

Obesità e patologie cardiovascolari: relazioni attese ed inattese

Obesity and cardiovascular disease: expected and unexpected relationship

Chiara Pedone, Stefano Urbinati, Maria Giovanna Pallotti, Giuseppe Pinelli

ABSTRACT: *Obesity and cardiovascular disease: expected and unexpected relationship. C. Pedone, S. Urbinati, M.G. Pallotti, G. Pinelli.*

In all forms of cardiovascular disease, prevalence, incidence, morbidity and mortality are strikingly increased in obese persons, i.e. with elevated Body Mass Index or visceral adiposity. The relative excess risk for coronary events, congestive heart failure and sudden death is 1.5, 2, and 2.8 higher, respectively. Nevertheless, a paradoxical protective effect of obesity has been observed in patients with chronic heart failure, who present a better cardiovascular prognosis, i.e. lower risk of mortality, myocardial infarction, cerebrovascular events and post-PTCA bleedings. Even in patients submitted to cardiac surgery, mod-

erate obesity is not correlated to perioperative morbidity and mortality, although sternal infections, supraventricular arrhythmias, and bleedings are more frequent.

In conclusion, obese patients should undergo routine cardiac evaluation to identify those at high risk of cardiovascular events, or those with unknown coronary artery disease or asymptomatic left ventricular dysfunction. Special care should be devoted to the treatment and cardiovascular follow-up of obese patients.

Keywords: *obesity, cardiovascular risk, cardiovascular disease.*

Monaldi Arch Chest Dis 2005; 64: 38-41.

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia.

Corresponding author: Dr Stefano Urbinati; Unità Operativa di Cardiologia; Ospedale Bellaria; Via Altura, 3; I-40139-Bologna, Italy; E-mail address: stefano.urbinati@ausl.bologna.it.

L'obesità è una patologia cronica multifattoriale caratterizzata da un alterato bilancio tra calorie introdotte e dispendio energetico, conseguenza di una complessa interazione tra substrato genetico, fattori ambientali e comportamentali.

L'obesità rappresenta attualmente un'emergenza sanitaria per la sua importante diffusione, l'elevato grado di mortalità/morbilità e per l'assorbimento di risorse che richiede. Negli ultimi anni sia negli Stati Uniti che in Europa la prevalenza del sovrappeso/obesità ha avuto una crescita esponenziale raggiungendo le proporzioni di una epidemia. Negli Stati Uniti si calcola che più del 60% della popolazione adulta è in sovrappeso (il 25% 40 anni fa), mentre circa il 30% è obesa¹; inoltre il 15% dei ragazzi di 6-19 anni e il 10% dei bambini di 2-5 anni è in sovrappeso². In Europa le dimensioni del problema non sono meno allarmanti: la prevalenza di obesità varia tra il 10 e il 20% per gli uomini e tra il 10 e il 25% per le donne con un incremento negli ultimi 10 anni variabile tra il 10 e il 40%³.

L'obesità comporta una riduzione significativa dell'aspettativa di vita soprattutto nel giovane adulto (-22% per un body mass index [BMI] >40)⁴. In molti studi epidemiologici è emerso un andamento della mortalità in funzione del BMI di tipo non-lineare ma a J o a U con un range intermedio di BMI ottimale ed un incremento della mortalità per valori estremi^{1, 5-7}; tuttavia, negli studi in cui il dato è stato corretto per fumo di sigaretta e altre comorbilità, la relazione appare più lineare⁸⁻¹¹.

L'obesità si associa ad un elevato numero di comorbilità. In particolare comporta un incremento elevato (RR>3) del rischio di sviluppare diabete mellito,

ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne, calcolosi biliare, un incremento moderato (RR 2-3) del rischio di coronaropatia, iperuricemia ed osteoartriti da carico. Inoltre l'obesità può associarsi a neoplasie (carcinoma della mammella post-menopausale, dell'endometrio, del colon e cancro della prostata), turbe della sfera sessuale, insufficienza venosa e problematiche psicopatologiche.

Negli Stati Uniti la spesa sanitaria annua per problemi correlati all'obesità ammonta a 68 miliardi di dollari, a cui si aggiungono 30 miliardi di dollari spesi in programmi diretti ad ottenere un calo ponderale¹².

Obesità e rischio cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare rappresenta il principale bersaglio dell'obesità, in particolare della forma viscerale. Il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare infatti dipende sia dal BMI che dalla distribuzione del tessuto adiposo; infatti l'adiposità viscerale risulta essere maggiormente collegata alle complicanze cardiovascolari e metaboliche e viene definita attraverso la misurazione della circonferenza della vita (patologica se >88 cm nella donna e >102 cm nell'uomo)¹³. L'obesità viscerale rappresenta uno dei 5 criteri clinici (comprendenti ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL, ipertensione arteriosa e diabete mellito) che se presenti in numero ≥3 identificano la cosiddetta Sindrome Metabolica secondo la definizione adottata recentemente dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III¹⁴. La Sindrome Metabolica rappresenta un condizione morbosa complessa in cui l'insulino-resistenza gioca un ruolo fisiopatologico cen-

trale e si associa ad un rischio aumentato di diabete e patologie cardiovascolari¹⁵. Obesità e Sindrome Metabolica, nonostante la frequente coesistenza, rimangono due entità nosologiche distinte.

Obesità e eventi coronarici. L'obesità comporta un aumento del rischio di coronaropatia di 1.5 volte. L'importanza dell'obesità, in particolare di quella viscerale, come fattore di rischio coronarico è stata recentemente confermata nello studio INTERHEART¹⁶ dove l'aumentata incidenza di eventi coronarici legata all'obesità sembra essere dovuta in gran parte all'effetto peggiorativo sui principali fattori di rischio coronarico noti¹⁷. L'obesità si associa spesso a diabete, ipertensione arteriosa e insulino-resistenza, aumento dei trigliceridi, riduzione dei livelli di HDL: inoltre il tessuto adiposo rappresenta un'importante fonte di mediatori di flogosi come il TNF- α e l'interleuchina-6, che a sua volta modula la produzione epatica di proteina C reattiva, riconosciuto marker di rischio cardiovascolare^{18,19}.

Obesità e scompenso cardiaco. L'obesità si associa a un aumentato rischio di scompenso cardiaco. Come è stato descritto infatti può costituire il *primum movens* di una serie di modificazioni emodinamiche (aumento della gittata cardiaca e della volemia, aumento delle resistenze periferiche) e neuroendocrine che portano allo sviluppo della cosiddetta cardiomiopatia obesità-correlata²⁰, caratterizzata da un incremento della massa ventricolare sinistra e del volume telediastolico con progressivo deterioramento della funzione diastolica e sistolica; fenomeni fino ad un certo punto reversibili a seguito di una riduzione significativa del peso corporeo²⁰.

Nel paziente obeso la disfunzione ventricolare sinistra è comunque secondaria ad un processo multifattoriale a cui contribuiscono in maniera differenziale coronaropatia, diabete e ipertensione; in alcuni casi si può anche osservare una disfunzione ventricolare destra secondaria ad ipertensione polmonare correlata a sindrome delle apnee notturne e/o ad insufficienza ventilatoria restrittiva.

Obesità e morte improvvisa. La relazione tra obesità e morte improvvisa (aumentata di 2.8 volte) è stata recentemente definita in due diverse analisi del Paris Prospective Study I, un ampio studio prospettico su 7079 uomini sani, di media età al momento dell'arruolamento, seguiti per 23 anni. È stata osservata un'associazione tra rischio di morte improvvisa e BMI²¹ e, più recentemente, tra rischio di morte improvvisa e diametro antero-posteriore dell'addome, indipendentemente dal BMI e dai principali fattori di rischio cardiovascolare noti²². I meccanismi ipotizzati attraverso i quali l'aumento del tessuto adiposo, in particolare di quello viscerale, può costituire un trigger di morte improvvisa sono: l'aumentato rilascio nel circolo portale di acidi grassi liberi di cui è stato dimostrato un effetto pro-aritmico in studi sperimentali ed osservazionali, l'elevata incidenza di insulino-resistenza e di diabete, condizioni associate ad un più elevato tono adrenergico²².

I "paradossi" dell'obesità

Se da un lato l'obesità è sicuramente un fattore di rischio per lo scompenso cardiaco, quale è il suo

ruolo nei pazienti che hanno già uno scompenso cardiaco? La domanda è pertinente perché le evidenze disponibili in letteratura hanno dato risultati sorprendenti e meritevoli di una attenta riflessione²³⁻²⁶.

Horwich e coll. hanno studiato 1203 pazienti con scompenso cardiaco avanzato (60% in classe NYHA IV; frazione d'eiezione media 22%) a diversa eziologia, individuando quattro gruppi in funzione del valore di BMI. Nonostante i pazienti in sovrappeso (BMI tra 27.8 e 31) e obesi (BMI >31) fossero più frequentemente ipertesi, diabetici e dislipidemicici, la loro sopravvivenza ad un anno non è risultata inferiore a quella degli altri gruppi²³. Lavie e coll., che hanno preso in esame una popolazione con scompenso cardiaco meno avanzato (classe NYHA I-III; 50% dei pazienti in classe NYHA III), hanno rilevato che dopo 19 mesi l'incidenza di eventi clinici nei pazienti obesi (BMI \geq 30) era sovrapponibile a quella della popolazione non obesa²⁴. All'analisi multivariata la percentuale di massa adiposa è risultata il più forte predittore di sopravvivenza libera da eventi; mentre ogni riduzione del BMI dell'1% si associava ad un incremento degli eventi >13%²⁴. Nel Rotterdam Study condotto su 181 pazienti con scompenso cardiaco il BMI è risultato un predittore indipendente di sopravvivenza²⁵. Sui meccanismi che spiegano l'effetto protettivo dell'obesità nel paziente con scompenso cardiaco esistono alcune ipotesi: 1. il paziente obeso più frequentemente presenta, a parità di indice cardiaco e di pressioni polmonari, valori pressori più elevati e quindi tollera meglio gli ACE-inibitori permettendone una migliore titolazione; 2. l'obesità si associa a valori di colesterolemia più elevati che in alcuni studi si sono dimostrati associati ad una migliore sopravvivenza, 3. nello scompenso cardiaco si può realizzare una down-regulation dei recettori delle citochine infiammatorie. 4. l'obesità si associa ad alterazioni favorevoli del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso autonomo. In un recente studio è stato dimostrato che il paziente obeso presenta un ridotto incremento dei livelli di epinefrina e renina in risposta all'esercizio fisico²⁷. Questa ridotta risposta del sistema neuroormonale allo stress potrebbe essere favorevole sulla prognosi nei pazienti obesi con scompenso cardiaco.

Tutti gli studi citati prendono in esame il significato prognostico di un valore "istantaneo" del BMI e non delle sue variazioni nel tempo; per questo non è possibile, sulla base delle evidenze disponibili, trarre conclusioni sull'impatto prognostico di un calo ponderale indotto in un paziente obeso con scompenso cardiaco. Inoltre è necessario ricordare che nell'effettuare la stratificazione prognostica nell'obeso alcuni parametri devono essere sottoposti ad opportune correzioni per evitare di sovrastimare il grado di compromissione funzionale. In particolare il paziente obeso presenta una dispnea maggiore a causa di una compromissione della ventilazione e di deficit muscolari periferici e, nella valutazione del test cardiopolmonare al fine di evitare di sottostimare in maniera rilevante la capacità funzionale, è fondamentale correggere il VO₂ di picco per la massa magra e non per il peso corporeo, come viene fatto abitualmente.

In letteratura esistono numerose evidenze che i pazienti sovrappeso o obesi presentano una ridotta incidenza di eventi intraospedalieri (morte, infarti,

eventi cerebrovascolari, sanguinamenti) dopo una procedura di rivascularizzazione percutanea rispetto ai pazienti normopeso o sottopeso. Questo dato è rimasto costante nel tempo. È stato riportato per la prima volta da Ellis et al.²⁸ in epoca pre-stent, è stato confermato in studi più recenti, comprendenti ampie casistiche di pazienti trattati con angioplastica associata sempre più diffusamente ad impianto di stent²⁹⁻³¹ ed in una recente metanalisi di 4 trials (EPIC; EPILOG, EPISTENT e IMPACT II) sull'utilizzo di inibitori della glicoproteina IIB-III³². Nei vari studi queste osservazioni sono state riferite, in maniera speculativa, ad alcuni possibili meccanismi come il maggior calibro dei vasi coronarici da trattare, il minore rischio di sanguinamento locale dovuto ad un miglior rapporto tra diametro dell'introduttore ed arteria d'accesso, una tendenza all'ipercoagulabilità, la mancanza di rischio di accidentale sovradosaggio di anticoagulanti con dosi non normalizzate sul peso, la minore necessità di emotrasfusioni per il più elevato volume circolante. Inoltre, gli stessi studi riportano una migliore^{28,31} o soprapponibile^{29,30} sopravvivenza a lungo termine dopo angioplastica coronarica nei pazienti sovrappeso/obesi. La lettura corretta di quest'ultimo risultato impone due considerazioni: il gruppo dei pazienti normopeso e sottopeso include una maggiore percentuale di pazienti con severe patologie associate a ridotta sopravvivenza a medio-lungo termine e nella maggior parte di questi studi viene considerato un follow up di un anno che verosimilmente rappresenta un tempo non sufficiente per rilevare il potenziale impatto negativo correlato all'obesità.

Nonostante l'obesità sia stata considerata per lungo tempo un fattore di rischio di mortalità e morbilità perioperatoria nei pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici la maggior parte dei dati della letteratura recente non sembrano confermare questa ipotesi^{30,33-36}. Infatti i pazienti con BMI >25 non presentano un rischio più elevato di eventi post-operatori³³⁻³⁶. Viene riportata in particolare una più elevata incidenza di infezioni della ferita sternale e di aritmie sopraventricolari; viceversa il paziente sovrappeso o obeso sembra avere un rischio di sanguinamento più contenuto³³⁻³⁵. È però possibile che i pazienti obesi "accettati" per un intervento cardiocirurgico siano già stati pre-selezionati rispetto ai pazienti normopeso. Per quanto riguarda l'impatto dell'obesità sulla prognosi a medio-lungo termine, nello studio BARI è emersa una relazione lineare tra BMI e mortalità per cause cardiovascolari a 5 anni (aumento del rischio dell'11% per ogni unità di BMI)³⁰; un analogo risultato viene riportato da Kundvalli et al. su una casistica di 4713 pazienti³⁶, dato non confermato da Kim et al.³³. La casistica analizzata comprendeva 6728 pazienti sottoposti ad intervento di by pass aortocoronarico presso il Karolinska Hospital di Stoccolma, di cui solo il 14% era rappresentato da obesi e meno del 2% da pazienti con BMI >36³³.

Il cardiologo e il paziente obeso

In considerazione dello stretto legame tra obesità e patologia cardiovascolare è chiara la rilevanza del cardiologo nella gestione clinica del paziente obeso. È altrettanto chiaro, a fronte della complessità e della frequente polipatologia associata, che l'intervento

del cardiologo sul paziente obeso con problemi cardiovascolari, per essere realmente efficace, deve essere integrato in un percorso di gestione individualizzato, strutturato e multidisciplinare. Compito specifico del cardiologo è di definire il rischio cardiovascolare globale del paziente e startificare attentamente il rischio in ogni singolo caso.

Il ruolo del calo ponderale nella riduzione del rischio cardiovascolare è stato ampiamente dibattuto in passato. Gli effetti, i benefici e le modalità sono state recentemente ridefiniti in un documento dell'American Heart Association³⁷. Il calo ponderale può derimare un miglioramento di tutti i fattori di rischio cardiovascolari obesità-correlati: una riduzione di peso anche modesta (5%) si associa infatti ad un aumento della sensibilità all'insulina, con conseguente miglioramento del compenso glico-metabolico e riduzione di nuovi casi di diabete, miglioramento del profilo lipidico (riduzione di LDL colesterolo, trigliceridi ed aumento delle HDL) e dei valori di pressione sistole-diastolica proporzionali all'entità del dimagrimento, ad una riduzione dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie ed ad un incremento del tono vagale.

Per il raggiungimento di questo obiettivo è necessaria una strategia terapeutica che integri: 1. un programma educativo che coinvolga il paziente ed i familiari, incentrato sull'analisi e sulla modificazione del comportamento e delle abitudini alimentari, svolto da personale adeguatamente formato, 2. un intervento dietetico personalizzato, gestito da dietista e dietologo ed eventualmente, in casi selezionati, una terapia farmacologica o chirurgica, 3. un programma di training fisico, 4. un supporto psico-comportamentale attuato dallo psicologo e/o dallo psichiatra.

Riassunto

L'obesità è una patologia multifattoriale e rappresenta un'emergenza sanitaria per prevalenza, morbilità, mortalità, e per i costi degli eventi correlati. Sia quando viene espressa dal Body Mass Index, sia quando viene considerata come adiposità viscerale, il rischio di coronaropatia è aumentato di circa 1.5 volte, quello di scompenso cardiaco di 2 volte e quello di morte improvvisa di 2.8 volte. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico paradossalmente l'obesità può essere considerata un fattore protettivo, infatti i pazienti sovrappeso e gli obesi hanno una minore incidenza di morte, infarto miocardico, eventi cerebrovascolari e sanguinamenti post-PTCA. Inoltre l'obesità moderata non è un fattore di rischio per eventi maggiori in cardiocirurgia, anche se è necessario considerare che correla con l'aumento delle infezioni sternali, le aritmie sopraventricolari e gli episodi di sanguinamento.

In conclusione, in considerazione dell'importante legame tra obesità e patologie cardiovascolari il cardiologo dovrebbe sempre valutare i pazienti obesi al fine di identificare quelli ad alto rischio, con coronaropatia silente o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica. In generale si dovrebbe assumere un atteggiamento più "aggressivo" nel trattamento e nel monitoraggio di questi pazienti.

Parole chiave: obesità, rischio cardiovascolare, malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
2. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-1732.
3. Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical Report Series 2000. ISBN 92 4 120894 5.
4. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to Obesity. *JAMA* 289: 187-193.
5. Manson JE, Bassuk SS. Obesity in the United States: a fresh look at its high toll. *JAMA* 2003; 289: 229-230.
6. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual death attributable to obesity in United States. *JAMA* 1999; 282: 1530-1538.
7. Sturm R, Wells KB. Does obesity contribute as much as to morbidity as poverty or smoking? *Public Health* 2001; 115: 229-235.
8. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, *et al.* Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
9. Harris T, Cook EF, Garrison R, Higgins M, Kannel W, Goldmann L. Body mass index and mortality among non-smoking older persons: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1988; 259: 1520-1524.
10. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality: a 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 1993; 270: 2823-2828.
11. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Haeth CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
12. Rosebaum M, Leiben RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.
13. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J* 2005; 26: 5-7
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
15. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, *et al.* For the Third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Educational Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary artery disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avenzani A, Lanas F, McQueen Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; 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: 937-952.
17. Despres JP, Lemieux I, Proulx-homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20
18. Grundy SM. Low density protein, non high density proteins, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapies. *Circulation* 2002; 106: 2526-9.
19. Eckel RM, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Institute of Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Disease Working Group on the Pathophysiology of Obesity Associated cardiovascular Disease. *Circulation* 2002; 105: 2923-8.
20. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Masey CV, Fan TM, Panayiotou H, Mukerji V. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997; 80: 736-740.
21. Jouven X, Desnos M, Guerot C, *et al.* Predicting sudden death in the population. *Circulation* 1999; 99: 1978-1983.
22. 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: 2781-2785.
23. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLennan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 789-795.
24. 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.
25. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-1327.
26. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Ciccoira M, Francis DP, Anker SD. Obesity and survival in chronic heart failure (abstr). *Circulation* 2000; 101 (suppl II): 876.
27. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 169-174.
28. Ellis SG, Elliott J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. 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: 642-646.
29. Gruber L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnoe EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay J Jr. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-584.
30. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE for the BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 834-840.
31. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, Bell MR, Berger PB, Higano ST, Holmes DR Jr, Rihal CS. *Am J Cardiol* 2003; 91: 472-476.
32. Gurm HS, Brennan DM, Booth J, Tchong JE, Lincoff AM, Topol EJ. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). *Am J Cardiol* 2002; 90: 42-45.
33. Kim J, Hammar N, Jakobsen K, Luepker RV, McGovern PG, Invert T. Obesity and the risk of early and late mortality after coronary bypass surgery. *Am Heart J* 2003; 146: 555-560.
34. Birkmeyer NJO, Charlesworth DC, Hernandez F, Leavitt BJ, Marrin CAS, Morton JR, Olmstead EM, O'Connor GT for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1998; 97: 1689-1694.
35. Reeves BJ, Ascione R, Chamberlain MH, Angelini GD. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 668-676.
36. Kuduvali M, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM, Rashid A. The effect of obesity on mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2003; 23: 368-373.
37. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implication of obesity with specific focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association council of nutrition, physical activity and metabolism. *Circulation* 2004; 110: 2952-2967.