.
9. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85.
10. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, *et al.* Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-105.
11. Byers T. Body-mass index and mortality (with author reply). *N Engl J Med* 2000; 342: 286-9.
12. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, *et al.* AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update – a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581-83.
13. Poirier P, Giles TD, Bray GA, *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism *Circulation* 2006; 113: 898-918.
14. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002; 288: 1728-32.
15. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-1727.
16. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, *et al.* Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005; 293: 1868-74.
17. Nigam A, Wright RS, Allison TG, *et al.* Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol* 2006; 110: 153-9.
18. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk. The emerging role of the adipocyte. *J Cardiopulm Rehabil* 2007; 27: 2-10
19. 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 I. *Circulation* 2004; 110: 2781-85.
20. St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, *et al.* Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 15-8.
21. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, *et al.* Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
22. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, *et al.* Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 555-63.
23. Han TS, Williams K, Sattar N, *et al.* Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002; 10: 923-31.
24. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-84.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
27. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444: 881-7.
28. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, *et al.* Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
29. Klein S, Burke LE, Bray GA, *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.
30. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 832-41.
31. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 373-80.
32. Hu FB, Willett WC, Li T, *et al.* Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2694-703.
33. Fransson E, de Faire U, Ahlbom A, Reuterwall C, *et al.* The effect of leisure-time physical activity on the risk of acute myocardial infarction depending on body mass index: a population-based case-control study. *BMC Public Health* 2006; 6: 296-04.
34. Calling S, Hedblad B, Engstrom G, *et al.* Effects of body fatness and physical activity on cardiovascular risk: risk prediction using the bioelectrical impedance method. *Scand J Public Health* 2006; 34: 568-75.
35. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, *et al.* Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999; 282: 1547-53.
36. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, *et al.* Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 323-30.
37. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, *et al.* Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE – a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 31-9.
38. Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31: S547-52.
39. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, *et al.* How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 684-9.