

Az elhízás hatása a cardiovascularis megbetegedésekre és az obesitasparadoxon jelensége

PARAGH György, JUHÁSZ Imre, FÜLÖP Péter

THE EFFECT OF OBESITY ON CARDIOVASCULAR DISEASES AND THE SIGNIFICANCE OF THE OBESITY PARADOX

Az elhízás világszerte jelentős egészségügyi problémát okoz. Növekvő gyakorisága mellett számos cardiovascularis megbetegedés kialakulásához járul hozzá, így fokozza a hypertonia, diabetes, cardiomyopathia, szívelégtelenség, myocardialis infarktus, illetve a ritmuszavarok és a stroke előfordulási gyakoriságát is. Meglepő módon, újabb vizsgálatok ugyanakkor arra hívták fel a figyelmet, hogy az elhízás bizonyos esetekben javítja a túlélést és csökkenti a mortalitási kockázatot. Ezt a jelenséget obesitasparadoxonnak nevezték el. Közleményünkben tárgyaljuk az erre vonatkozó megfigyeléseket és feltételezett biológiai hátterét, és felhívjuk a figyelmet az egyénre szabott testsúlycsökkentés kedvező hatásaira.

Obesity represents a major health burden worldwide. Besides its growing prevalence, obesity contributes to the development of many cardiovascular diseases and thus increases the incidence of hypertension, diabetes, cardiomyopathy, heart failure, myocardial infarction, arrhythmias and stroke. Surprisingly, however, recent studies showed that in some cases obesity might improve survival and decrease the risk of mortality. This phenomenon has been named the obesity paradox. In this paper, we discuss the findings regarding this phenomenon and its possible biological explanations. We also draw the attention to the beneficial effects of individually tailored weight reduction therapy.

elhízás, cardiovascularis rizikó, obesitasparadoxon, testsúlycsökkentés

obesity, cardiovascular risk, obesity paradox, weight reduction

dr. PARAGH György (levelező szerző/correspondent), dr. JUHÁSZ Imre, dr. FÜLÖP Péter: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék/University of Debrecen Medical and Health Science Center, Department of Medicine, Division of Metabolic Diseases; H-4032 Debrecen, Nagyterei krt. 98. E-mail: paragh@belklinika.com

Érkezett: 2012. június 22.

Elfogadva: 2013. március 6.

Az elhízás növekvő gyakorisága világszerte jelentős egészségügyi problémát jelent. Míg 2005-ös adatok alapján mintegy 1,6 milliárd túlsúlyos és 400 millió elhízott egyénről tudtunk, addig 2015-re a túlsúlyosak száma 2,3 milliárdra, az elhízottaké pedig várhatóan 700 millióra növekszik. Nemcsak maga a betegség, hanem a túlsúlyosak káros szokásai, így a dohányzás vagy az alkoholizmus szintén hozzájárulhat ezen egyének magasabb mortalitásához (1, 2). A Magyarországon végzett felmérések hasonló arányokat mutatnak, így *Bíró* és *Zajkás* 16 ezer egyénen elvégzett ismételt vizsgálatuk során azt találták, hogy a férfiak 58%-a túlsúlyos, 9%-a pedig súlyosan elhízott; míg a nők esetén a

túlsúlyosak aránya 61,7%-nak, a súlyosan elhízottaké 15%-nak adódott (3).

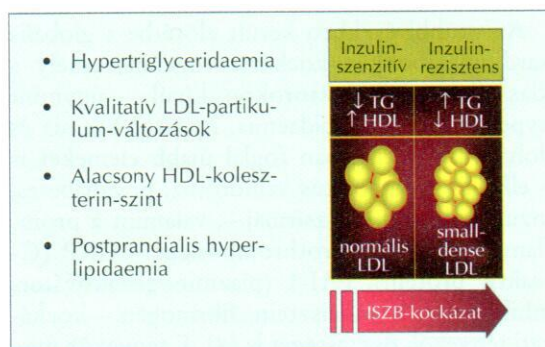
Az utóbbi években került előtérbe a globális kardiometabolikus kockázat fogalma, amely a klasszikus rizikófaktorokon kívül – úgymint hypertonia, hyperlipidaemia, hyperglykaemia és dohányzás – magában foglal újabb elemeket is – elhízás, metabolikus szindróma, praediabetes, inzulinrezisztencia, zsírmáj –, valamint a proinflammatorikus és prothromboticus – CRP (C-reaktív protein), PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor-1), homocisztein, fibrinogén – kockázati tényezők összességét is (4). E tényezők gyakori együttes jelenléte pedig arra hívja fel a gyakorló orvos figyelmét, hogy akár egy rizikófak-

tor megléte esetén is keresni kell a többi, és idejében el kell kezdeni a megelőzést vagy a kezelést, mivel a klaszterbe rendeződő kockázati tényezők együttesen jelentősen fokozzák a cardiovascularis kockázatot.

Elhízás és anyagcsere

A testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás.

Az elhízásra jellemző inzulinrezisztencia következtében az inzulin intracelluláris jelátvitel károsodik, ennek következtében az izom- és a zsírszövet glükózfelvevétele csökken, így hyperglykaemia alakul ki (5). Utóbbi miatt kompenzatórikusan a hasnyálmirigy β -sejtjeinek fokozott inzulinszekréciója is megfigyelhető. A károsodott jelátvitel miatt az inzulin nem tudja lipolízist gátló hatását kifejteni a zsírszöveten, így fokozódik a raktározott zsírok lebontása és a zsírszövetből jelentős mennyiségű szabad zsírsav áramlik ki. A hyperglykaemia, hyperinsulinaemia, és az emelkedett szabadzsírsav-szint együttesen fokozza a máj endogén lipidszintézisét és VLDL (very low-density lipoprotein) -termelését; ezenkívül megfigyelhető az endothelisejtekhez kötött lipoproteinlipáz-aktivitás csökkenése is. A fentiek együttesen hypertriglyceridaemiához, a védőhatású HDL (high-density lipoprotein) szintjének csökkenéséhez, valamint az ártó hatású kicsi-sűrű LDL (low-density lipoprotein) felhalmozódásához és postprandialis hyperlipidaemia kialakulásához vezetnek (1. ábra). Az említett metabolikus változások elősegítik a 2-es típusú diabetes kialakulását is. Knowler és munkatársai lineáris összefüggést találtak a BMI (body mass index, testtömegindex) fokozódása és a 2-es típusú diabetes incidenciája között (6). A kialakuló leptinrezisztencia és következményes hyperleptinaemia pedig elősegíti a hypertonia kialakulását, valamint az endothelium és myocardium károsodását (7).



1. ábra. Jellemző lipideltérések inzulinrezisztenciában

Ismert, hogy a derék-csípő hányados növekedése jelentős mértékben fokozza a cardiovascularis rizikót. A haskőrfogat alapján férfiaknál 94 cm felett, nőknél pedig 80 cm felett már nő a szívinfarktus rizikója; férfiaknál 102 cm feletti, nőknél 88 cm feletti haskőrfogat esetén beszélünk nagy cardiovascularis rizikóról. Az obesitas jelentős szerepet kapott a metabolikus szindróma definíciójában is, sőt az IDF (International Diabetes Federation) szerint a metabolikus szindróma definícióját abdominalis obesitas nélkül nem is lehet megfogalmazni (8–10). Magyarországi adatok alapján az ATP (Adult Treatment Panel) III kritériumok szerint a férfiak 26%-a, az IDF meghatározása alapján 31,1%-a szenvedett metabolikus szindrómában; a nőknél ezek az arányok 24,1%-nak, illetve 30,1%-nak adódtak (11). A metabolikus szindrómában észlelhető többszörös rizikófaktor-társulás jelentős mértékben fokozza a cardiovascularis szövődmények kialakulásának gyakoriságát.

Az elhízás és a cardiovascularis megbetegedések

Az elhízással párhuzamosan a cardiovascularis rendszer strukturális és funkcionális változásai is megfigyelhetők, így például növekszik a vérterfogat, amely a szívfrekvencia növekedésével együtt elősegíti a hypertonia kialakulását (12). Ehhez járul hozzá a kiterjedt kapilláris hálózat kifejlődése a zsírszövetben, ahol a zsírszövetek permeabilitása más sejtekhez képest kifejezettebb, így jelentős interstitialis folyadékfelhalmozódás is megfigyelhető. A hyperinsulinismus és az inzulinrezisztencia miatt a vese nátrium-visszaszívása fokozódik, ennek eredményeként nő a test teljes nátriumtartalma (1. táblázat). A fentiek együttesen jelentős volumenretenciót eredményeznek; ezenkívül növekszik a sejtek intracelluláris nátrium- és kalciumkoncentrációja, valamint fokozódik az angiotenzin-II és noradrenalin iránti érzékenységek is (13). Az el-

1. táblázat. A hyperinsulinismus és inzulinrezisztencia hatásai

A vese Na^+ -reabszorpciója fokozódik.
Növekszik a test teljes Na^+ -tartalma.
A sejtmembránok Na^+ -transzport-mechanizmusai fokozódnak.
Emelkedik az intracelluláris Na^+ és Ca^{2+} -koncentráció.
Az érfa simaizomsejtjeinek angiotenzin II és noradrenalin iránti érzékenysége fokozódik.
Sympathicotonia.

2. táblázat

– Emell
– Emell
– Kamr
– Bal p

hízás és a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás. Az elhízás és a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás. Az elhízás és a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás.

Elhízás számos szív- és érrendszeri betegség kockázati tényezője. Az elhízás és a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás.

Az ok

Nem szabad figyelmen kívül hagyni az elhízás és a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nembem emelkedik a vérnyomás.

2. táblázat. Hemodinamika és elhízás

– Emelkedett verővolumen	– Emelkedett pulmonalis rezisztencia és jobbszívfél-terhelés
– Emelkedett bal kamrai töltőnyomás és volumen	– Szervi zsírlerakódás (lipotoxicitás)
– Kamrai falfeszülés, hypertrophia és remodelling	– Myocytadegeneráció
– Bal pitvari tágulat (pitvarfibrilláció kockázata)	– Ingerületvezetési zavarok

hízás és a hypertonia közötti szoros összefüggést az is bizonyítja, hogy a testtömegindex növekedésével párhuzamosan mindkét nemből emelkedik a vérnyomás (14).

Az elhízott betegekben nő a töltőnyomás, amely a kamra dilatációjához vezet, emellett vérnyomástól és kortól függetlenül fokozódik a balkamra-hypertrophia mértéke is. Ezenkívül más, cardiomyopathiára jellemző strukturális eltérések, így koncentrikus remodelling és balkamra-hypertrophia, a szívizomsejtek hypertrophijája, fibrosis, valamint zsírsejtes és monocytás infiltrációja is megfigyelhető (12) (2. táblázat). Ezek együttesen azt eredményezik, hogy minden 1 kg/m²-nyi BMI-növekedés a szívelégtelenség kockázatát férfiaknál 5, nőknél 7%-kal növeli. A szívelégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszik a pitvarfibrillációra való fokozott hajlam is, melynek prevalenciája elhízásban 2-3-szoros (15). Az elektromos irritabilitás következtében a pitvarfibrilláción kívül gyakrabban fordulnak elő kamrai ritmuszavarok is, amelyek hirtelen szívhalálhoz vezethetnek (16). A kamrai arrhythmia kialakulásában a QT-szakasz változásai is szerepet játszhatnak: az obes betegekben a BMI és a QT-intervallum között észleltek pozitív összefüggést (17).

Elhízottakban gyakrabban fordul elő stroke is, számos tanulmány bizonyította a BMI és az agyi inzultusok – mind az ischaemiás, mind pedig a haemorrhagiás stroke – előfordulási gyakorisága közötti szoros pozitív összefüggést (18). Ennek hátterében a hypertonia és a fokozott intravascularis volumen mellett a fokozott prothromboticus és proinflammatorikus állapot, csökkent vénás elfolyás, illetve az elhízottakban gyakori alvási apnoe állhat (19, 20). A fenti eredmények azt mutatják, hogy az elhízásban észlelhető anyagcsere-eltérések olyan morfológiai és funkcionális változásokat hoznak létre, amelyek jelentős mértékben növelik a cardiovascularis kockázatot.

Az obesitasparadoxon

Nem szabad elhallgatni ugyanakkor azokat a megfigyeléseket sem, amelyek arra hívják fel a figyelmet, hogy a túlsúly és az elhízás bizonyos

3. táblázat. Az obesitasparadoxon és feltételezett háttere

Veseelégtelenség
Cardialis dekompenzáció
Koszorúér-betegség
Ischaemiás stroke
COPD
Bizonyos daganatok
Rheumatoid arthritis
Jobb tápláltsági állapot és metabolikus tartalék
Kisebb izomfehérje-vesztés
Szulóbilis TNF- α -receptor
Lipopoliszacharidok megkötése
Csökkent szimpatikus idegrendszeri és RAS-aktivitás

esetekben javítja a túlélést. Ezt a jelenséget obesitasparadoxonnak nevezzük (3. táblázat). A jelenséget először Fleischmann és munkatársai írták le, akik 1346, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, hemodializált beteget vizsgálva azt találták, hogy az egyéves túlélési ráta a túlsúlyos betegekben szignifikánsan nagyobbak bizonyult a normális súlyúakhoz képest (21). Az obesitasparadoxon számos későbbi vizsgálatban is megfigyelhető volt és több senyvesztő krónikus betegségben is leírták, így szívelégtelenségben, koszorúér-betegségben, krónikus obstruktív tüdőbetegségben, stroke-ban, valamint daganatos megbetegedésekben (például lymphomában, áttétes prosztatákban) és rheumatoid arthritisben is (22).

Az obesitasparadoxont tekintve a fenti betegségek közül a legtöbb megfigyelés a szívelégtelenség és az elhízás kontextusában született. Lavie és munkatársai szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálata során a nagyobb testtömegindexű és testzsír-százalékú betegcsoportban kevesebb cardiovascularis eseményt detektáltak, illetve kimutatták, hogy a testzsír mennyisége a túlélés szempontjából fontos prognosztikai tényező (23). Egy, szintén a szívelégtelenséggel foglalkozó metaanalízisben azt találták, hogy a normális testsúlyú egyénekhez képest mind az összhalálozás, mind pedig a cardiovascularis halálozás kisebb volt a túlsúlyosakban

A túlsúly és az elhízás bizonyos esetekben javítja a túlélést.

A nagyobb BMI a jobb tápláltsági állapot, nagyobb izomtömeg és izomerő, valamint jobb antioxidatív kapacitás és immunológiai állapot jelzője is lehet.

és az elhízottakban. Az előbbiekben 19%-kal, az utóbbiakban 40%-kal volt kisebb a cardiovascularis események gyakorisága; míg a cardiovascularis halálozás a túlsúlyosoknál 16%-kal, az elhízottaknál 30%-kal volt kedvezőbb a normális testsúlyú egyénekhez képest (24).

Coronariarevascularisáción átesett betegeket vizsgálva elhízottakban és túlsúlyosokban a cardiovascularis eredetű halálozás rizikója kisebbnek bizonyult a normál- és alacsony súlyú egyénekéhez képest; hasonló jelenséget perifériás artériás érbetegségben is leírtak (25–27). Még frissebb adatok szerint percutan (transzkatéteres) aortabillentyű-beültetést követően is megfigyelhető volt az obes betegek kisebb halálozási rizikója (28). Koreai kutatók több mint 34 ezer, ischaemiás stroke-on átesett beteget hét és fél évig követve azt találták, hogy különösen a 65 év alattiakban, de a többi korcsoportban is megfigyelhető a túlsúlyosak és elhízottak jobb túlélése, valamint kisebb a bármilyen okból bekövetkező mortalitása (29). Egy másik vizsgálatban pedig az ismétlődő érbetegség (myocardialis infarktus, vascularis eredetű halálozás, újabb stroke) kisebb incidenciáját figyelték meg elhízott betegek agyi inzultusát követően (30).

A fenti eltérések hátterében több mechanizmus merül fel (3. táblázat). Így az előrehaladott szívélgtelenséget katabolikus állapotnak felfogva az elhízott dekompenzált betegeknek több lehet a metabolikus tartaléka (31). A BMI önmagában nem ad teljesen pontos képet a zsír- és izomszövet egymáshoz való viszonyáról, így a nagyobb BMI a jobb tápláltsági állapot, nagyobb izomtömeg és izomerő, valamint jobb antioxidatív kapacitás és immunológiai állapot jelzője is lehet (32). Emellett ismert az is, hogy a nem elhízott, szívélgtelenségben szenvedő betegek izomfehérje-vesztése fokozottabb, mint az elhízott dekompenzáltaké (33). Az obesitasparadoxon egyik legelfogadottabb magyarázataként az elhízást krónikus alacsony grádusú gyulladásos állapotként értelmezve a zsírszövet által termelt szolubilis TNF (tumornekrózis-faktor) - α -receptorok protektív szerepűek lehetnek az elhízottakban azáltal, hogy megkötik és semlegesítik a TNF- α káros biológiai hatásait (34). Az elhízásban megfigyelhető magasabb lipoproteinszintek szintén védőhatásúak lehetnek, mivel megkötik és detoxifikálják a lipopoliszacharidokat, melyek a gyulladásos citokinek kiáramlásában jelentős szerepet játszanak; emellett neurohormonális tényezők, így a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin rendszer csökkent aktivitása szintén hatással lehet a kövér szívélgtelen betegek túlélésére (24, 31, 35).

Kezelés és megelőzés

A fentiek alapján felmerül, hogy az említett állapotokban érdemes-e erőltetni a testsúlycsökkenést, hiszen a kisebb súly esetleg a mortalitás növekedésével járhat. Mindenképpen érdemes megjegyezni, hogy az elhízás kialakulásának kezdetén, már a szövödmények kialakulása előtt törekedni kell a kívánt testsúly elérésére, amelynek alapja az életmód-változtatás, így a kalóriabevitel csökkentése és a fizikai aktivitás fokozása. A testsúlyredukció szignifikánsan csökkenti a diabetes kifejlődésének és a metabolikus szindróma kialakulásának rizikóját (36, 37). Az elhízott betegek cardialis rehabilitációja során elért 5–10%-os testsúlycsökkenés jelentősen javította a fizikai kapacitást, a plazmalipidprofilt, a vércukor- és CRP-szintet azokhoz képest, akiknek nem csökkent a testsúlyuk, így a kedvező változások együttesen a halálozás csökkenéséhez vezethetnek (37).

Az obesitasparadoxon ellenére a tanulmányok azt sugallják, hogy szívélgtelenségben a testsúlycsökkentés javítja a szisztolés és diasztolés funkciót, ezzel párhuzamosan a bal kamra méretének és tömegének redukciója, valamint a kamrai szisztolés fal feszülés mértékének csökkenése is megfigyelhető (12). Ismert az is, hogy hypertóniásokban a testsúlyredukció szignifikánsan csökkenti a vérnyomást (23); a szándékos fogyás pedig jelentősen csökkenti a coronariabetegség előfordulásának rizikóját az elhízott betegekben (38).

Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a túlzott fogyókúrának, különösen pedig az igen alacsony kalóriájú diétának veszélyei is vannak. Az éhezés során kialakuló ketosis és ioneltérések a QT-szakasz megnyúlását eredményezhetik és halálos ritmuszavarokat hozhatnak létre (15). Ezért a nagy cardiovascularis rizikójú betegek fogyókúra kezelésénél figyelembe kell venni a betegek kórtörténetét, esetlegesen fennálló cardiovascularis szövödményeit, gyógyszeres kezelését és a cardialis állapotától függő teljesítőképességét is. Ezek alapján individuálisan megszabott diéta és fizikai aktivitás szükséges, amelyek tartós alkalmazása jelentősen csökkentheti az elhízáshoz társuló cardiovascularis szövödményeket és a halálozást.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0024 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

- Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:677-9.
- Sturm R, Wells KB. Does obesity contribute as much to morbidity as poverty or smoking? *Public Health* 2001;115:229-35.
- Biró G. First Hungarian Representative Nutrition Survey 1985-1988. Results. Budapest: OTH, NEVI, OETI 1992. I., II.
- Szollár L. Fatty liver and global cardiometabolic risk. *Orv Hetil* 2010;151:1946-50.
- Fülöp P, Paragh G. Patomechanisms of hepatic steatosis. *Orv Hetil* 2010;151:323-9.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981;113:144-56.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Hídvégi T, Hettyési K, Biró L, Jermendy Gy. Metabolikus szindróma előfordulása az ATPIII kritériumrendszere alapján, elhízott és/vagy hypertóniás egyének körében. *Diabetologia Hungarica* 2003;11:35-40.
- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-36.
- Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:220-32.
- Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, 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.
- el Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol* 1995;75:956-9.
- Lalani AP, Kanna B, John J, Ferrick KJ, Huber MS, Shapiro LE. Abnormal signal-averaged electrocardiogram (SAECG) in obesity. *Obes Res* 2000;8:20-8.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
- Tsai AV, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
- Strollo PJ, Jr., Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104.
- Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:1560-7.
- Kastorini CM, Panagiotakos DB. The obesity paradox: methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence – new insights. *Maturitas* 2012;72:220-4.
- Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003;91:891-4.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13-22.
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.
- Galal W, van Gestel Y, Hoeks SE. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease: the influence of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2009;134:925-30.
- Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012;155:56-65.
- van der Boon RM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Van Mieghem NM, Buchanan GL, et al. Effect of body mass index on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2013;111:231-6.
- Kim BJ, Lee SH, Jung KH, Yu KH, Lee BC, Roh JK. Dynamics of obesity paradox after stroke, related to time from onset, age, and causes of death. *Neurology* 2012;79:856-63.
- Ovbiagele B, Bath PM, Cotton D, Vinisko R, Diener HC. Obesity and recurrent vascular risk after a recent ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:3397-402.
- Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J* 2005;26:5-7.
- Casas-Vara A, Santolaria F, Fernandez-Bereciartua A, Gonzalez-Reimers E, Garcia-Ochoa A, Martinez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition* 2012;28:616-22.
- Aquilani R, La Rovere MT, Febo O, Boschi F, Iadarola P, Corbellini D, et al. Preserved muscle protein metabolism in obese patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;160:102-8.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:E971-E975.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3.
- Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 2003;92:50-4.
- Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997;79:397-401.
- Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol* 2005;161:352-8.