

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

ELHÍZÁS, MINT KOCKÁZATI TÉNYEZŐ

AZ ELHÍZÁS VILÁGSZERTE JÁRVÁNSZERŰEN TERJED ÉS EGYIKE A LEGFONTOSABB EGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁKNAK MIND A FEJLETT, MIND A FEJLŐDŐ ORSZÁGOKBAN, FELNŐTTEKBN ÉS GYERMEKEKBN EGYARÁNT. AZ ELHÍZÁS KEDVEZŐTLENŰ HAT SZÁMOS BIOLÓGIAI FOLYAMATRA, EMELLETT NÖVELI A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK, A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS, AZ OSTEOARTHRTIS, BIZONYOS MALIGNUS TUMOROK, ÉS SZÁMOS EGYÉB KÓRKÉP KOCKÁZATÁT. AZ ALÁBBIKBAN ÖSSZEFoglaljuk az adatokat, amelyek alátámasztják az elhízás mortalitásra és morbiditásra kifejtett hatását.

Kulcsszavak: elhízás, mortalitás, morbiditás, kockázati tényező

OBESITY AS A RISK FACTOR. OBESITY IS BECOMING AN EPIDEMIC WORLDWIDE AND IS A MAJOR PUBLIC HEALTH CONCERN, IN BOTH DEVELOPED AND DEVELOPING COUNTRIES, AND IN ADULTS AND CHILDREN ALIKE. OBESITY CONFERS PHYSICAL STRESS ON MULTIPLE BIOLOGIC PROCESSES AND IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OSTEOARTHRTIS, AND CERTAIN FORMS OF CANCER, AMONG OTHER SERIOUS DISEASES. THIS REVIEW SUMMARIZES RECENT EVIDENCE OF THE UNDERLYING IMPACT OF OBESITY ON MORTALITY AND MORBIDITY.

Keywords: obesity, mortality, morbidity, risk factor

Világszerte nő az elhízott betegek száma. 2005-ben 1,6 milliárd túlsúlyos és 400 millió elhízott élt a világban a becslések alapján. Ez a szám az eddigi tendencia alapján 2015-re jelentősen nő, a túlsúlyosak számát 2,3 milliárdra, míg az elhízottak számát 700 millióra becsülik. Ez a jelentős mértékű növekedés azt jelenti, hogy az elhízással társuló betegségek és ennek következtében kialakuló szövődmények aránya is jelentősen nő, amely az egyéni kockázaton kívül a társadalom gazdasági teljesítőképességének csökkenésén keresztül jelentős gazdasági hátrányt is jelent.

Az elhízáshoz társuló anyagcsere-változások eredményeként kialakuló inzulinrezisztencia, romló szénhidrát-anyagcsere-zavar, a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása, illetve súlyosbodása, a lipidanyagcsere zavara, a hipertónia együttesen segíti elő a szív- és érrendszeri szövődmények ki-

alakulását, amelyhez hozzájárul az is, hogy a betegek együttműködése romlik, az összetettebb kezelési módszerek hatékonysága csökken.

SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK ELHÍZÁSBN

Az előzőek alapján is látható az, hogy az elhízás egyik gyakori szövődménye a szív-érrendszeri betegségek kialakulása, amely az iszkémiás szívbetegség az akut miokardiális infarktus, balszív-fél-elégtelenség és cor pulmonale formájában jelentkezik. *Hubert* és *munkatársai* vizsgálatai is azt igazolták, hogy az iszkémiás szívbetegség előfordulásának gyakorisága a body mass index-szel (BMI) arányosan nőtt mind férfiakban, mind nőkben (1). *Daeganis* és *munkatársai* vizsgálatai arra hívták fel a figyelmet, hogy az abszolut domináns obesitas és a kardiovaszkul-

láris halálozás, a miokardiális infarktus és az összhálózás között pozitív lineáris összefüggés figyelhető meg (2) (1. ábra).

Folsom és *munkatársai* vizsgálatai szintén azt támasztották alá, hogy az emelkedett BMI és a derék-csípő hányados jelentős mértékben fokozza a kardiovaszkuláris rizikót (2). Ausztráliában a férfiak 67%-a, a nők 57%-a túlsúlyos, vagy obesez. Vizsgálataik alapján 6x gyakrabban fordul elő ebben a populációban az iszkémiás szívbetegség és 10x gyakrabban a 2-es típusú cukorbetegség (3).

Ennek a hátterében az áll, hogy a zsírszövetben kiterjedt kapilláris hálózat található. A zsírszövet kapillárisainak permeabilitása jelentős, emiatt a transzport-távolság a zsírszövetben az egyes sejtek között igen rövid. Ennek eredményeként a nyugalmi perctérfigot a zsírszövet jelentős felhalmozódása esetén 10x-re is nőhet. Az intersti-

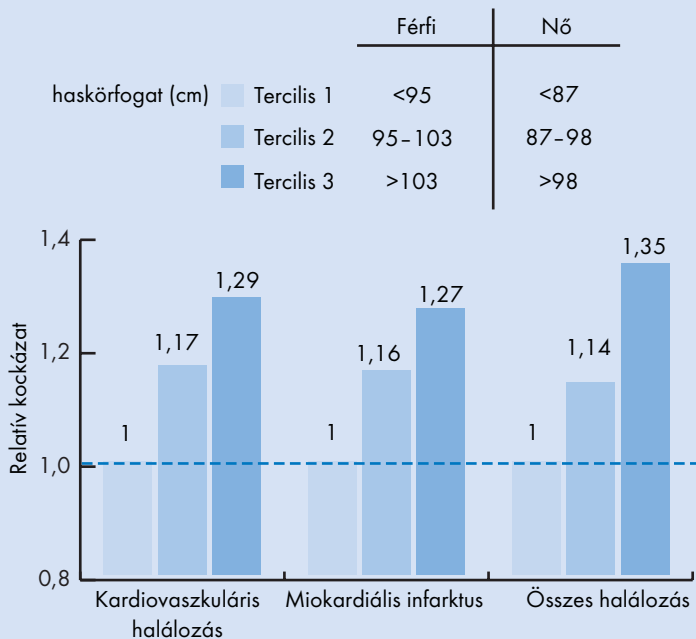
ciális térben is nő a folyadékmenyi-
ség, ami azt eredményezi, hogy a
plazmatérfogat a zsírtömeggel együtt
nő. Ez ahhoz vezet, hogy a verővolumen
fokozódik és a bal kamra tömege is nő.
Ezek együttesen fokozzák a kardiovaszkuláris
rizikót. Ezen kívül Kunz és munkatársai felhívták a
figyelmet arra, hogy a katekolaminok termelődése
kifejezettebb az obez betegeknel (4). Cooper és
munkatársai arra mutattak rá, hogy a renin-
angiotenzin rendszer aktivitása is fokozódik (5).
A szimpatikus aktivitás és renin-angiotenzin-
rendszer fokozott aktivitása is hozzájárul
ahhoz, hogy a BMI-vel arányosan nő a szisztolés
és diasztolés vérnyomás (6). Ez a tendencia
a korrallal arányosan is megfigyelhető (7).
A nagyobb verővolumen nagyobb balkamrai
töltőnyomást, nagyobb fal feszülést, balkamra-
hipertrofiát eredményez, következményes bal
pitvar tágulat alakul ki, amely a pitvarfibrilláció
kialakulását segíti elő. A jobb szívfél terhelés-
növekedése a pulmonális rezisztencia fokozódásán
keresztül cor pulmonale kialakulását idézi elő.
A szívben történő zsírlerakódás csökkenti a
miokardiális kontrakciót és a szív teljesítő-
képességét, amely szintén hozzájárul az obez
betegeknel a szívélgtelenség kialakulásához.

ANYAGCSEREZÁVAROK KIALAKULÁSA

Kardiovaszkuláris betegségek gyakoribb
előfordulásában jelentős szerepet játszanak az
obesitashoz társuló anyagcsere elváltozások is.
Obesitasban jelentősen nő a 2-es típusú cukor-
betegség és az atherogen dyslipidaemia előfordu-
lása. Ez azzal magyarázható, hogy a zsírszövetek
nemcsak energiatároló sejtek, hanem számos
vasoaktív anyagot, hormonokat, citokineket
termelnek, amelyek az inzulinrezisztenciát
fokozva elősegítik a májban a very low density
lipoprotein (VLDL) képződést és ezáltal fokozzák
a trigliceridben gazdag lipoproteinek felhalmozó-
dását. Ezen kívül csökken a trigliceridben gazdag
lipoproteinek lebontása a lipoproteinlipáz akti-
vitásának csökkenése miatt (8–13). Ennek
eredményeként hypertriglyceridaemia, alacsony
high density lipoprotein (HDL), a kicsi denz low
density lipoprotein (LDL) felszaporodása és poszt-
prandiális hypertriglyceridaemia alakul ki. Pados
és munkatársai vizsgálatai is arra hívták fel a
figyelmet, hogy az obez betegeknel észlelt
dyslipidaemia gyakorisága meghaladja a 80%-ot
(14). Más nemzetközi adatok is arra utalnak,
hogy a BMI-vel arányosan nő a trigliceridszint,
csökken a HDL, és mérsékelten emelkedik a ko-

leszterinszint (15). A zsírszövetek által termelt
cytokinek az inzulinrezisztencia fokozódása
miatt elősegítik a 2-es típusú cukorbetegség
kialakulását. Ezt bizonyítja Knowler és munkatársai
vizsgálata is, amelyben azt találták, hogy a BMI-
vel arányosan nőtt a 2-es típusú cukorbetegség
előfordulásának gyakorisága (16). Chan és Colditz
vizsgálatai is azt mutatták, hogy mind férfiakban,
mind nőkben a BMI növekedésével arányosan
nőtt a 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága.
27–28,9 kg/m² közötti BMI-t követően ez a növe-
kedés lineáris (17, 18). Ford és munkatársai
arra mutattak rá, hogy a testsúllyal arányosan –
férfiaknál és nőknél egyaránt – lineárisan nő a
metabolikus szindróma előfordulásának gyakori-
sága (19). Az előbb említett metabolikus válto-
zások is jelentős mértékben hozzájárulnak a
kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához.
Továbbra is kérdés marad az, hogy a haskörfogat,
illetve a derékcsípő hányados hogyan befolyásolja
a kardiovaszkuláris rizikót. Ennek tisztázására
Lawrence és munkatársai 258.114 beteg adatait
felhasználva végeztek metaanalízist, és azt állapí-
tották meg, hogy a haskörfogat 1 cm-es növeke-
dése a kardiovaszkuláris rizikót 2%-kal, míg a
derékcsípő hányados 0,1 cm-es növekedése 5%-kal
növelte. Felvetődik az a kérdés, hogy ez az ös-
szefüggés mennyire figyelhető meg idős betegek-
ben. Ezért Price és munkatársai 14.833, 75 év feletti
egyént vizsgáltak mintegy 6 éven keresztül. Azt
vizsgálták, hogy a halálzási mutatók és a BMI,
haskörfogat, csípőkörfogat milyen kapcsolatban
van egymással. Vizsgálataik arra hívták fel a
figyelmet, hogy a has és a csípőkörfogat hányado-
sa pozitívan korrelált a szív- és érrendszeri
halálzással mind férfiakban, mind nőkben. Adataik
alapján idős egyéneknél a jelenlegi ajánlásokban
alkalmazott BMI-re épülő kockázat-kategória nem
alkalmas a mortalitási adatok prognosztizálására.
Ebben az életkorban a hascsípőkörfogat hányado-
sa az ajánlott eljárás, mivel az abdominális
obesitas jobb előrejelzője a halálzásnak (21).
Mc Tighe és munkatársai 90.185 nőbeteg 7 éves
követése során a testsúly és a kardiovaszkuláris
morbiditás és mortalitás közötti összefüggést
vizsgálva arra mutattak rá, hogy az összmor-

1. ÁBRA: AZ ABDOMINÁLIS TÍPUSÚ ELHÍZÁS, VALAMINT A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK, A MIOKARDIÁLIS INFARKTUS ÉS AZ ÖSSZHALÁLOZÁS KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS A BODY MASS INDEX (BMI) FÜGGVÉNYÉBEN A HOPE-TANULMÁNY EREDMÉNYEI ALAPJÁN.

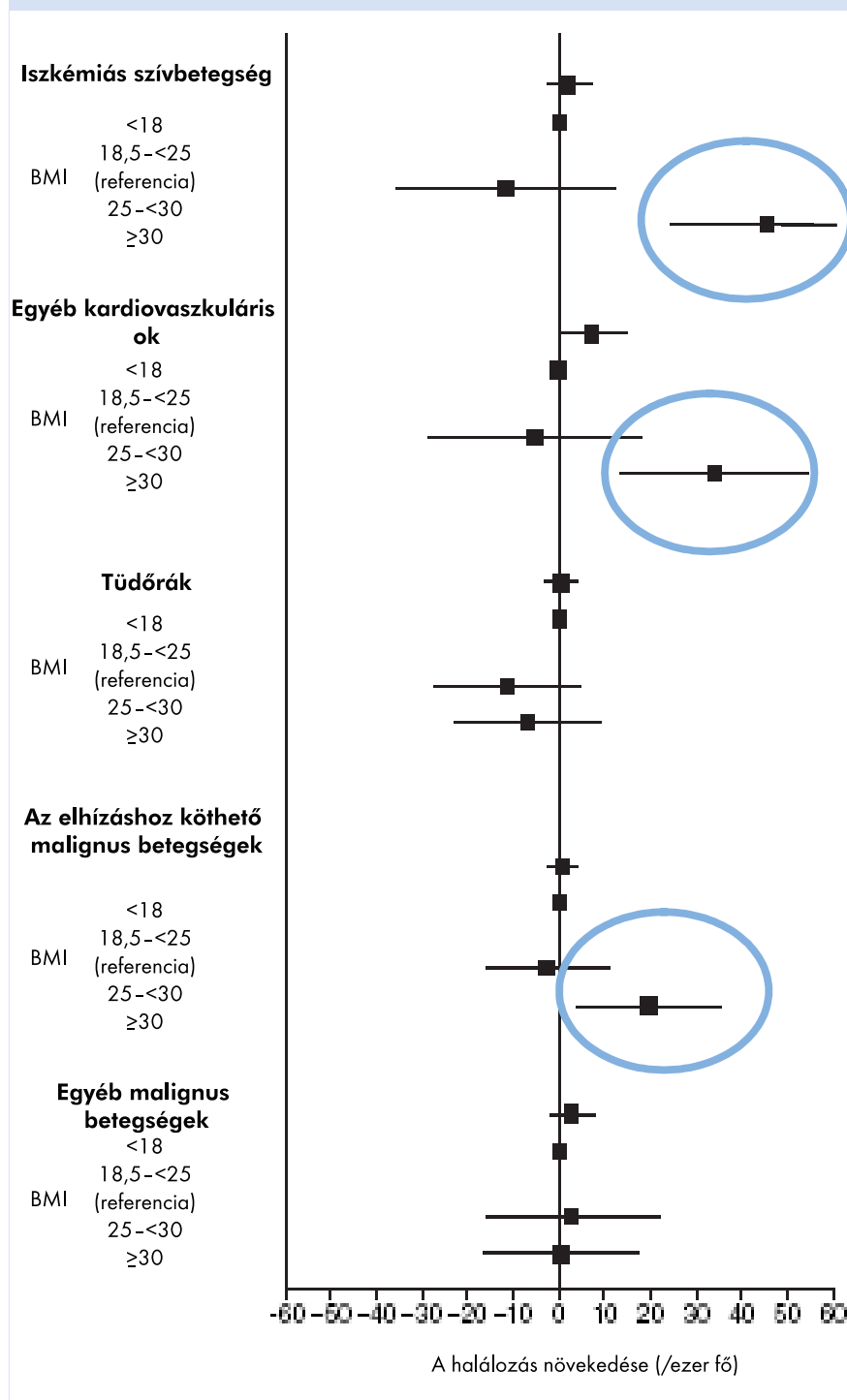


talítás és a kardiovaszkuláris morbiditás pozitív összefüggést mutatott a BMI-vel. Azonban az adatokat jelentősen befolyásolta a diabétesz, hipertónia, hyperlipidémia együttes előfordulása és az életkor. Hasonló megfigyelésről számoltak be *Sturm* és *munkatársai* is (22). Ezek alapján idősebb nők esetén az elhízás szerepét a kardiovaszkuláris kockázatban kisebb

súlyúnak találták. Megállapításaik alapján 30 kg/m² feletti BMI esetén a kardiovaszkuláris-kockázatbecslés az időskorban pontatlan lehet (23). A zsírsejtek által termelt adiponektin véd a kardiovaszkuláris kockázattal szemben azáltal, hogy csökkenti azokat a kedvezőtlen metabolikus eltéréseket, amelyek az obesitasban előfordulnak. Obez betegeknél megfigyel-

hető az adiponektinszint csökkenése. Ezért *Lauglin* és *munkatársai* azt vizsgálták, hogy az adiponektinszint és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás között észlelhető-e összefüggés. 1513, 50-91 év közötti egyén 20 éves követése során azt találták, hogy magasabb adiponektinszintek esetén férfiaknál a nemhalálos kimenetű akut miokardiális infarktus kockázata alacsonyabb. A halálos kimenetű akut miokardiális infarktus és a kardiovaszkuláris halálozás nem mutatott összefüggést az adiponektinszintekkel. Eredményeik arra hívják fel a figyelmet, hogy az adiponektinszint mérésének haszna a kardiovaszkuláris rizikóbecslésre jelenleg nem egyértelmű (24).

2. ÁBRA: AZ ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG, KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK, A TÜDŐRÁK, AZ ELHÍZÁSHOZ TÁRSULÓ MALIGNUS KÓRKÉPEK ÉS AZ EGYÉB MALIGNITÁSOK OKOZTA HALÁLOZÁS VÁLTOZÁSA A BODY MASS INDEX (BMI) FÜGGVÉNYÉBEN. FLEGAL ÉS MUNKATÁRSAI EREDMÉNYEI ALAPJÁN

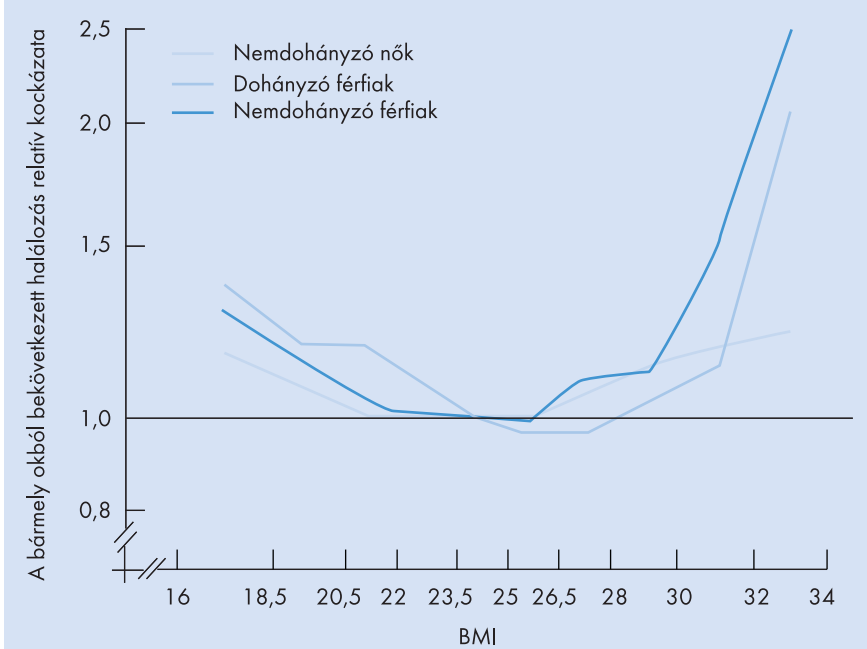


EGYÉB KÓRKÉPEK

A daganatos betegségek közül elsősorban az emlőkarzinóma, a méhnyak-, a petefészek-, a prosztata és colorectalis karzinóma növekedésével kell számítani obesitas esetén. A nemrégiben *Renehan* és *munkatársai* által elvégzett metaanalízis erős pozitív korrelációt igazolt férfiak esetén a BMI, valamint nyelőcsőrák, a pajzsmirigy-rák, a colon- és vesetumorok előfordulása között, nőkben az endometrium-, epehólyag-, vese- és nyelőcsőrákkal igazolódott szoros összefüggés. Gyengébb, de szignifikáns pozitív összefüggést találtak a BMI, valamint a végbélrák, melanoma malignum, hasnyálmirigy- és emlőrák, valamint a leukémiák és myeloma multiplex előfordulása között (25). Az életminőséget jelentősen rontó mozgásszervi betegségek előfordulása is megfigyelhető, amely térdizületi arthrosis, coxarthrosis, gerincbetegségek és az osteoporosis következtében kialakuló gyakoribb csonttörések formájában nyilvánul meg (26). A gasztrointesztinális betegségek közül igen nagy százalékban észlelhető a nem alkoholos eredetű steatosis, amely a betegek egy részénél májcirrhosis kialakulásához vezet. Ezen kívül a cholelithiasis, hiatus hernia és oesophagus reflux gyakoribb előfordulása szintén jelentős mértékben ronthatja az obes betegek életminőségét (27).

Az obesitas során megfigyelhető az alveoláris hypoventilláció, amelynek eredményeként a légzőszervi betegségek előfordulása gyakoribb és az al-

3. ÁBRA: A BÁRMELY OKBÓL BEKÖVETKEZETT HALÁLOZÁS KOCKÁZATA ÉS A BODY MASS INDEX (BMI) KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS DOHÁNYZÓ, ILLETVE NEMDOHÁNYZÓ FÉRFIAK ÉS NŐK ESETÉN. JEE ÉS MUNKATÁRSAI EREDMÉNYEI ALAPJÁN



vási apnoe, ami jelentős kardiovaszkuláris rizikót jelent (28).

A központi idegrendszeri betegségek kialakulásának valószínűsége 25%-kal nő obesitasban, amely leggyakrabban major depresszióban, bipoláris zavarban, pánikbetegségben és agorafóbiában nyilvánul meg (29). Ez azzal is magyarázható, hogy az obesitas olyan pszichoszociális hatással jár amely csökkenti az önbecsülést, szociális izolációhoz vezet, kedvezőtlen testképet alakít ki, csökkenti a libidót, csökken a munkavállalási esély, kevesebb munkalehetősége lesz az obesez betegeknek, ezek együttesen az önbi-

zalom csökkenéséhez és a depresszió kialakulásához vezetnek. Ezt tovább fokozhatja az obesez betegekkel szemben meglévő diszkrimináció, ami megnyilvánul a probléma tagadásában, a politikusok és a biztosítók, egészségügyben dolgozók hozzáállásában, és ez az előítélet kiterjed az obesitas kezelésére is.

HALÁLOZÁSI ADATOK ELHÍZOTTAK ESETÉN

A fenti kórképek gyakoribb előfordulása együttesen járulnak hozzá ahhoz az állapothoz, amely jelentős mérték-

ben növeli az obesez betegek halálozási rizikóját. Ezt bizonyítja Flegal és munkatársai vizsgálata is, amelyben az Egyesült Államokbeli National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I-es, II-es és III-as vizsgálati adatainak felhasználásával 2,3 millió 25 év feletti egyén halálozási adatait feldolgozva azt találták, hogy a kardiovaszkuláris halálozás és a daganatos halálozás szoros pozitív korrelációt mutat a BMI-vel (30) (2. ábra). Jee és munkatársai 1.213.829 – 30-95 év közötti – koreai egyén prospektív vizsgálata során azt találta, hogy mind az alacsonyabb, mind a magasabb BMI fokozta a halálozás kockázatát (3. ábra). Vizsgálatuk alapján érdekes megfigyelés az, hogy a 25 kg/m² feletti BMI esetén a szisztolés vérnyomás, az összkoleszterinszint, a vércukorszint és a fehérvérsejtszám egyaránt növekedett férfiakban és nőkben (31).

Az obesitas egyes betegségekre, állapotokra való kockázatát elemezve megállapítható az, hogy a 40 kg/m² BMI-vel rendelkező betegek relatív kockázata a 20-25 kg/m² BMI-vel rendelkező betegekhez képest jelentős mértékben nő. A 2-es típusú diabétesz, a dyslipidaemia, az obstruktív alvási apnoe, a légzési elégtelenség, a nem alkoholos eredetű steatosis, az idiopátiás intrakraniális hipertónia, a hipoventillációs szindróma esetén a relatív kockázat 5-szörösére, míg az összhála-lozás, a hipertónia, a miokardiális infarktus és a stroke, az endometriumkarcinóma, az epekövesség és az epeút malignitás, a policisztás ovárium szindróma, az osteoarthritis és a köszvény kockázata 2-5-szörösére, a tumoros halálozás, az emlőkarcinóma, a prosztata- és vastagbélkarcinóma, a gastrooesophagealis reflux kockázata 1-2-szeresére nő (32, 33) (1. táblázat). A fenti kórképek növekedése is hozzájárul ahhoz, hogy az elhízott munkavállalók 17%-kal gyakrabban hiányoznak munkahelyükről. Ez évente mintegy 4 millió kiesett munkanapot eredményez és a 45-64 év közötti elhízott betegeknek kevesebb, mint 20%-át foglalkoztatják teljes munkaidőben. Ennek hátterében az elhízáshoz társuló krónikus betegségek és sérülések gyakoriságának fokozódása áll (34, 35).

Ezek az adatok azt mutatják, hogy az

1. TÁBLÁZAT: AZ ELHÍZÁSHOZ TÁRSULÓ MORBIDITÁS ÉS MORTALITÁS KOCKÁZATÁNAK NÖVEKEDÉSE 40 KG/M² FELETTI BODY MASS INDEX (BMI) ESETÉN A 20-25 KG/M² BMI-VEL RENDELKEZŐ EGYÉNEKHEZ VISZONYÍTVA

>5× RELATÍV KOCKÁZAT	2-5× RELATÍV KOCKÁZAT	1-2× RELATÍV KOCKÁZAT
2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS	ÖSSZMORTALITÁS	TUMOROS BETEGSÉG
DYSLIPIDAEMIA	HIPERTÓNIA	EMLŐKARCINÓMA
OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE	MIOKARDIÁIS INFARKTUS	PROSZTATA ÉS COLON CC.
LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG	ENDOMETRIUM CC.	CŚÖKKENT FERTILITÁS
NAPPALI ALUSZÉKONYSÁG	EPEKÖVESSÉG	NŐGYÓGYÁSZATI SZŐVŐDMÉNY
HIPOVENTILLÁCIÓS SZINDRÓMA	STROKE	MAGZATI ABNORMALITÁSOK
IDIOPÁTIÁS INTRAKRANIÁLIS HIPERTÓNIA	POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDR.	ASZTMA
NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ	OSTEOARTHRTIS	GASTROESOPHAGIALIS REFLUX
	KÖSZVÉNY	FOKOZOTT ALTATÁSI KOCKÁZAT

elhízás az egyéni rizikón kívül jelentős társadalmi rizikót is jelent, hiszen a munkaerő számának csökkenése jelentős mértékű termelékenységi csökkenést jelent, amely a társadalom teljesítőképességének csökkenése miatt az életszínvonal csökkenésén keresztül

az egész társadalom közérzetének romlását eredményezi. Ez is arra utal, hogy a probléma megoldása nemcsak egészségügyi, hanem ösztársadalmi kérdés. Ha egy egészséges, dinamikus fejlődő társadalmat szeretnénk, ahhoz szükséges a társadalmat

alkotó egyének jó közérzete, szociális jólléte. Ennek egyik feltétele az, hogy a ma már népbetegségnek számító, az egyének életminőségét és életkilátását rontó elhízás ellen minél hatékonyabb megelőzési és kezelési stratégiát dolgozzunk ki.

IRODALOM

- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67 (5): 968–977.
- 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.
- Folsom AR, Kushi AR, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160 (14): 2117–2128.
- Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust* 2003; 179 (11–12): 580–585.
- Kunz I, Schorr U, Klaus S, et al. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension* 2000; 36 (1): 26–32.
- Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (2): 107–111.
- Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000; 160 (7): 898–904.
- Hill JO, Wyatt HR, Melanson EL. Genetic and environmental contributions to obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84 (2): 333–346.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372 (6505): 425–432.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259 (5091): 87–91.
- Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2 (7): 800–803.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221 (2): 286–289.
- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74 (4): 761–811.
- Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, et al. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 1990; 39 (10): 1021–1025.
- Pados G. Major nutrition-related risk factors of ischemic heart disease: dyslipoproteinemia, obesity, hypertension, glucose intolerance. *Orv Hetil* 1999; 140 (28): 1563–1572.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, et al. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (11): 735–741.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, et al. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113 (2): 144–156.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122 (7): 481–486.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17 (9): 961–969.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356–359.
- de Koning L, Merchant AT, Pogue J, et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28 (7): 850–856.
- Price GM, Uauy R, Breeze E, et al. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 449–460.
- Sturm R. The effects of obesity, smoking, and drinking on medical problems and costs. *Health Aff (Millwood)* 2002; 21 (2): 245–253.
- McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296 (1): 79–86.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007; 165 (2): 164–174.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371 (9612): 569–578.
- Calza S, Decarli A, Ferraroni M. Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999–2000 Italian National Health Survey. *BMC Public Health* 2008; 8: 140.
- Halsted CH. Obesity: effects on the liver and gastrointestinal system. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2 (5): 425–429.
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11 (2): 117–124.
- Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (7): 824–830.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007; 298 (17): 2028–2037.
- Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355 (8): 779–787.
- Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 2001; 22: 355–375.
- Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (6 Suppl): 1595S–1603S.
- Cawley J, Rizzo JA, Haas K. Occupation-specific absenteeism costs associated with obesity and morbid obesity. *J Occup Environ Med* 2007; 49 (12): 1317–1324.
- Ferrie JE, Head J, Shipley MJ, et al. M. BMI, obesity, and sickness absence in the Whitehall II study. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15 (6): 1554–1564.