

Имеет ли место “парадокс ожирения” у пациентов с ишемической болезнью сердца?

Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Елиашевич С. О.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

В представленной статье описаны результаты клинических исследований по изучению “парадокса ожирения” у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ожирение, парадокс ожирения, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(4): 75–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-75-79>

Поступила 04/05-2016

Принята к публикации 17/05-2016

Does the “obesity paradox” really take place in coronary heart disease?

Drapkina O. M., Shepel R. N., Eliashevich S. O.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The article is focused on clinical trials of the “obesity paradox” in patients with coronary heart disease.

Key words: obesity, obesity paradox, cardiovascular diseases, coronary heart disease.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(4): 75–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-75-79>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Ожирение — одна из наиболее серьезных проблем современного общества и медицины. Ситуация усугубляется тем, что число пациентов, страдающих ожирением, неуклонно растет. В настоящее время проблема избыточной массы тела, связываемая ранее со странами с высоким уровнем дохода, распространена также и в странах с низким и средним уровнями дохода. Согласно результатам исследования, проведенного в 188 странах мира с участием >19,2 млн взрослых участников, удалось установить, что за последние 40 лет число людей, страдающих ожирением, увеличилось ≥ 6 раз. В 1975г с этой проблемой столкнулись 105 млн пациентов, а в 2014г уже 640 млн человек [1]. По прогнозам ученых при сохраняющихся темпах роста к 2025г число мужчин, страдающих ожирением, достигнет 18%, а у женщин этот показатель превысит 21%.

Темпы распространенности ожирения вносят свой вклад в увеличение кардиоваскулярных рисков популяции в целом, и не зависят от пола, возраста, расовых/этнических и социально-экономических

факторов [2, 3]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ожирение может служить причиной до 20% случаев общей смертности [4]. Ожирение тесно связано с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, в частности с артериальной гипертензией (АГ), гиперлипидемией и сахарным диабетом (СД). Наличие ожирения отрицательно сказывается на гемодинамике, структуре и функции сердечно-сосудистой системы, а также способствует распространению большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5–7]. Согласно результатам большинства крупных эпидемиологических исследований общепризнанной является связь между ожирением и риском развития СД 2 типа, АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений мозгового кровообращения (НМК) [8–10].

Ожирение связано с увеличением заболеваний атеросклеротического генеза, особенно ишемической болезни сердца (ИБС), за счет снижения чувствительности к инсулину, повышения уровня свободных жирных кислот, активации симпатической нервной системы, состояния гиперкоагуляции

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (915) 078-77-54

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, Шепель Р. Н.* — м.н.с. отдела, Елиашевич С. О. — лаборант-исследователь отдела].

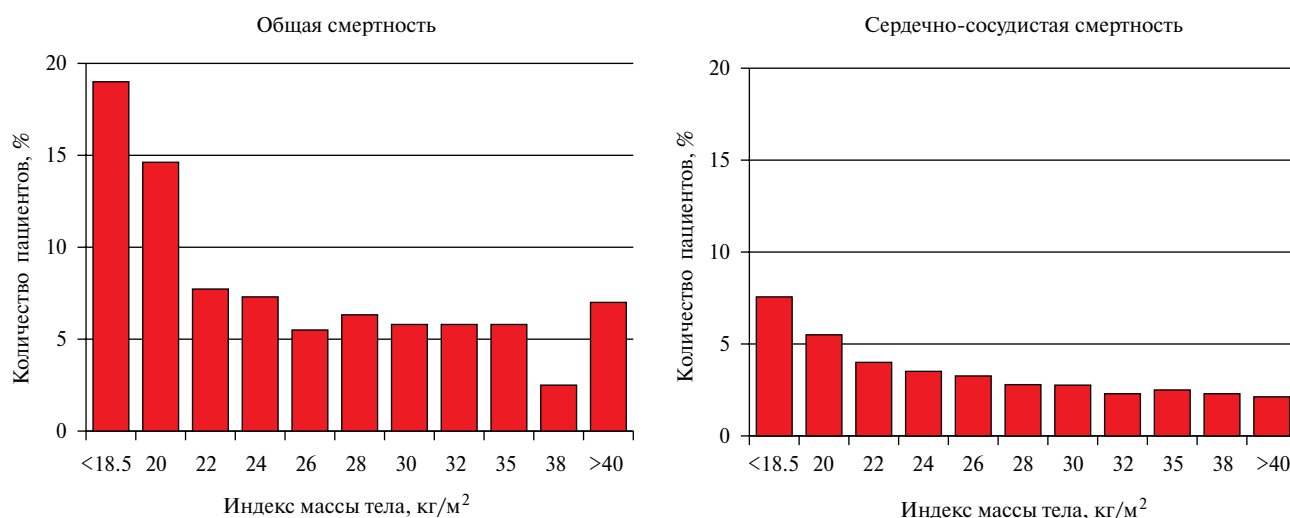


Рис. 1 Годовая общая и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ИБС после проведенного чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от показателя ИМТ [18, с дополнениями].

и наличия системного воспаления [11–12]. Последние регистры утверждают, что 43% и 24% всех случаев коронарной реваскуляризации были выполнены у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, соответственно [13].

При этом, несмотря на потенциально негативное воздействие избыточной массы тела и ожирения, эпидемиологические данные последних 10 лет свидетельствуют о том, что люди с избыточной массой тела — индекс массы тела (ИМТ) 25–29,9 кг/м² и ожирением I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²) имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом [14]. Интересно, что такая зависимость была обнаружена еще в 1982г Degoulet P, который заметил, что наличие ожирения у пациентов, находящихся на гемодиализе, не ухудшает показатели смертности [15]. Позже эти данные были подтверждены в американском проспективном клиническом исследовании [16]. При наблюдении в течение года за 1346 пациентами, получающими гемодиализ, удалось установить, что на каждую единицу повышения ИМТ >27,5 кг/м² риск смертности снижался на 6%, в то время, как при снижении ИМТ <20 кг/м² риск смертности возрастал в 1,6 раз. Описанную выше зависимость в последующем стали называть “парадоксом ожирения”.

В данной обзорной статье приведены имеющиеся данные и возможные механизмы, объясняющие “парадокс ожирения” у пациентов с ИБС.

“Парадокс ожирения” у пациентов с ИБС: результаты клинических исследований

В 1996г в “The American Journal of Cardiology” были опубликованы результаты клинического исследования, в котором авторы проанализировали наличие связи между показателем ИМТ у пациентов с ИБС (n=3571), которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, и риском

осложнений [17]. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от показателя ИМТ: I группа — ИМТ ≤25 кг/м², II группа — ИМТ 26–35 кг/м² и III группа — ИМТ >35 кг/м². За время наблюдения было зарегистрировано 0,9% случаев смерти у пациентов II группы, в то время как процент умерших в I и III группах составил 2,8% и 3,7%, соответственно. Аналогичные различия были зарегистрированы в ситуациях с необходимостью переливания крови: I группа — 11,9%; II группа — 7,4%; III группа — 8,4% (p=0,003) и повышением уровня креатинина >1 мг/дл: I группа — 3,6%; II группа — 1,8%; III группа — 1,8% (p=0,018); в то время как частота распространения инфаркта миокарда не отличалась: I группа — 3,5%; II группа — 3,4%; III группа — 4,7%. После поправки данных на значимые корреляты было установлено, что пациенты с ИМТ ≤25 (отношение шансов =2,7, p=0,005) и ИМТ >35 (отношение шансов =7,4, p<0,001) имели независимые предикторы смерти.

Полученные данные подтверждают другое исследование, выполненное в период 1994–1999гг группой ученых во главе Gruberg L, которые наблюдали за пациентами с ИБС с целью установления связи между ИМТ и показателями краткосрочного и долгосрочного прогнозов [18]. С этой целью в исследование были включены 9 633 пациента с ИБС, которым в последующем было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с ИМТ: пациенты с нормальными показателями ИМТ — 18,5–24,9 кг/м² (n=1923), с избыточным весом — ИМТ =25–30 кг/м² (n=4813) и пациенты с ожирением — ИМТ >30 кг/м² (n=2897). Согласно результатам исследования установлено, что пациенты с нормальным весом имели более высокий уровень основных госпитальных осложнений (рису-

нок 1), в т.ч. сердечной смерти ($p=0,001$). В течение 1 года регистрировался более высокий уровень смертности у пациентов с низким и нормальным весом по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ожирением и избыточным весом ($p<0,0001$).

Группой ученых во главе с Romero-Corral A в 2006г проведен систематический обзор 40 клинических исследований ($n=250152$) с целью изучения степени и характера связи между ожирением, общей смертностью и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с ИБС [19]. Период наблюдения составил 3,8 лет. Полученные результаты свидетельствовали о том, что лица с низким ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$) имели повышенный относительный риск (ОР) общей смертности (ОР =1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,32-1,43), а также сердечно-сосудистой смертности (ОР =1,45; ДИ 1,16–1,81). Пациенты с избыточной массой тела — ИМТ =25,0-29,9 кг/м^2 , имели самый низкий риск общей смертности (ОР=0,87; ДИ 0,81-0,94) и сердечно-сосудистой смертности (ОР =0,88; ДИ 0,75-1,02) по сравнению с участниками, которые имели нормальный вес. Пациенты с ИМТ $>30\text{--}35 \text{ кг/м}^2$ не имели повышенного риска общей смертности (ОР =0,93; ДИ 0,85-1,03) или сердечно-сосудистой смертности (ОР =0,97; ДИ 0,82-1,15). В то же время у больных с тяжелым ожирением — ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$, регистрировалось повышение рисков сердечно-сосудистой смертности (ОР =1,88; ДИ 1,05-3,34) без достоверного повышения общей смертности (ОР =1,10; ДИ 0,87-1,41).

В рамках исследования APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) в период с января 2001г по март 2006г изучалась взаимосвязь между ИМТ и выживаемостью в зависимости от вида лечения пациентов с установленным диагнозом ИБС [20]. 31021 пациент был разделен на группы в зависимости от показателя ИМТ и вида терапии ИБС: медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование. Согласно полученным результатам, у пациентов с ИМТ 25,00-34,9 кг/м^2 , т.е. с избыточной массой тела или с ожирением не выше II степени, прослеживалась связь с более низкой смертностью в сравнении с пациентами, у которых показатель ИМТ был в норме. Пациенты с ИМТ 30,0-34,9 кг/м^2 , которым было выполнено аортокоронарное шунтирование, имели самый низкий риск смертности в своей группе, в то время, как самый низкий риск смертности у пациентов, подвергшихся эндоваскулярному лечению, регистрировался при значениях ИМТ =35,0-39,9 кг/м^2 . Таким образом, “парадоксальная” связь между ИМТ и показателем выживаемости прослеживается у пациентов с установленным диагнозом ИБС независимо от выбранной стратегии лечения.

Подобная зависимость прослеживалась и в регистре, выполненном в Шотландии (Scottish Coronary Revascularisation Register), в рамках которого оценивалось влияние показателя ИМТ на долгосрочный прогноз у пациентов с подтвержденной ИБС после проведения баллонной ангиопластики или стентирования коронарных артерий [21]. За 5 лет наблюдения из 4880 участников исследования умерли 219 человек. При этом пациенты с показателями ИМТ $\geq 27,5 \text{ кг/м}^2$ и $<30 \text{ кг/м}^2$ умирали достоверно реже, чем пациенты с нормальным весом ($p=0,014$). Данная зависимость прослеживалась после поправок на возраст, наличие СД, АГ, функционального состояния левого желудочка (скорректированный $p=0,015$). Таким образом, авторы исследования утверждают, что среди пациентов с ИБС, перенесших чрескожное вмешательство, умеренное увеличение ИМТ связано с улучшением показателей выживаемости в ближайшие 5 лет. Возможно, неблагоприятные осложнения, обусловленные избытком жировой ткани в организме, могут быть компенсированы полезными вазоактивными свойствами.

В исследовании под руководством Rajamanickam A участвовали 25815 пациентов с ИБС, которым проводилось эндоваскулярное лечение [21]. Полученные результаты были схожи с теми, которые описаны выше: у пациентов с ИМТ <25 и $>40 \text{ кг/м}^2$ сердечно-сосудистый прогноз менее благоприятный. При этом у пациентов, чьи показатели ИМТ были в пределах 25-40 кг/м^2 , имели уровень выживаемости выше, чем у лиц как с нормальным весом, так и с ИМТ $<25,0 \text{ кг/м}^2$ и $>40,0 \text{ кг/м}^2$.

“Парадокс ожирения” был подтвержден у 22576 пациентов с ИБС и АГ (средний возраст $66\pm 9,8$ лет) [22]. В контрольной группе у обследуемых с нормальным весом (ИМТ от 20 до $<25 \text{ кг/м}^2$) риск смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта был ниже, чем у пациентов с избыточным весом (ОР =0,77; 95% ДИ, 0,70-0,86; $p<0,001$), пациентов с ожирением I степени (ОР = 0,68; 95% ДИ 0,59-0,78; $p<0,001$), а также у пациентов с ожирением II и III степеней (ОР = 0,76; 95% ДИ 0,65-0,88; $p<0,001$). В то же время, в течение 24 мес. наблюдения пациенты с ожирением I степени имели самый низкий уровень первичных исходов и смерти, несмотря на менее выраженное снижение артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии по сравнению с пациентами с нормальным весом: $-17,5\pm 21,9 \text{ мм рт.ст.}/-9,8\pm 12,4 \text{ мм рт.ст.}$ vs $-20,7\pm 23,1 \text{ мм рт.ст.}/-10,6\pm 12,5 \text{ мм рт.ст.}$ ($p<0,001$).

Вместе с тем увеличивается число клинических исследований, результаты которых не подтверждают обратную зависимость между ИМТ и клиническим исходом ИБС, тем самым свидетельствуя об отсутствии “парадокса ожирения” [23-24]. В частности, результаты исследования немецкого

реестра German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) с участием 5 806 пациентов, не выявили никаких признаков “парадокса ожирения” у пациентов с ИБС, терапия которых предусматривала установку стента с лекарственным покрытием [25]. Пациенты были разделены на три группы: с нормальным весом, с избыточной массой тела и ожирением. За 12 мес. наблюдения (2005–2006гг) выявлены аналогичные показатели общей смертности — 3,3%, 2,4%, 2,4% в группах, соответственно, ($p=0,17$), сердечно-сосудистой смертности — 7,1%; 5,6%; 5,5% в группах, соответственно, ($p=0,09$) и повторной реваскуляризации — 10,9%; 11,7%; 11,6% в группах, соответственно, ($p=0,56$), как у лиц с нормальной массой тела, так и у пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

Обоснование “парадокса ожирения” у пациентов с ИБС

До настоящего момента продолжается дискуссия — действительно ли существует феномен “парадокса ожирения” в популяции пациентов с ИБС?

“Сторонники” утверждают, что эпикардальная и периваскулярная жировая ткань обладает эндокринными функциями, секретируя большое количество адипокинов [26]. Большинству из них присуща защитная функция в отношении развития ССЗ. В частности, адипонектин оказывает влияние на регресс процессов гипертрофии миокарда левого желудочка и участвует в процессах реперфузии миокарда при острых коронарных событиях за счет подавления воспалительных процессов и апоптоза [27]. Уровень адипонектина снижен при ожирении и ИБС, что объясняется ингибированием его синтеза в адипоцитах фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкином-6, глюкокортикоидами и катехоламинами [28]. Низкая концентрация адипонектина, в свою очередь, достоверно коррелирует, к примеру, с инфарктом миокарда у молодых пациентов [29].

“Противники” свидетельствуют, что большинство клинических исследований, поддерживающих данную теорию, проведены ретроспективно. Такие переменные, как низкая физическая активность, непреднамеренная потеря веса и даже социально-экономические факторы зачастую не принимались во внимание, не говоря о коротком периоде наблюдения в большинстве исследований. В этих случаях ИМТ был единственным

критерием, по значению которого определяли факт наличия/отсутствия ожирения. К тому же, не принимается во внимание тип распределения жировой ткани, что может быть крайне важным, т.к. пациенты с центральным ожирением имеют худшие исходы заболевания [30].

Ряд работ подтверждает U-образную недостоварную связь низкой выживаемости у пациентов с пониженным весом, в сравнении с лицами с нормальным весом или с теми, у кого присутствовала умеренно избыточная масса тела. При этом в большинстве работ не учитывались такие параметры, как намеренное снижение веса (высокая физическая активность, диета) или ненамеренное (в результате заболевания). Данную ситуацию можно объяснить тем, что в 2% случаев у таких пациентов среди сопутствующих заболеваний часто встречаются злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, полиорганная дисфункция [31, 32]. Причиной могут служить голодание и возраст пациента — пожилые и ослабленные пациенты имеют худшие клинические исходы после любого коронарного события, независимо от реперфузии или стратегии реперфузии [33]. С увеличением возраста растет число сопутствующих заболеваний — хронические заболевания могут являться причиной постепенной потери веса, что, часто не учитывается исследователями [34]. С возрастом происходит уменьшение толщины межverteбральных дисков (от 5 см у мужчин и до 8 см у женщин) [35]. Данный факт может привести к ошибочному определению ИМТ на 1,5–2,5 кг/м², несмотря на минимальные изменения в весе.

Большое значение имеет и проводимая лекарственная терапия. В частности, антитромботические препараты обычно назначаются в стандартной дозировке, без предварительной поправки на вес пациента. Назначенные дозы препарата могут быть слишком высокими для пациента с нормальным и/или пониженным ИМТ, что увеличивает кровотечение, которые, в свою очередь, связаны с более высоким уровнем смертности [36–37].

Таким образом, описанные выше доводы, как сторонников, так и противников “парадокса ожирения” среди популяции пациентов с ИБС не могут в полной мере объяснить правомочность своих позиций. Необходимо дальнейшее более детальное изучение механизмов и ассоциативных связей явления “парадокса ожирения”.

Литература

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet* 2016; 387: 1377-96.
2. Wong RJ, Chou C, Sinha SR, et al. Ethnic disparities in the association of body mass index with the risk of hypertension and diabetes. *J Community Health* 2014; 39: 437-45.
3. Saydah S, Bullard KM, Cheng Y, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999–2010. *Obesity* 2014; 22(8):1888-95.
4. Masters RK, Reither EN, Powers DA, et al. The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. *Am J Public Health* 2013; 103: 1895-901.

5. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *JACC* 2009; 53: 1925-32.
6. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC HF* 2013; 1: 93-102.
7. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 369-81.
8. Calle E, Thun M, Petrelli J. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
9. Lin SX, Pi-Sunyer EX. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes — a preliminary analysis of the NHANES 1999-2002 data. *Ethn Dis* 2007; 17(1): 35-9.
10. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes care* 2005; 28(2): 385-90.
11. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427-34.
12. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
13. 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.
14. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC HF* 2013; 1: 93-102.
15. Degoulet P, Legrain M, Réach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study 1982; 31(2): 103-10.
16. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R. Obesity paradox in a cohort of 4,880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31(2): 222-6.
17. Ellis SG, Elliot J, Horrigan M, et al. Low-normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1996; 78: 642-6.
18. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *JACC* 2002; 39: 578-84.
19. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK. 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.
20. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J* 2009; 30: 2584-92.
21. Rajamanickam A, Kapadia S, Butler S. Does "The Obesity Paradox" exist for survival after a Percutaneous intervention? *JACC* 2010; 55, Issue 10s1.
22. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 863-70.
23. Poston WS, Haddock CK, Conard M, et al. Impact of obesity on disease-specific health status after percutaneous coronary intervention in coronary disease patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1011-7.
24. Nikolsky E, Kosinski E, Mishkel GJ, et al. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 709-15.
25. Akin I, Tölg R, Hochadel M, et al. No evidence of "obesity paradox" after treatment with drug-eluting stents in a routine clinical practice: results from the prospective multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 162-9.
26. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
27. Shibata R, Izumiya Y, Sato K. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Molec Cellul Cardiol* 2007; 42 (6): 1065-74.
28. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T. PPAR- α ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-9.
29. Tao L, Gao E, Jiao X. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitritive stress. *Circulation* 2007; 115(11): 1408-16.
30. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *JACC* 2009; 53: 1925-32.
31. 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.
32. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *JACC* 2002; 39: 578-84.
33. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *JACC* 2005; 45: 1397-405.
34. Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, et al. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men. *Eur Heart J* 2009; 30: 1720-7.
35. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 969-77.
36. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 472-6.
37. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: E971-5.