

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

O PARADOXO DA OBESIDADE E AS SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

João Daniel Almeida Canelas

Orientador

Dr. Jorge Manuel Dores

Porto 2015

Artigo de Revisão Bibliográfica - Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto - Centro Hospitalar do Porto

O PARADOXO DA OBESIDADE E AS SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Autor: João Daniel Almeida Canelas

Orientador: Dr. Jorge Manuel Dores - Médico Endocrinologista, Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia, Departamento de Medicina do Hospital Santo António / Centro Hospitalar do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto - Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

Contacto do autor: dancanelas@gmail.com

Ano letivo 2014/2015

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Jorge Manuel Dores pela partilha de conhecimento e profissionalismo, por todo o apoio e disponibilidade demonstrados e pela oportunidade que me concedeu.

À Ana, à minha família e aos amigos, pela paciência, pelo incentivo e por estarem sempre presentes.

ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
HTA	Hipertensão arterial
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
TNF	Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

A obesidade tem atingido proporções epidémicas e está associada a um risco cardiovascular aumentado e a diversas comorbilidades. No entanto, tem-se constatado que doentes com patologias crónicas ou submetidos a intervenção cirúrgica, com excesso de peso ou obesidade, têm uma menor taxa de mortalidade e morbidade quando comparados com doentes na mesma situação mas com índice de massa corporal normal. Este fenómeno ficou conhecido na literatura médica como o “Paradoxo da Obesidade”. É necessário procurar e abordar os vários mecanismos propostos que o explicam e que dão corpo aos resultados encontrados. Paralelamente torna-se necessário averiguar o valor prognóstico do índice de massa corporal assim como de outros métodos usados para avaliar a composição corporal e estudar a sua importância como marcadores prognósticos.

O efeito da obesidade tem implicações bastante diferentes caso se trate de um indivíduo saudável ou de um indivíduo já portador de uma doença de base. É crucial para qualquer profissional de saúde entender esta distinção e as suas potenciais diferenças clínicas, nomeadamente a nível da repercussão sobre as recomendações relativas à gestão do peso nestes doentes, na atual epidemia da obesidade.

Palavras-chave: paradoxo obesidade; tratamento; prognóstico; índice de massa corporal; insuficiência cardíaca; diabetes *mellitus*

ABSTRACT

Obesity has reached epidemic proportions and is associated with an increased cardiovascular risk and various morbidities. However, we have seen that overweight or obese patients with chronic diseases or undergoing surgery have a lower rate of mortality and morbidity when compared to patients in the same situation but with a normal body mass index. This phenomenon is known in medical literature as the "Obesity Paradox". It is necessary to seek and address the various proposed mechanisms that explain the results found. At the same time it becomes necessary to determine the prognostic value of the body mass index and other methods used to assess body composition and study its importance as prognostic markers.

The effect of obesity has very different implications in the case of a healthy individual or an individual already bearing a disease. It is crucial that any health professional understands this distinction and its potential clinical differences, particularly in terms of its impact on the recommendations for weight management in these patients, in the current obesity epidemic.

Key-words: obesity paradox; treatment; prognosis; body mass index; heart failure; diabetes *mellitus*

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	1
2. Paradoxo da obesidade.....	4
2.1 Patofisiologia da obesidade.....	4
2.2 Mecanismos subjacentes ao paradoxo.....	8
3. O índice de massa corporal como marcador prognóstico	12
3.1 Limitações da utilização do IMC e novos métodos de avaliação corporal	12
4. Implicações clínicas do paradoxo da obesidade	14
5. Conclusão.....	18
6. Bibliografia	20

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública deste século e a sua incidência tem vindo a aumentar de forma preocupante a uma escala mundial¹. Esta doença crónica está associada a várias comorbilidades, como a hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemia, doença osteo-articular, síndrome da apneia do sono e a doença cardiovascular, entre outras. Devido aos seus efeitos mal adaptativos sobre vários fatores de risco cardiovascular, assim como o seu efeito adverso na estrutura e função cardiovascular, a obesidade tem um grande impacto neste grupo de patologias, como é o caso da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a doença coronária, a morte súbita cardíaca e a fibrilhação auricular, estando associada a uma menor esperança de vida²⁻⁴.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), considera-se que há excesso de peso quando o índice de massa corporal (IMC) é ≥ 25 kg/m² e há obesidade quando o IMC é ≥ 30 kg/m². Quanto à gravidade da mesma, define-se obesidade grau I quando o IMC está situado entre os 30 e 34,9 kg/m², obesidade grau II quando está entre 35 a 39,9 kg/m² e obesidade grau III quando o IMC é ≥ 40 kg/m²⁵.

O aumento alarmante da prevalência da obesidade levou a OMS a classificá-la como a “Epidemia global do século XXI”⁵. Em 2014, aproximadamente 1,9 mil milhões de adultos tinham excesso de peso e destes 600 milhões eram obesos¹. Só em Portugal, cerca de 40% da população tem excesso de peso e mais de 14% é obesa, tendo, no conjunto, esta prevalência aumentado de 49,6% (em 1995-1998) para 53,6% (em 2003-2005)⁶.

Apesar da associação adversa, o papel da obesidade na mortalidade de doentes com doença cardiovascular estabelecida tem-se tornado assunto de grande polémica na literatura médica, principalmente pela descrição do “paradoxo da obesidade”. Este fenómeno sugere que doentes com excesso de peso ou obesos têm um prognóstico mais favorável, mesmo tendo um risco cardiovascular maior⁷.

A expressão "paradoxo da obesidade" foi inicialmente proposta por *Gruberg* em 2002, com o intuito de descrever os achados da sua investigação que concluiu que doentes com excesso de peso ou com obesidade grau I, e que tinham concomitantemente doença coronária, apresentavam uma menor mortalidade do que indivíduos com um IMC normal ou inferior ao

normal⁸. Vários outros estudos que lhe seguiram relacionaram um suposto efeito protetor do excesso de peso na doença cardiovascular e obtiveram resultados semelhantes em doentes com enfarte agudo do miocárdio, submetidos a cirurgia de revascularização e numa amostra de doentes com ICC⁹.

Na literatura médica podemos também encontrar a expressão “epidemiologia reversa” que muitas vezes é usada como sinónimo de “paradoxo da obesidade”. Esta terminologia foi inicialmente proposta em 2003 por *Kamyar Kalantar-Zadeh* no seu estudo sobre a influência de fatores de risco cardiovasculares em doentes a realizar hemodiálise regular. Neste estudo, *Kamyar* sugeriu que a obesidade, a hipercolesterolemia e a HTA podem ser fatores protetores associados a uma maior sobrevida nestes doentes¹⁰.

Esta descoberta inesperada tem sido observada também em outras patologias crónicas fora da área da Cardiologia, estando também descrita na DM-2, doença renal crónica e doença pulmonar obstrutiva crónica, entre outras. O seu prognóstico favorável aplica-se não só à mortalidade cardiovascular como também à mortalidade por todas as causas. Uma metanálise publicada em 2013 por *Flegal* reforça esta última hipótese sobre o paradoxo da obesidade. Este autor combinou dados de 97 estudos prospetivos de diversos países que incluíram quase 3 milhões de indivíduos de uma população geral de adultos. Todos os estudos investigaram a relação entre o IMC e a mortalidade por todas as causas, tendo chegado à conclusão que indivíduos com sobrepeso ou obesidade grau I apresentam uma menor mortalidade em relação a indivíduos com IMC normal. Contudo, esta associação perdeu-se para indivíduos com obesidade grau II e grau III¹¹.

Em relação aos doentes com DM-2, foi demonstrada a ausência de diferença significativa nos *outcomes* cardiovasculares entre um grupo submetido a um tratamento intensivo com a prescrição de um estilo de vida que promovia a perda de peso através de restrição calórica e aumento da atividade física, quando comparado com o grupo controlo. Mesmo havendo uma clara vantagem do grupo de intervenção na redução de fatores de risco e melhoria da performance cardiovascular no primeiro ano do estudo, esta vantagem perde-se ao longo do follow-up de 9 anos, apesar da manutenção parcial da perda do peso inicial¹².

É agora necessário obter mais respostas e propor explicações para este fenómeno, de forma a descartar possíveis enviesamentos nos resultados obtidos devido a fatores confundidores

e não considerados nos estudos. Relativamente aos mecanismos que podem explicar o paradoxo da obesidade, é muito provável que múltiplos fatores estejam envolvidos.

Hamer evidenciou um subgrupo de obesos que não apresentam as típicas complicações metabólicas associadas a um aumento do risco de doenças cardiovasculares. Graças a um menor perímetro abdominal, pressão arterial, níveis séricos de glicose em jejum, triglicédeos e fibrinogénio e a um maior colesterol HDL, o que constitui um perfil metabólico favorável, este subgrupo apresentou uma maior sobrevivência do que a encontrada em obesos com anormalidades metabólicas¹³.

Uma outra hipótese incide no facto de que a ICC, a insuficiência renal terminal e a doença pulmonar serem doenças debilitantes que levam à perda progressiva de massa gorda e magra durante a evolução das mesmas. Neste sentido, os doentes obesos podem ter uma reserva metabólica maior do que os indivíduos com peso normal ou baixo peso, conferindo-lhes um prognóstico mais razoável visto que a obesidade confere uma maior resistência ao catabolismo inerente a estas patologias. Do mesmo modo, uma complicação grave da ICC, a caquexia cardíaca, está associada a uma maior mortalidade. A obesidade pode funcionar como um marcador de melhor prognóstico por estar associada à ausência de caquexia cardíaca em doentes com ICC¹⁴.

A redução de péptidos natriuréticos cerebrais com o aumento do IMC tem sido descrita^{15,16} e pode estar associada a uma maior retenção de sódio e por sua vez de fluídos, o que pode agravar a dispneia de doentes com ICC e, desta forma, estar associada a manifestações mais precoces de doença mesmo em doentes com ICC menos severa. Sendo assim, doentes obesos poderão manifestar sintomatologia mais precocemente e portanto receberem tratamento médico num estágio mais precoce da doença, alterando assim o curso da sua história natural e consequentemente a redução da mortalidade¹⁷.

No entanto, também há autores que criticam estes estudos e questionam até que ponto o paradoxo da obesidade poderá corresponder à realidade. Uma das teorias avançadas é o caso de um grande número de estudos ter uma amostra insuficiente ou um período de seguimento relativamente curto e que o efeito protetor descrito da obesidade poderá perder-se num seguimento mais extenso¹⁸. O uso do IMC para diagnosticar e classificar a obesidade também deve ser questionado, uma vez que o cálculo não distingue massa magra de massa gorda e assim é possível um indivíduo com IMC elevado ter uma baixa percentagem de massa gorda, e

vice-versa. Alguns artigos sugerem o uso de outras avaliações da composição corporal, nomeadamente a medição do perímetro abdominal ou da relação cintura-anca, bem como o uso de aparelhos de bioimpedância que avaliem compartimentos corporais, como indicadores mais fiáveis do grau de obesidade¹⁹.

Existem mesmo patologias que parecem contrariar os achados iniciais do paradoxo da obesidade e vários estudos entram em conflito direto nos seus resultados²⁰. No caso de doentes obesos com história prévia de acidente vascular cerebral (AVC) foi recomendado que estes mantivessem a redução de peso uma vez que o risco de novo AVC era significativamente maior e ocorria em idades mais jovens se estes apresentassem um IMC elevado²¹. Igualmente não se podem descurar os vários benefícios de uma perda de peso controlada e a adoção de um estilo de vida ativo em outras patologias, como o caso da depressão, patologia osteo-articular, incontinência urinária e apneia obstrutiva do sono, assim como as melhorias sentidas a nível da qualidade de vida, capacidade cardiorrespiratória e mobilidade¹².

2. PARADOXO DA OBESIDADE

2.1 PATOFISIOLOGIA DA OBESIDADE

O excesso de peso e a obesidade são o resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais, fisiológicos e psicológicos. Adicionalmente, resultam de um balanço energético desajustado durante um período de tempo considerável, em que a quantidade de energia (calorias) consumida é superior à quantidade de energia gasta. A obesidade pode, então, resultar de um balanço energético positivo *minor* que resulta num ganho ponderal gradual mas persistente. Este desequilíbrio tende a perpetuar-se uma vez atingido o estado de obesidade, já que vários processos fisiológicos tendem a manter este novo peso, tornando a obesidade numa temida doença crónica multifatorial e heterogénea. As consequências adversas da obesidade na saúde são múltiplas e diversas, variando desde o aumento do risco de morte prematura a patologias não-fatais mas debilitantes que têm efeitos adversos na qualidade de vida²². As comorbilidades associadas à obesidade permitem determinar a gravidade desta doença.

Nos doentes obesos, a distinção entre gordura visceral e gordura subcutânea ganha especial importância uma vez que a obesidade visceral ou abdominal está associada a maiores riscos para a saúde do que a obesidade de distribuição mais periférica ou subcutânea. A obesidade visceral é um preditor independente de DM-2, doença coronária, HTA, cancro da mama e morte prematura^{23,24}. Em Portugal, 41.7% das mulheres tem um perímetro abdominal \geq a 80 cm (considerado valor de risco elevado para doenças cardiovasculares); a percentagem de homens no mesmo escalão de risco é ainda maior, uma vez que 47.8% tem um perímetro abdominal \geq a 94 cm.

O tecido adiposo não é apenas um reservatório passivo de armazenamento de energia, mas sim um órgão metabólico e endócrino complexo, secretor de um largo espectro de substâncias bioativas, coletivamente designadas de adipocinas²⁵. A desregulação da produção destas adipocinas, relacionada com alterações da massa de tecido adiposo, tem sido implicada nas complicações metabólicas e cardiovasculares da obesidade. Estas substâncias incluem citocinas (leptina, fator de necrose tumoral (TNF)- α), interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10), inibidor do ativador plasminogénio tipo 1 (PAI)-1, angiotensinogénio, adiponectina, adiposina, lipoproteína lipase e ácidos gordos livres. Estes fatores derivados do tecido adiposo têm um papel central na homeostasia corporal, influenciando uma variedade de processos fisiológicos que incluem: a ingestão de energia, a regulação do balanço energético, a atuação da insulina, o metabolismo lipídico e glicídico, a angiogénese e remodelação vascular, a pressão arterial e a coagulação²⁶.

A descrição destes biomarcadores que integram simultaneamente sinais metabólicos e inflamatórios, bem como o seu papel na estratificação de risco em doentes obesos, é crucial para melhor entender a fisiopatologia da obesidade e daí estabelecer uma ponte para compreender os mecanismos que, por sua vez, poderão explicar o paradoxo da obesidade.

A IL-6 e o TNF- α são citocinas de importante significado na obesidade cujos níveis se encontram consistentemente elevados em indivíduos obesos. A IL-6 é considerada uma importante adipocina de ligação entre a obesidade e a doença vascular, sendo o tecido adiposo visceral responsável por cerca de 30% da sua produção. A IL-6 plasmática correlaciona-se com a massa corporal, constitui um importante regulador da produção hepática de proteína C reativa (PCR) e inibe a expressão e secreção da adiponectina no tecido adiposo. De um modo mais

abrangente, esta citocina tem a capacidade de influenciar o peso corporal, a homeostasia da energia e a insulino-sensibilidade²⁷.

A produção aumentada de citocinas inflamatórias como o TNF- α constitui um importante fator no desenvolvimento do risco cardiovascular em indivíduos obesos. Esta citocina foi inclusive a primeira a ser proposta para representar uma ligação entre obesidade e insulino-resistência, uma vez que se encontra aumentada na obesidade e diminui com a redução de peso ou com o aumento da insulino-sensibilidade. No entanto, esta observação não foi confirmada em coortes de doentes obesos com ICC¹⁹. O TNF- α poderá também ter um papel na regulação da produção hepática da PCR e na indução da expressão da IL-6²⁸.

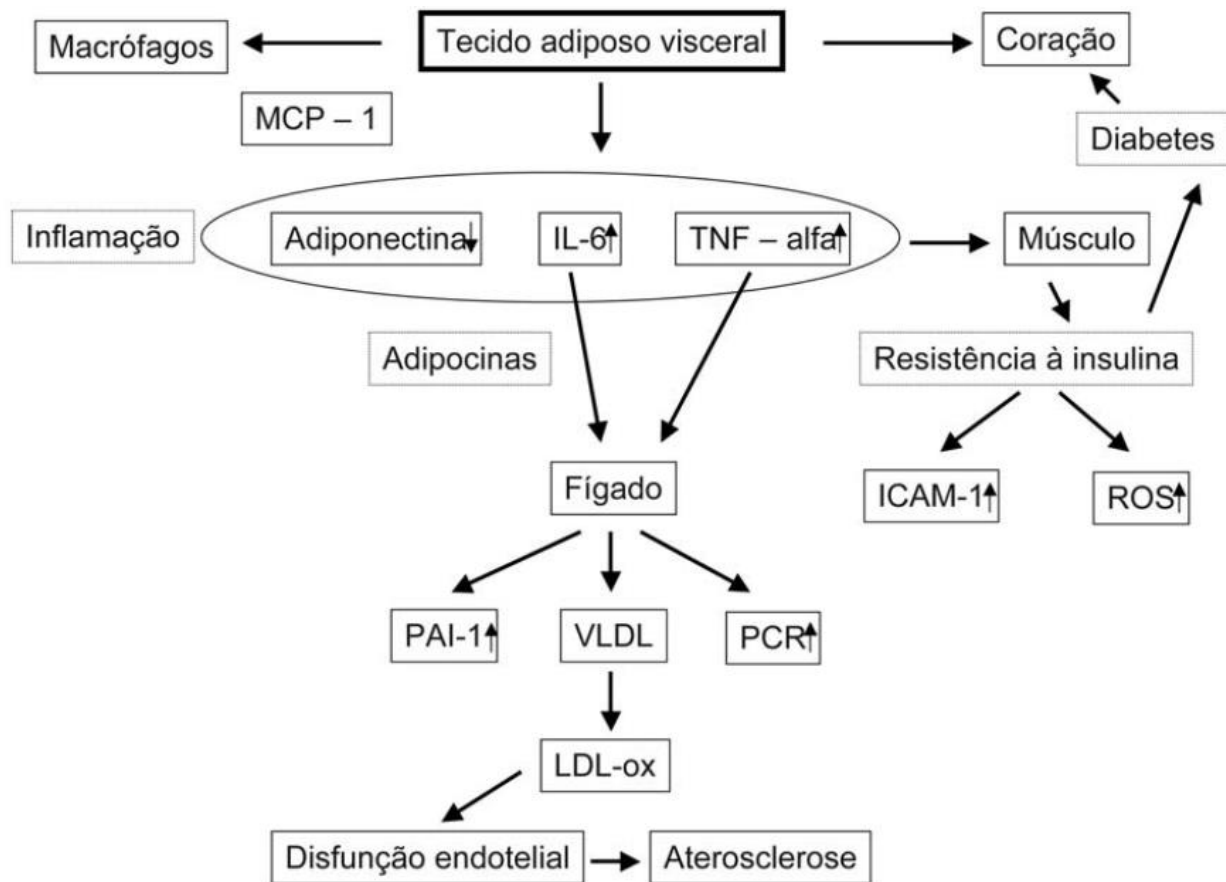


Figura 1 - O tecido adiposo e o risco cardiovascular. Proteína quimiotátil dos monócitos (MCP); Interleucina (IL); Fator de necrose tumoral (TNF); Inibidor do ativador do plasminogénio (PAI); Lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL); Proteína C reativa (PCR); Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox); Moléculas de adesão intercelulares (ICAM); Espécies reativas de oxigénio (ROS).²⁹

A leptina, uma das adipocinas que mais tem sido estudada nos últimos anos, apresenta também os seus níveis circulantes diretamente relacionados com a massa de tecido adiposo³⁰. Para além da sua principal ação de controlo do apetite, esta adipocina apresenta também propriedades pró-inflamatórias, possui a capacidade de promover a diapedese de monócitos e a acumulação de macrófagos no tecido adiposo, exibindo uma forte associação com os fatores de risco clássicos de doença coronária e DM-2³¹.

Por oposição temos a adiponectina, uma adipocina adipócito-específica que apresenta propriedades antidiabéticas, anti-inflamatórias e anti-aterogénicas. Embora a sua principal fonte seja o adipócito, as concentrações plasmáticas de adiponectina são paradoxalmente mais baixas no obeso do que em indivíduos com peso normal²⁷. Os seus níveis encontram-se igualmente reduzidos em doentes com DM-2, sugerindo o eventual papel da hipoadiponectinémia na patogénese desta doença³². A adiponectina, ao atuar como um modulador biológico endógeno de remodelação vascular, vai atenuar as respostas inflamatórias excessivas na parede dos vasos sanguíneos. Após disrupção da barreira de células endoteliais, a adiponectina acumula-se na parede dos vasos e os seus níveis plasmáticos elevados parecem suprimir o desenvolvimento de aterosclerose. As concentrações de adiponectina são consideravelmente mais baixas em doentes com manifestações clínicas de doença coronária, sendo a hipoadiponectinémia considerada como um fator de risco independente para o seu desenvolvimento³³.

Como já referido, a obesidade apresenta uma etiologia multifatorial e é determinada pela interação entre fatores genéticos e ambientais. A influência dos fatores genéticos no desenvolvimento da obesidade foi estimada em 40-70% e foram identificados, até ao momento, mais de 600 genes candidatos que podem afetar a perda e manutenção do peso³⁴. Os genes mais estudados neste contexto incluem os genes envolvidos na regulação do gasto de energia (recetor β 3-adrenérgico), no controlo do apetite (recetor da leptina e recetor da serotonina), no comportamento alimentar (neuromedina β) e no desenvolvimento da síndrome metabólica (adiponectina)³⁵. No futuro, atendendo às características individuais baseadas no perfil genético do doente obeso, poderá ser possível atingir uma melhor compreensão do papel destas variantes genéticas na etiologia, prevenção e tratamento do excesso de peso num ambiente progressivamente obesogénico.

2.2 MECANISMOS SUBJACENTES AO PARADOXO

Durante a última década foram realizados diversos estudos que documentam a presença do paradoxo da obesidade noutras patologias para além da doença coronária³⁶, HTA e ICC³⁷. Existem dados relativos à doença arterial periférica³⁸, AVC³⁹, insuficiência cardíaca aguda⁴⁰, tromboembolismo⁴¹, complicações pós-operatórias em doentes submetidos a cirurgia cardíaca⁴², complicações durante a ablação por cateter da fibrilhação auricular⁴³, mortalidade em unidades de cuidados intensivos^{44,45}, mortalidade em doentes submetidos a cirurgia não bariátrica⁴⁶, DM-2^{47,48}, risco de amputação em doentes diabéticos⁴⁹, doença pulmonar obstrutiva crónica⁵⁰, hipertensão pulmonar⁵¹, hemodiálise^{52,53} e osteoporose⁵⁴.

Mas não basta explicitar os inúmeros estudos fundamentados em dados epidemiológicos relativos a este tema, é também necessário debruçarmo-nos sobre os mecanismos que poderão desempenhar um papel ativo na justificação deste paradoxo. *Gruberg et al*, no seu estudo pioneiro sobre o paradoxo da obesidade na intervenção coronária percutânea em doentes obesos, sugeriram que a anticoagulação excessiva e a presença de patologias não-cardiovasculares graves em indivíduos com IMC baixo estariam entre os fatores responsáveis pelo paradoxo⁸.

Frequentemente, a população de indivíduos com IMC baixo constitui uma combinação de doentes que perderam peso devido a doenças e hábitos pré-existentes, particularmente cancro do pulmão, cancro gastrointestinal e tabagismo. As eventuais comorbilidades mais graves associadas a um IMC baixo poderão justificar parcialmente o melhor prognóstico em doentes obesos. Um IMC baixo poderá ser indicativo de uma síndrome complexa de subnutrição-inflamação associada a sarcopenia, esta última caracterizada por uma reduzida massa muscular, com exacerbação da resistência à insulina e a disglucemia. Esta poderá causar um pior prognóstico em doentes com ICC, assim como em doentes a realizar diálise em programa regular⁵⁵. Por outro lado, muitos doentes obesos demonstram que para além de um aumento da massa gorda têm também um aumento de massa muscular, constituindo este último um fator protetor que fortalece este paradoxo.

O papel da idade dos doentes obesos e a sua influência no prognóstico tem sido extensivamente estudado e valorizado, uma vez que uma parte significativa dos estudos que confirmam este paradoxo tem coortes com doentes idosos. Na meta-análise de *Lainscak* foi determinado que os doentes da maioria dos estudos em grande escala apresentava uma idade

média de 62 anos³⁷. O processo de envelhecimento está associado a um declínio significativo dos gastos energéticos e da oxidação de gorduras, à perda de massa muscular esquelética e a um aumento da infiltração muscular por lípidos. A acumulação de gordura visceral na obesidade abdominal está associada a um estado geral de inflamação, a alterações dos lípidos circulantes e a um maior risco de desenvolver DM-2 e doença cardiovascular, o que está associado a uma maior mortalidade. Com isto, poderá ser evocada a hipótese que os doentes obesos com obesidade abdominal mais marcada morrem mais cedo e assim, entre os obesos com uma idade mais avançada, aqueles com uma obesidade abdominal menos pronunciada sobrevivem⁵⁶. Muitos dos obesos idosos apresentam obesidade de início tardio e, devido à sua curta duração, os riscos de saúde e comorbilidades associadas à obesidade ainda não tiveram tempo para se manifestarem^{57,58}.

Foi constatado um subgrupo de obesos que não apresenta as típicas complicações metabólicas associadas a um aumento do risco de doenças cardiovasculares. Este subgrupo possui um perfil metabólico favorável, caracterizado por elevada sensibilidade à insulina e uma pressão arterial e perfil lipídico normais, além de uma menor acumulação de gordura visceral, apesar do seu excesso de peso⁵⁹. Graças a um perfil “metabolicamente saudável”, estes obesos não apresentam um aumento da taxa de mortalidade por todas as causas⁶⁰ ou do risco de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio⁶¹. Este perfil foi igualmente descrito em mulheres⁶² e crianças⁶³ obesas. Estas afirmações tornam-se muito pertinentes, dada a prevalência expressiva deste subgrupo na população obesa, de aproximadamente 24%, variando de acordo com o critério adotado para a definição de obesidade^{13,64}.

Foi também demonstrado através do estudo do tecido adiposo visceral por tomografia computadorizada que o aumento da obesidade visceral diminui com a idade⁶⁵. Esta associação entre a alteração da adiposidade e a idade não é afetada pelo sexo ou grupo étnico. Se a acumulação de tecido adiposo visceral diminui com a idade, então poderá ser a acumulação predominante de gordura periférica um dos fatores responsáveis pelo paradoxo da obesidade. Foi confirmado que a acumulação significativa de gordura subcutânea no segmento inferior do corpo em adultos está associada a uma menor probabilidade de resistência à insulina e a DM-2 e a uma menor progressão de aterosclerose carotídea do que quando o tecido adiposo tem uma distribuição predominantemente central no segmento superior⁶⁶. Os depósitos de tecido adiposo acumulados no segmento inferior do corpo têm uma atividade relativamente elevada da lipase lipoproteica e

uma taxa reduzida de lipólise basal. Desta forma, estes depósitos podem proteger o fígado e o sistema músculoesquelético da exposição a ácidos gordos livres e a subsequente infiltração dos mesmos.

A presença de indivíduos com excesso de peso ou obesos e com uma boa capacidade cardiorrespiratória também ajuda na confirmação da existência do paradoxo. Nestes indivíduos, uma boa capacidade cardiorrespiratória pode ajudar a suprimir as consequências metabólicas da obesidade e do processo de envelhecimento, associando-se assim a uma maior esperança de vida. Em doentes com doença coronária suspeita ou comprovada foi demonstrado que a capacidade cardiorrespiratória modifica de forma significativa a relação entre a adiposidade e a mortalidade cardiovascular ou por todas as causas^{67,68}.

Doentes obesos, devido à sua patologia pré-existente, poderão receber um tratamento médico mais personalizado e agressivo, associado a um acompanhamento mais rigoroso, do que doentes com IMC normal⁶⁹. Os doentes obesos tendem igualmente a receber tratamento farmacológico mais cardioprotetor do que outros grupos de doentes. No entanto, embora este facto possa explicar até certo ponto a menor taxa de mortalidade, nem sempre os doentes obesos polimórbidos recebem tratamento médico otimizado.

Ao contrário do que se observa na população geral, é possível que nos estádios tardios da doença renal crónica a pressão arterial baixa, o IMC reduzido e a hipolipidemia indiquem a existência de um estado avançado de desnutrição-inflamação⁷⁰, associado a um catabolismo proteico aumentado. Esta condição acaba por ter consequências mais sérias em doentes com IMC normal ou baixo do que em doentes com excesso de peso ou obesos, uma vez que estes últimos possuem uma maior reserva corporal de proteínas e conseguem resistir durante mais tempo a uma eventual caquexia. Tanto o deficiente aporte nutricional relacionado com a anorexia e as restrições no plano alimentar destes doentes, como o *turnover* proteico aumentado, favorecem o desenvolvimento de caquexia que, por sua vez, está associada a uma maior taxa de mortalidade^{71,72}.

Existem também exemplos da ocorrência do paradoxo em indivíduos com obesidade mórbida, como demonstrado por *Biasucci* que relatou a preservação paradoxal da função vascular⁷³, e por autópsias que revelaram a presença de um baixo grau de aterosclerose coronária⁷⁴, nestes doentes. Uma hipótese que justifica este achado poderá ser que doentes com obesidade mórbida, apesar dos maiores níveis de PCR e leptina circulantes, estarão parcialmente

protegidos da aterosclerose através da maior mobilização de células progenitoras endoteliais. O aumento da circulação destas células derivadas da medula óssea está inclusive a ser estudado na prevenção da vasculopatia associada à DM-2⁷⁵. A proteção cardiovascular nestes doentes também poderá ser mediada pela produção diminuída de tromboxano. O tromboxano A₂ representa um marcador de ativação plaquetária que contribui de forma significativa para um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. *Graziani* encontrou níveis séricos menores de tromboxano B₂, um metabolito estável do tromboxano A₂, em indivíduos com obesidade mórbida do que em indivíduos com IMC normal e demonstrou existir assim uma correlação negativa entre o nível de tromboxano B₂ e o IMC. Foi então sugerido que a produção diminuída de tromboxano poderá dever-se à resistência da ação pro-agregante característica da leptina⁷⁶.

A grelina é uma hormona com um potencial papel significativo na sustentação do paradoxo. Trata-se de uma hormona peptídica gástrica que estimula o apetite e a libertação de hormona do crescimento, promove um balanço energético positivo e aumenta a contractilidade cardíaca⁷⁷. Os seus recetores encontram-se presentes tanto no miocárdio como nos vasos sanguíneos, e a sua administração melhora a função ventricular esquerda e a capacidade de realizar exercício físico e diminui a perda de massa muscular em doentes com ICC. O nível sérico aumentado de grelina presente em doentes obesos poderá funcionar como um mecanismo compensatório para atrasar o desenvolvimento de HTA e de hipertrofia do ventrículo esquerdo e desta forma funcionar como um fator protetor contra a ICC⁷⁸.

Na ICC é também expectável encontrar uma grande quantidade de TNF expressa pelo miocárdio em falência, quando comparado com um indivíduo saudável. Numa coorte de doentes com ICC aqueles que eram obesos exibiram uma concentração menor de TNF, o que poderá estar associado a uma maior sobrevida. O nível reduzido de TNF encontrado em doentes obesos com ICC poderá ser explicado pela produção de recetores solúveis de TNF pelo tecido adiposo subcutâneo. Estes recetores ligam-se ao TNF- α neutralizando o seu efeito adverso sobre o miocárdio. *Heymsfield* demonstrou que a concentração venosa destes recetores correlacionava-se de forma positiva com o IMC e a percentagem de massa gorda¹⁹. A ICC é também caracterizada por um aumento da ativação do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os níveis elevados destas neurohormonas estão associados a um pior *outcome* em doentes com ICC e fração de ejeção reduzida. Foi demonstrado recentemente que doentes obesos com ICC

apresentam uma ativação significativamente menor do sistema simpático, conferindo-lhes assim uma maior sobrevida, do que em doentes com IMC normal⁷⁹.

Para além dos mecanismos biológicos, e como já referido anteriormente, um dos principais responsáveis por este paradoxo poderá ser o uso do IMC na prática clínica para o diagnóstico de obesidade. Embora este biomarcador possa ser útil para descrever as mudanças dramáticas na prevalência da obesidade a um nível populacional, este apenas fornece uma medida imprecisa da adiposidade total. Aliás, a um nível individual, o IMC é um índice totalmente inadequado da distribuição corporal de gordura, sendo esta última um fator crucial no prognóstico de doentes com ICC⁸⁰.

3. O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL COMO MARCADOR PROGNÓSTICO

3.1 LIMITAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DO IMC E NOVOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO CORPORAL

O IMC, ou índice de Quetelet, é uma medida de peso relativo baseada na massa e altura de um indivíduo. Foi formulada pela primeira vez por *Adolphe Quetelet* em 1832, após a sua conclusão que, à exceção do crescimento após o nascimento e na puberdade, o peso aumenta segundo a altura ao quadrado⁸¹. Contudo, as evidências médicas demonstram que este biomarcador antropométrico apresenta falhas importantes e está desatualizado face aos avanços da medicina. Este não leva em consideração a idade, o sexo, a etnicidade^{82,83}, a percentagem de massa gorda, o estado nutricional, a capacidade cardiorrespiratória, a distribuição corporal de gordura e outros fatores importantes de composição corporal que afetam de forma significativa a saúde e morbidade dos doentes¹⁹. Atualmente, o IMC poderá estar para a antropometria o que a concentração sérica de colesterol total está para a lipidologia: um dado clínico que, se usado isoladamente, poderá levar a decisões erróneas por falhar na representação total da situação clínica específica apresentada pelo doente.

A ausência de correlação entre o IMC de um indivíduo e a sua verdadeira composição corporal poderá constituir um fator significativo para a justificação do paradoxo. *Oreopoulos et al* mediram diretamente a composição corporal de doentes com ICC recorrendo à absorciometria

bifotónica de raio X e demonstraram que o IMC falhava na correta classificação da composição corporal em 41% dos doentes examinados. Nas coortes de doentes com peso normal, sobrepeso ou obesidade e com uma idade média de 62-66 anos, o IMC era até um melhor indicador da percentagem de massa magra do que propriamente de adiposidade. O paradoxo da obesidade poderá então ser parcialmente explicado pela falta de poder discriminatório do IMC para diferenciar entre massa magra e massa gorda⁸⁴.

Coutinho et al demonstraram que outros biomarcadores antropométricos como o perímetro abdominal e o índice de cintura-anca são marcadores com um valor prognóstico muito mais fiável na doença coronária do que o IMC. Um IMC elevado pode associar-se a um menor risco de mortalidade em doentes com ICC, no entanto quando o perímetro abdominal e o índice cintura-anca são usados como índices de obesidade abdominal, valores altos destes últimos associam-se a um maior risco de mortalidade na ICC⁸⁰. Estes resultados apoiam a necessidade de substituir o uso isolado do IMC como o índice antropométrico de obesidade mais usado.

Embora o perímetro abdominal seja tido como o principal índice de obesidade abdominal, é importante ressaltar que este não deverá substituir o IMC como o único índice de adiposidade. A um nível populacional, existe uma correlação significativa entre o IMC e o perímetro abdominal, o que poderá levar à conclusão que o IMC e o perímetro abdominal são intercambiáveis e que não haverá necessidade de medir o perímetro abdominal após a aferição do IMC. No entanto, a um nível individual, é encontrada uma variação substancial no perímetro abdominal entre doentes com IMC semelhantes⁸⁵. Desta forma, é expectável encontrar doentes com um menor perímetro abdominal mas um IMC elevado que poderão apresentar um menor risco de mortalidade.

Wannamethee demonstrou que doentes idosos com ICC que possuíam um IMC elevado e uma taxa de sobrevivência maior apresentavam também um melhor estado nutricional do que aqueles com menor IMC. A medição do IMC juntamente com a medição da espessura da prega do tríceps não previu de modo fiável a mortalidade, contrariamente à medição da maior área muscular localizada no segmento mediano do braço, servindo esta como fator protetor. A medição conjunta da massa muscular do segmento mediano do braço e do perímetro abdominal foi proposta como o preditor mais efetivo de mortalidade em homens idosos com ICC⁸⁶.

A massa muscular de um indivíduo não reflete necessariamente a sua função muscular, uma vez que esta última está dependente do tamanho, número e contractilidade das fibras

musculares. Desta forma, um fator que poderá influenciar a taxa de mortalidade em doentes com ICC e servir de indicador de qualidade muscular poderá ser a força muscular apresentada pelos mesmos⁶⁷. Para a quantificação desta última, podemos recorrer à medição da força de preensão dos doentes através da dinamometria isométrica ou da força do quadríceps através de dinamometria isocinética. No Japão, tem sido inclusive recomendada a medição da força de preensão como um preditor prognóstico em doentes com ICC. Desta forma, quanto maior for a força de preensão, refletindo um melhor estado físico e nutricional em alguns doentes obesos, melhor será a sua sobrevida⁸⁷.

A avaliação da desnutrição proteicocalórica deve começar no estágio 3 da doença renal crónica. Alguns indicadores facilitam essa avaliação, como a história da dieta e a avaliação global subjetiva com a medição do peso corporal sem edema. Atualmente, a absorciometria bifotónica de raio X é cada vez mais utilizada para estimar a massa corporal magra em contraposição ao IMC. Outros parâmetros úteis são os sinais clínicos, como a espessura da prega cutânea e a circunferência muscular do segmento mediano do braço⁷⁰.

Todos estes dados apontam para que um dos fatores que mais contribui para a existência do paradoxo, se não mesmo o mais importante, será a falta de sensibilidade do IMC na correta avaliação antropométrica dos doentes com excesso de peso ou obesos. Para além da atual descrição do paradoxo da obesidade, será talvez pertinente discutir igualmente a existência de um “paradoxo do IMC”⁸⁸.

4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO PARADOXO DA OBESIDADE

Perante a associação esmagadora entre a obesidade e a prevalência de estados patológicos, é realmente intrigante que após um indivíduo ter adquirido uma doença, a obesidade possa protegê-lo dos resultados adversos da mesma, conferindo-lhe uma vantagem de sobrevivência. Porém, esta vantagem aparentemente contraintuitiva associada a um estado de obesidade em nada prejudica o facto de que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras patologias agudas e crónicas com altas taxas de mortalidade.

Esta associação inversa paradoxal entre obesidade e maior sobrevida também é observada noutros fatores de risco cardiovascular em determinadas populações, como doentes com enfarte

agudo do miocárdio⁸⁹, ICC ou a realizar diálise⁵². Estes fatores igualmente paradoxais incluem a hipercolesterolemia e a hipertensão, ou seja, níveis mais elevados de lípidos e de pressão arterial conferem uma vantagem de sobrevivência, contrastando a associação expectável entre resultados deletérios e a presença de obesidade, hipercolesterolemia e hipertensão na população em geral. Será difícil obter uma explicação mais fundamentada para este fenómeno usando outras fontes de investigação para além de dados observacionais. É altamente improvável que sejam realizados estudos clínicos randomizados controlados com doentes obesos e não obesos com doença cardiovascular submetidos ou não a tratamento dos seus fatores de risco cardiovasculares, por causa das óbvias implicações éticas de tal estudo.

Como podem os mesmos fatores de risco que conduzem ao desenvolvimento de doença cardiovascular tornarem-se subitamente fatores de proteção uma vez instalada a doença? Em termos biológicos, parece haver uma discrepância temporal entre os efeitos nocivos a longo prazo e as vantagens de sobrevivência a curto prazo associadas aos fatores de risco cardiovasculares. Ao passo que podem ser necessários vários anos ou décadas de exposição a esses mesmos fatores de risco até ocorrer o desenvolvimento de doença cardiovascular, uma vez esta instalada, a obesidade pode conferir uma vantagem a curto prazo das consequências da própria patologia⁵².

O paradoxo da obesidade tem sido descrito maioritariamente na presença do efeito protetor do estado nutricional de doentes com sobrepeso ou obesos. Outros fatores como a mais inócua obesidade do segmento inferior do corpo, uma composição corporal favorável e uma boa capacidade cardiorrespiratória são discutidos como importantes contributos para o paradoxo. Quando a capacidade cardiorrespiratória do doente é tida em conta, o risco de mortalidade não se correlaciona com a obesidade do indivíduo⁹⁰. Foi até demonstrado que uma maior capacidade cardiorrespiratória atenua o impacto deste paradoxo na vantagem de sobrevivência conferida pela obesidade *per se*⁹¹. É preciso ter em conta que os indivíduos com excesso de peso ou obesos têm tipicamente uma menor capacidade cardiorrespiratória quando comparados com indivíduos de peso normal⁹². Uma condição cardiorrespiratória baixa e a própria inatividade poderão ser um perigo ainda maior que a obesidade, sugerindo que em populações específicas de doentes com excesso de peso ou obesos dever-se-á dar uma maior ênfase à prática de atividade física⁹³ e ao desenvolvimento da capacidade cardiorrespiratória do que à perda de peso⁹⁴.

A composição corporal e a forma como os tecidos adiposos armazenam e gerem a energia em excesso proveniente da dieta de cada indivíduo tem implicações cardiometabólicas inegáveis. Os doentes com um perímetro abdominal aumentado para o seu IMC e com uma elevação concomitante dos níveis de triglicéridos, um marcador de deposição excessiva de gordura visceral, deverão constituir um dos principais focos de tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovasculares⁹⁵. Nos obesos idosos, as recomendações de gestão de peso deverão frisar em particular os benefícios da manutenção da massa magra e da força muscular, concomitantemente com a estabilização da percentagem de massa gorda⁹⁶.

Um indivíduo que se apresente com um IMC entre 25 kg/m² e 30 kg/m² é automaticamente rotulado como tendo excesso de peso, e superior a 30 kg/m² como sendo obeso, independentemente da contribuição da massa magra. Poderá ser precisamente a presença de indivíduos com maior massa magra, o que confere um efeito protetor na sobrevivência em doentes com patologia crónica, que confunde o verdadeiro efeito da obesidade definida apenas pelo IMC, conduzindo-nos à perceção da existência de um paradoxo da obesidade. Além disso, foi demonstrado que a vantagem de um IMC elevado desaparece após ajuste para a massa magra, o que sugere que a massa magra suporta um papel principal em conferir uma maior sobrevida⁹⁷.

As orientações terapêuticas atuais referentes à gestão de peso recomendam que todos os indivíduos obesos percam peso. No entanto, nem todos os obesos são afetados negativamente pela sua obesidade, assim como nem sempre o próprio processo de perda de peso está associado a um melhor prognóstico^{12,98,99}. Sem querer trivializar os importantes riscos de saúde relacionados com a obesidade, é importante referir que existem subpopulações de indivíduos obesos que poderão até beneficiar de uma maior adiposidade¹⁰⁰, e daí a perda de peso poderá não ser a recomendação mais apropriada. Para encontrar as subpopulações de obesos que se enquadram nesta condição, é necessário recorrer a uma anamnese detalhada e a métodos de avaliação biométrica mais diferenciados do que o IMC.

As principais subpopulações de obesos que poderão não beneficiar da perda de peso incluem idosos, obesos “metabolicamente saudáveis” e obesos com uma boa capacidade cardiorrespiratória. Esta proporção significativa de indivíduos não se encontra tão sujeita aos típicos mecanismos fisiopatológicos associados à obesidade. Consequentemente, se juntarmos todos estes mecanismos, torna-se evidente que existe uma população considerável de indivíduos com patologias crónicas e excesso de peso ou obesos que não têm necessariamente um risco

acrescido de morte prematura. Reforçando esta ideia, a perda de peso em populações obesas com doença cardiovascular ou DM-2 estabelecida poderá não estar associada a um aumento da sobrevida¹⁰¹. Importa também referir que dada a reduzida taxa de sucesso de obesos a realizar programas de perda de peso, é questionável se os benefícios desta perda excedem o potencial risco negativo do *efeito rebound* da redução de peso¹⁰².

No caso da ICC, dado o estado atual de evidência, é razoável afirmar que a perda de peso não deve ser o objetivo terapêutico primário para doentes com ICC e sobrepeso ou obesidade¹⁰³. Não obstante, as dietas que visam a perda leve a moderada de peso podem ser aceitáveis em doentes com obesidade mórbida com o objetivo de pelo menos estabilizar o peso, de forma a melhorar a qualidade de vida ou aliviar outras comorbidades¹⁰⁴. No final, há uma clara necessidade de estudos prospetivos em grande escala que avaliem a segurança e eficácia a longo prazo, assim como qualquer benefício potencial de sobrevivência, da modificação intencional de peso com dieta, exercício ou cirurgia bariátrica na população de doentes com ICC.

Pode também ser levantada uma questão conceitual pertinente acerca do papel fisiopatológico do excesso de peso sobre a saúde humana. Até agora, a obesidade tem sido olhada como uma variável independente (contínua ou categórica), baseada praticamente no valor do IMC como critério isolado. Contudo, de acordo com algumas correntes, parece mais sensato estudar a obesidade inserida num contexto mais vasto, onde figurem as comorbidades, sintomas físicos, psicológicos e limitações funcionais associadas à mesma¹⁰⁵. Desta forma, poderiam também ser inseridas nesta avaliação, os vários comportamentos característicos de um estilo de vida associado ao excesso de peso ou obesidade, como o sedentarismo, tabagismo, ansiedade, stress e malnutrição, assim como a predisposição genética individual e a presença de obesidade visceral ou obesidade periférica.

O paradoxo da obesidade não deve ser considerado como uma tentativa de minar a legitimidade da já global campanha anti-obesidade, tendo em conta o melhor interesse da saúde pública. No entanto, dada a preponderância e consistência dos dados epidemiológicos, existem dúvidas legítimas de que em certas populações, um IMC superior, que está associado a um maior risco de síndrome metabólica e resultados cardiovasculares deletérios a longo prazo, confere um aumento de sobrevida, pelo menos a curto prazo.

5. CONCLUSÃO

Considerando que o paradoxo da obesidade foi originalmente pensado para justificar os achados epidemiológicos que ocorriam apenas em condições debilitantes, como a ICC e a doença renal crónica, é agora claro que este paradoxo é um fenómeno inespecífico que se estende por várias condições díspares, para as quais a obesidade poderá ser vantajosa para a sobrevivência do indivíduo. Neste sentido, muita evidência médica tem-se acumulado ao longo da última década, apoiando a premissa de que um segmento significativo da população com sobrepeso ou obesa não tem um risco aumentado de mortalidade, desafiando o pensamento convencional sobre os perigos da obesidade.

Cada vez se torna mais evidente que chegamos ao momento de discutir a adequabilidade do termo “paradoxo da obesidade” do que da sua existência propriamente dita. Uma outra expressão mais relevante que reflita o potencial efeito protetor da obesidade em cada patologia específica deve ser encontrada. É notável o número de artigos que procuram descrever os vários mecanismos fisiológicos que contribuem para o paradoxo (a presença de várias comorbilidades nos indivíduos com IMC baixo, o efeito deletério da obesidade visceral em contraposição com a obesidade periférica, a existência de obesos com boa capacidade cardiorrespiratória e com perfil metabólico saudável, entre outros já descritos anteriormente), assim como a vasta informação observacional que os sustenta. Tudo o que foi referido aponta para uma plausibilidade biológica do paradoxo, ao invés de ser apenas uma constatação estatística.

Mesmo assim, é crucial entender até que ponto a falibilidade do IMC em avaliar a composição corporal influencia este paradoxo. Para além de explicar o facto de o IMC não ser um bom marcador prognóstico em doentes crónicos, este também torna plausíveis até certo ponto os resultados epidemiológicos obtidos por tantos autores diferentes no que concerne o paradoxo da obesidade. Além disso, esta discussão não pode levar a uma subestimação da obesidade como um fator de risco *major* para o desenvolvimento de diversas doenças agudas e crónicas assim como a sua associação a uma menor qualidade de vida. Este paradoxo, se mal explicado a clínicos e público em geral, poderá causar um efeito negativo na já alarmante epidemia da obesidade, pelo que é crucial alguma precaução na abordagem deste tema.

Caso o paradoxo se confirme, este traria importantes implicações para as políticas de saúde pública em vigor. Mesmo faltando uma teoria que explique de forma global e satisfatória todos os mecanismos que justificam o paradoxo da obesidade, existe, no mínimo, uma evidência que já merece ser integrada em recomendações futuras. A capacidade cardiorrespiratória é um poderoso modificador de risco cardiovascular que explica até certo ponto o paradoxo da obesidade e os diferentes riscos de mortalidade associados à obesidade. Desta forma, manter ou melhorar a capacidade cardiorrespiratória dos indivíduos obesos, independentemente da perda de peso, deverá ser um objetivo a atingir, de forma proativa na prática clínica.

A maioria das patologias crônicas onde o paradoxo da obesidade foi observado estão associadas a um estado catabólico e a um aumento das necessidades energéticas corporais. O tratamento destas doenças deverá então incluir, para além do estudo dos fatores de risco e comorbilidades existentes, a análise detalhada da composição corporal específica de cada doente, bem como da sua capacidade cardiorrespiratória. Desta forma será possível elaborar uma estratégia de gestão de peso mais centrada no indivíduo e baseada nas últimas evidências médicas disponíveis, atingindo assim um estado nutricional otimizado associado ao melhor prognóstico possível.

6. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO Overweight and obesity. Geneva: World Health Organization. 2015.
2. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1925-32.
3. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of Obesity and the Obesity Paradox on Prevalence and Prognosis in Heart Failure. *JCHF.* 2013;1(2):93-102.
4. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):409-14.
5. World Health Organization. The World Health Report 2000, Obesity - preventing and managing the Global Epidemic. Geneva: World Health Organization. 2000.
6. Carmo I, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.* 2008;9:11-19.
7. Puig T, et al. Valor pronóstico del índice de masa corporal y el perímetro de cintura en los pacientes com insuficiência cardiaca crónica (Registro Español REDINSCOR). *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):101-6.
8. Gruberg L, et al. 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(4):578-84.
9. Mosterd A, et al. The Prognosis of Heart Failure in the General Population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001;22:1318-1327.
10. Kamyar K, Gladys B, Michael H, Joel D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793–808.
11. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309:71-82.
12. Look AHEAD Research Group, et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145-54.

13. Hamer M, et al. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J clin endocrinol metab.* 2012;97:2482–2488.
14. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med.* 2004;36(7):518-29.
15. Mehra MR, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1590–5.
16. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:85–90.
17. Lancefield T, Clark DJ, Andrianopoulos N. Is there an obesity paradox after percutaneous coronary intervention in the contemporary era? An analysis from a multicenter Australian registry. *J Am Coll Cardiol.* 2010;6:660–668.
18. Nigam A, Wright RS, Allison TG. Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol.* 2006;106:153–159.
19. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA.* 2013;309:87-88.
20. Doehner W, et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: Observations from the TEMPIS trial. *Eur Heart J.* 2013;34(4):268-77.
21. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body Mass Index and Death by Stroke: No Obesity Paradox. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):978-84.
22. Malnick H, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM.* 2006;99:565-579.
23. Eckel RH. Clinical Practice, Nonsurgical Management of Obesity in Adults. *N Engl J Med.* 2008;358:1941-50.
24. Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415-28.
25. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548–2556.
26. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand.* 2005;184:285–293.
27. Ouchi N, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:561-566.

28. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* 2004;30:13–19.
29. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Risco Cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2010;29:41.
30. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911–919.
31. Abdella NA, et al. Plasma leptin concentration in patients with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factor and insulin resistance. *Diabet Med.* 2005;22:278–285.
32. Kantartzis K, et al. The Association between Plasma Adiponectin and Insulin Sensitivity in Humans Depends on Obesity. *Obes Res.* 2005;13:1683-1691.
33. Kawanami D, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314:415–419.
34. Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Marti A, Martínez JA. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? *Obes Rev.* 2005;6:155–168.
35. Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:1086-1098.
36. Sharma A, Vallakati A, Einstein AJ, et al. Relationship of body mass index with total mortality, cardiovascular mortality, and myocardial infarction after coronary revascularization: evidence from a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1080-1100.
37. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:1–4.
38. Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest.* 2008;134: 925–930 20.
39. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity stroke paradox. *Stroke.* 2011;42:30–36.
40. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927

- patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007;153(1):74-81.
41. Barba R, Zapatero A, Losa JE, et al. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2008;6:595–600.
 42. Potapov EV, Loebe M, Anker S, et al. Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur Heart J.* 2003;24:1933–1941 26.
 43. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, Cihak R, Kautzner J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *Europace.* 2013;15:24–32 27.
 44. Hutagalung R, Marques J, Kobylka K, et al. The obesity paradox in surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:1793–1799 28.
 45. Martino JL, Stapleton RD, Wang M, et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2011;140:1198– 1206 36.
 46. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg.* 2009;250:166–172 29.
 47. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol.* 2012;162:20–26 30.
 48. Thomas G, Khunti K, Curcin V, et al. Obesity paradox in people newly diagnosed with type 2 diabetes with and without prior cardiovascular disease. *Diab Obes Metab.* 2014;16:317–325.
 49. Sohn M-W, Budiman-Mak E, Oh EH, et al. Obesity paradox in amputation risk among nonelderly diabetic men. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:460–462.
 50. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. “Obesity paradox” in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:672–675.

51. Zafirir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". *Respir Med.* 2013;107(1):139-46.
52. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175:793–803 35.
53. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2088-96.
54. Chang CS, Chang YF, Wang MW, et al. Inverse Relationship Between Central Obesity and Osteoporosis in Osteoporotic Drug Naive Elderly Females: The Tianliao Old People (TOP) Study. *J Clin Densitom.* 2013;16:204–211.
55. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1439–1444.
56. Adams KF, Leitzmann MF, Ballard-Barbash R, et al. Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk. *Am J Epidemiol.* 2014;179:135–144.
57. Brown RE, Kuk JL. Age-related differences in the consequences of obesity on cardiovascular disease, type 2 diabetes, osteoarthritis, cancer, physical function, osteoporosis, cognitive function, and mortality risk in the elderly. *Heal Aging Clin Care Elder.* 2014;6:25–32.
58. Canning KL, Brown RE, Jamnik VK, Kuk JL. Relationship between obesity and obesity-related morbidities weakens with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:87–92.
59. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int J Obes.* 2014;38:1142–1145.
60. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.* 2011;34:210–215.
61. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord- Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1071–1078.

62. Poelkens F, Eijsvogels T, Brussee P, Verheggen R, Tack C, Hopman M. Physical fitness can partly explain the metabolically healthy obese phenotype in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:87–91.
63. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, et al. Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile. *Eur J Pediatr*. 2013;172:201–206.
64. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:1609–1616.
65. Lee CG, Fujimoto WY, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat accumulation is greatest at younger ages in Japanese-American adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:58–64.
66. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1192–1197.
67. McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:443–451.
68. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):401-8.
69. Schenkeveld L, Magro M, Oemrawsingh RM, et al. The influence of optimal medical treatment on the ‘obesity paradox’, body mass index and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000535.
70. Fauci A, Braunwald E, et al. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* (18th edition). McGraw-Hill. 2011.
71. Nanayakkara J, Gaillard M. Vascular disease and chronic renal failure: new insights. *The Neth J Med*. 2010;68(1):5-14.
72. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):415-25.
73. Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med*. 2010;123:727–734.

74. Kortelainen ML, Porvari K. Extreme obesity and associated cardiovascular disease verified at autopsy: time trends over 3 decades. *Am J Forensic Med Pathol.* 2011; 32:372–377.
75. Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1097–1102.
76. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P, et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. *Am J Cardiol.* 2011;107: 1656–1661.
77. Ledderose C, Kreth S, Beiras-Fernandez A. Ghrelin, a novel peptide hormone in the regulation of energy balance and cardiovascular function. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011;5:1–6.
78. Rodriguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalan V, et al. Association of plasma acylated ghrelin with blood pressure and left ventricular mass in patients with metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2010;28:560–567.
79. Farré N, Aranyó J, Enjuanes C, Verdú-Rotellar JM, Ruiz S, Gonzalez-Robledo G, et al. Differences in neurohormonal activity partially explain the obesity paradox in patients with heart failure: The role of sympathetic activation. *Int J Cardiol.* 2015;181:120-126.
80. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the published data and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1877– 86.
81. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - The average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):47-51.
82. Jackson A, Stanforth P, Gagnon J, Rankinen T, Leon A, Rao D, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:789–796.
83. Romero-Corral A, Somers V, Sierra-Johnson J, Thomas R, Collazo-Clavell M, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.* 2008;32:959–966.
84. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:609–617.

85. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116:1942–51.
86. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1339–1346.
87. Izawa KP, Watanabe S, Osada N, et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:21–27.
88. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J*. 2007;28:2047– 8.
89. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306(19):2120-2127.
90. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345–1354.
91. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(2):209-13.
92. Hung TH, Liao PA, Chang HH, Wang JH, Wu MC. Examining the relationship between cardiorespiratory fitness and body weight status: empirical evidence from a population-based survey of adults in Taiwan. *Sci World J*. 2014;2014:463736.
93. Bouchonville M, Armamento-Villareal R, Shah K, et al. Weight loss, exercise or both and cardiometabolic risk factors in obese older adults: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2014;38:423–431.
94. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:382–390.
95. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol*. 2007;23:23B–31B.
96. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. Low weight and overweightness in older adults: risk and clinical management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57:127–133.

97. De Schutter A, Lavie CJ, Kachur S, Patel DA, Milani RV. Body composition and mortality in a large cohort with preserved ejection fraction: untangling the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1072-1079.
98. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev.* 2009;22(1):93–108.
99. Ingram DD, Mussolino ME. Weight loss from maximum body weight and mortality: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality File. *Int J Obes.* 2010;34:1044–1050.
100. Batsis J, Singh S, Lopez-Jimenez F. Anthropometric measurements and survival in older Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr Heal Aging.* 2014;18:123–130.
101. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol.* 2012;162:20–26.
102. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:441–447.
103. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2641-50.
104. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Carrera-Izquierdo M, Grau-Amorós J, Chivite-Guillén D, et al. Impact of weight loss on mortality in chronic heart failure: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):306-11.
105. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes.* 2009;33(3):289-95.