

# La obesidad y un kilo

DR. CARLOS ROMERO <sup>1</sup>

**PALABRAS CLAVE:** OBESIDAD  
FACTORES DE RIESGO

**KEY WORDS:** OBESITY  
RISK FACTORS

“La eternidad y un día”, responde el maduro y enfermo protagonista de la película del mismo nombre (Theo Angelopoulos, 1998) a la pregunta: “¿Qué es el mañana?”.

La obesidad y un kilo es más riesgosa que la obesidad sin ese kilo extra. Aunque se defina la obesidad mediante alguna variable que supera determinado umbral, es claro que no es una variable dicotómica: a más obesidad, más riesgo.

## OBESIDAD Y ESTILOS DE VIDA

La alta prevalencia de la obesidad tiene que ver con nuestros estilos de vida. Los estilos de vida que llevamos nos conducen a la obesidad y a agregar kilos a la obesidad, y de esa forma a aumentar los riesgos cardiovasculares.

Al hombre primitivo no le resultaba fácil procurar los alimentos para él y su familia; debía gastar mucha energía para conseguirlos y almacenar energía en su tejido adiposo a fin de utilizarla cuando los alimentos escaseaban. Una determinada estructura genética y proteómica le permitió sobrevivir a los períodos de hambruna. Hace unos 10.000 años comenzó, con la agricultura, a dominar las fuentes de producción de alimentos y se hizo menos penoso conseguirlos. Hoy día, si tiene con que pagar, le basta una llamada desde su teléfono (utilizando su celular, que por otra parte lo lleva permanentemente consigo como una extensión de su propio cuerpo, no tiene siquiera que desplazarse hasta el aparato fijo), para que le alcancen comidas elaboradas hasta el sillón en el que se reclina durante horas para ver televisión. En estos 10.000 años se han sucedido unas 500 generaciones (suponiendo un período de 20 años para cada ciclo reproductivo). Transcurridas apenas 500 generaciones, la estructura genética del hombre actual es la misma que la de sus antepasados de hace 10.000 años, y los estilos de vida en los extremos de

ese lapso son diametralmente opuestos. Es razonable pensar que esa estructura genética que le permitió al hombre primitivo sobrevivir a condiciones de vida muy poco propicias, no es la ideal para el estilo de vida actual, y que aquellos procesos de reserva de energía que le permitieron sobrevivir entonces, no son los más adecuados para las condiciones actuales. En tanto que el hombre primitivo tenía –tal como sucede en algunos mínimos grupos humanos contemporáneos que viven aislados de la civilización– niveles de colesterol total en el entorno de los 100 mg/dL, hoy el promedio del colesterol total es más del doble <sup>(1)</sup>.

Los procesos que permitieron superar condiciones adversas al hombre primitivo, con una expectativa de vida limitada, no son, probablemente, los más adecuados para las actuales condiciones de vida. Efectivamente, los procesos que se activan para superar condiciones agudas de grave riesgo, suelen ser perjudiciales a largo plazo cuando persisten crónicamente activados. Tal como sucede cuando, al adelantar a otro vehículo en la carretera invadiendo la mano opuesta, si vemos que se acerca otro vehículo en contra, por su mano, exigimos a fondo a nuestro motor, y esa maniobra permite resolver la situación de peligro inminente y evita un accidente, la exigencia prolongada de un motor puede llevar a su destrucción, tal como vemos en las carreras de autos, cuando esas máquinas sofisticadas, exigidas al máximo, de pronto empiezan a emitir una humareda gris y se detienen.

Esta inadecuación entre nuestra estructura genética y nuestros estilos de vida, en particular en lo que tiene que ver con los mecanismos involucrados en la reserva de energía, y el papel del tejido adiposo (y en consecuencia la obesidad) en ese proceso, como luego analizaremos, es una de las causas del riesgo cardiovascular.

Paralelamente, a lo largo de ese lapso, pero

1. Profesor de Cardiología. E-mail: romero@adinet.com.uy.

fundamentalmente en el último siglo, la civilización alcanzó grandes logros sanitarios. La expectativa de vida al nacer pasó de los 26 años al comienzo de la era cristiana a 49 años a comienzos del siglo XX. A lo largo de éste pasó, en Estados Unidos, de 49 a 77 años: en sólo un siglo creció más que en los 19 siglos previos<sup>(2)</sup>. En nuestro país, la expectativa de vida al nacer en 2005 fue de 75,25 años (79 años en la mujer y 72 en el hombre). La proporción de adultos y adultos mayores en las poblaciones es cada vez mayor. Las enfermedades crónicas prevalecen. El envejecimiento implica carga aterosclerótica. Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar como causa de muerte. Este es el otro fenómeno que tiene que ver con el incremento del riesgo cardiovascular en la población.

Recientemente se ha emitido una señal de alarma en cuanto a la evolución de la expectativa de vida en los próximos años. La expectativa de vida residual (lo que queda por vivir) en Estados Unidos a los 65 años ya ha caído en el último lustro y las acciones de esta expectativa de vida se han modificado a la baja; más concretamente, no se espera ahora que la expectativa de vida residual aumente tanto como se esperaba que lo hiciera hace unos años<sup>(3)</sup>. La amenaza que se cierne sobre la expectativa de vida es precisamente la pandemia de la obesidad, cuyos efectos deletéreos anticipamos en párrafos previos. La prevalencia de la obesidad ha aumentado considerablemente en los países ricos en los últimos años, a expensas de un exceso de alimentos inadecuados y de hábitos de vida sedentarios. Por el contrario, en países extremadamente pobres campea la desnutrición. Más aún, la desnutrición es la primera causa de enfermedades en el mundo<sup>(4)</sup>. Reconocemos ser súbditos de la literatura científica de los países ricos, pero, además, atendiendo a nuestra realidad, el riesgo que nos preocupa es el de la obesidad por exceso de alimentos y por sedentarismo. Creemos firmemente que en nuestro país el riesgo poblacional atribuible a la obesidad supera al de la desnutrición, que, por otra parte, es más dependiente de factores socioeconómicos en gran medida fuera del alcance de lo que podamos hacer los médicos. La alimentación inadecuada probablemente es también causa de obesidad para los niños que nacen y crecen por debajo de la línea de pobreza en nuestros países, pobres pero no paupérrimos. Pero también en los países ricos es motivo de gran preocupación la cada vez más pre-

valente obesidad infantil, que obedece a sobrealimentación, consumo de alimentos inadecuados y sedentarismo.

#### EL PRIMER ACTOR: EL ADIPOCITO

El tejido adiposo fue tradicionalmente reconocido como un reservorio energético. Hoy día se lo reconoce como una fábrica de múltiples sustancias con poderosa actividad metabólica, a tal punto que se lo considera el órgano endocrino más voluminoso de la economía, desplazando de este sitio a otro "intruso" de la endocrinología: el endotelio.

Muchos de los productos segregados por el adipocito eran ya conocidos, aunque con otros orígenes: el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ , a partir de su denominación en inglés tumor necrosis factor), el angiotensinógeno, los ácidos grasos no esterificados (NEFA, *non-esterified fatty acids*), el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-1, *insuline like growth factor*), la interleuquina 6, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Otras adipocitoquinas (moléculas producidas por el adipocito), de conocimiento más reciente, ya forman parte de nuestro léxico médico común, tal es el caso de la adiponectina y la leptina, ambas con poderosas acciones cardiovasculares. Menos populares son la resistina y la proteína 4 transportadora del retinol (RBP4, *retinol binding protein 4*), ambas vinculadas a aumento de la resistencia a la insulina. Otra proteína vinculada a la obesidad es la grelina, pero ésta no es segregada en el tejido adiposo sino en el estómago. A través de los efectos de estas proteínas se explican el estado inflamatorio (por el TNF- $\alpha$  y las interleuquinas), el estado protrombótico (por el PAI-1), la actividad proliferativa (angiotensinógeno, IGF-1, VEGF), los efectos sobre el metabolismo lipídico (NEFA) y la resistencia a la insulina (resistina y RBP4).

Los efectos a largo plazo de estas proteínas son nocivos desde el punto de vista cardiovascular, salvo en el caso de la adiponectina y la leptina, que son en general beneficiosos. Efectivamente, la adiponectina suprime la adhesión monocitaria a las células endoteliales y la transformación de macrófagos, inhibe la producción de TNF- $\alpha$  en los macrófagos, inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas inducidas por el factor de crecimiento

derivado de las plaquetas. La adiponectina se correlaciona positivamente con los niveles de HDL colesterol e inversamente con el factor de von Willebrand e inversamente con resistencia a la insulina y está disminuida en los pacientes coronarios.

Es inexacta la aseveración de que el tejido adiposo segrega sustancias perjudiciales desde el punto de vista cardiovascular, cuando una de las principales adipocitoquinas tiene esos efectos beneficiosos. Pero sucede que en la obesidad está disminuida la concentración de adiponectina, sea por disminución de su producción (por efectos del TNF- $\alpha$ ), o por una más rápida metabolización <sup>(5)</sup>.

La leptina, de la cual existen receptores en el músculo liso vascular, si bien aumenta la actividad simpática (y en tal sentido sería perjudicial), produce natriuresis y diuresis, mejora la sensibilidad a la insulina, produce vasodilatación por aumento de la producción del NO vascular, interfiere con las respuestas vasculares a la angiotensina II, inhibe la acción promotora de hipertrofia ventricular de las señales hipotálamicas, por lo que globalmente sus efectos beneficiosos predominan. En el caso de la leptina, ¿también existe una disminución de su concentración tal como sucede con la adiponectina? No; si bien existen casos excepcionales de déficit de producción de leptina, en la gran mayoría de los casos lo que existe es una resistencia a la leptina, que coincide con niveles aumentados de leptina: la leptina está presente pero no actúa. La situación es análoga a la de la insulina en la diabetes mellitus (DM): unos casos (los menos, esquemáticamente los casos de DM1) dependen de un déficit en la producción de insulina y cursan con insulinemia disminuida y otros (los más, los casos de DM2) dependen de resistencia a la insulina y cursan con aumentos de insulina en sangre, por lo menos en las etapas iniciales. Con la leptina y la obesidad sucede lo mismo que con la insulina y la diabetes, pero el mecanismo del déficit de producción es extremadamente raro en el primer caso y no en el segundo, ya que si bien la DM1 es menos frecuente que la DM2, no es excepcional.

La grelina, que como ya expresamos no es producida en el tejido adiposo sino en el estómago, tiene la propiedad de ser inotrópica en la fibra miocárdica. Desde el punto de vista teleológico resulta interesante la vinculación entre el aumento de la concentración de la grelina cuando el sujeto tiene hambre y el aumento del inotropismo cardíaco adecuado para pro-

curarse alimentos a través del esfuerzo físico, si esto fuera necesario.

#### **OBESIDAD Y OTROS FACTORES DE RIESGO: SÍNDROME METABÓLICO**

La obesidad se asocia con otros factores de riesgo, en particular alteraciones del metabolismo de glúcidos y lípidos e hipertensión arterial, constituyendo todos un conglomerado de factores de riesgo frecuentemente asociados que ha sido reconocido como el síndrome metabólico.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF, *International Diabetes Federation*) considera a la obesidad como un componente necesario del síndrome metabólico y, por lo tanto, requiere que esté presente (definida por una cintura mayor de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres de origen europeo) más un mínimo de otros dos factores de riesgo (glucemia  $\geq 100$  mg/dL, colesterol HDL  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, y presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg) para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico <sup>(6)</sup>. Las definiciones del NCEP (National Cholesterol Education Program) <sup>(7)</sup> y de la AHA/NHLBI (American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute) <sup>(8)</sup>, la consideran uno de los tres componentes que como mínimo deben estar presentes, pero su presencia no es considerada necesaria. Por otra parte, utilizan otros umbrales para el diagnóstico de obesidad a partir de medidas de cintura (102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer), aunque reconocen otros límites para poblaciones de otros orígenes. En cuanto a la glucemia, en tanto el NCEP consideraba elevados los niveles de glucemia  $\geq 110$  mg/dL, el documento más reciente de la AHA/NHLBI acepta el mismo nivel que la IDF: glucemia  $\geq 100$  mg/dL.

#### **MEDIDAS DE LA OBESIDAD**

##### ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Fue Lambert Adolphe Jacques Quetelet (1796-1874), un astrónomo, matemático, estadístico y sociólogo belga, quien introdujo el concepto de índice de masa corporal (IMC) (en inglés BMI por *body mass index*), que fue en su honor llamado índice de Quetelet, denominación ahora prácticamente abandonada. Lo definió, tal como lo conocemos actualmente, como el

cociente entre el peso (en kg) y la altura (en metros) elevada al cuadrado, para calificar la obesidad de la gente, no porque ese cociente y en particular la potencia 2 para la altura respondieran a alguna ley física o condición fisiológica, sino simplemente porque servía para describir adecuadamente lo que se consideraba sobrepeso o infrapeso (extraído de Wikipedia). Ulteriormente se establecieron los umbrales habitualmente aceptados de 25 kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso, 30 kg/m<sup>2</sup> para obesidad, 35 kg/m<sup>2</sup> para obesidad mórbida y un techo de 20 kg/m<sup>2</sup> para infrapeso, pero este último límite, con importantes derivaciones en otras disciplinas, no suele ser motivo de preocupación para los cardiólogos.

¿Por qué ha persistido este concepto arbitrario durante más de un siglo? Seguramente porque resultó útil. Recientemente ha sido cuestionado a partir de los resultados del estudio INTERHEART, que puso de manifiesto que el riesgo de infarto de miocardio en una muestra representativa de toda la población mundial no se vincula con el IMC, sino con el perímetro de la cintura, o mejor aun con la relación cintura/cadera (dado que la medida de la cadera se correlaciona negativamente con el riesgo de infarto: a mayor cadera, menor riesgo) <sup>(9)</sup>. Un comentario editorial anexo se pregunta si ese artículo no constituye el fin del IMC <sup>(10)</sup>.

Un nuevo cuestionamiento al IMC surgió del metaanálisis de Romero-Corral y colaboradores <sup>(11)</sup> acerca de la relación entre el IMC y la mortalidad en pacientes coronarios, publicado en Lancet el 19 de agosto de 2006, en el que se encontró que el menor riesgo de muerte era el de los pacientes con sobrepeso, que los obesos tenían una mortalidad similar a la de los pacientes con IMC normal, y que los pacientes con obesidad severa (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) tenían exceso de mortalidad cardiovascular, pero no de mortalidad global. Tal fue la sorpresa de los investigadores que en la interpretación del trabajo en el párrafo final del resumen escriben (traducimos): “La mejor evolución en cuanto a mortalidad cardiovascular y total observada en los grupos con sobrepeso y leve obesidad no pudo ser explicada por el ajuste de factores de confusión. Estos hallazgos podrían ser explicados por la falta de poder de discriminación del IMC para diferenciar grasa corporal de masa magra”. Insólitamente la interpretación del trabajo refiere no a los hallazgos, sino a que no los pudieron explicar y a una posible justificación a través de algo que no se es-

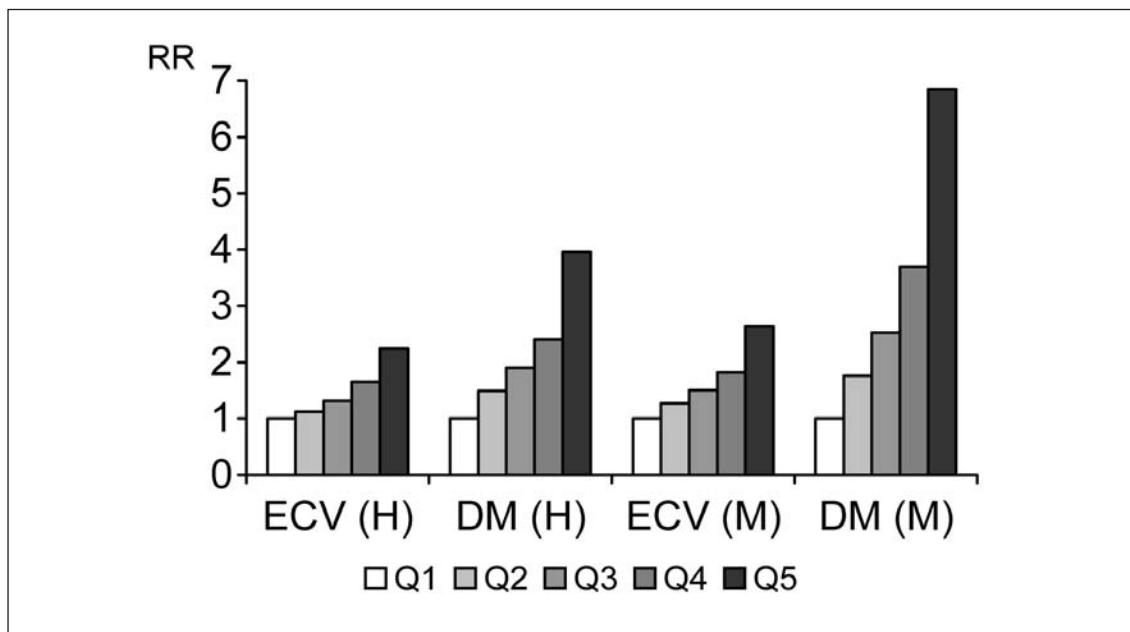
tudió. Insólitamente también, una revista tan exigente como Lancet aceptó este resumen.

Concomitantemente se publicó en el mismo número un comentario editorial que recomienda abandonar definitivamente el IMC como medida clínica y epidemiológica de riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria, ya que las dudas acerca de la eficiencia predictora del IMC podrían contribuir a crear dudas acerca de los riesgos cardiovasculares de la obesidad. Desde que la contribución de la grasa corporal al riesgo cardiovascular está suficientemente fundamentada, las dudas acerca del valor de los mejores índices de obesidad no se deben reflejar en dudas acerca de la necesidad de establecer políticas de prevención contra el exceso de peso <sup>(12)</sup>.

Tres días más tarde, el 22 de agosto, ante la publicación de ese artículo, otra revista de primera línea, el New England Journal of Medicine, adelantó la publicación “on line” de los artículos que iban a ser publicados en papel el día 24 de agosto. Dos artículos originales analizaron la relación entre mortalidad y el IMC en estudios prospectivos en grandes poblaciones (más de medio millón de norteamericanos entre 50 y 71 años seguidos por diez años <sup>(13)</sup>, y casi un millón y cuarto de coreanos entre 30 y 90 años seguidos durante doce años <sup>(14)</sup>) y, con matices, encontraron curvas en J para la mortalidad global, con mínimos para los pacientes con normopeso y exceso de mortalidad para los pacientes con infrapeso, sobrepeso y obesidad (en realidad en los hombres americanos el mínimo correspondió a los pacientes con sobrepeso, pero esta “aberración” se corrigió al considerar sólo a los no fumadores, ya que en los fumadores el menor peso puede ser un índice de comorbilidad). Sobrepeso y obesidad (valorados por el IMC) resultaron entonces asociados a mayor riesgo de muerte: Quetelet reivindicado.

#### OTRAS MEDIDAS DE OBESIDAD

Otras variables vinculadas a sobrepeso/obesidad pueden ser más fáciles de medir y más efectivas que el IMC. Difícilmente algún médico haga las operaciones aritméticas para cálculo del IMC y, por lo tanto, se requiere por lo menos una calculadora. Por otra parte es imposible que la simple medida del peso de una persona pueda diferenciar masa muscular de tejido adiposo: el IMC de un deportista con gran desarrollo muscular puede ser el mismo que el de un gran obeso sedentario. En una correspondencia



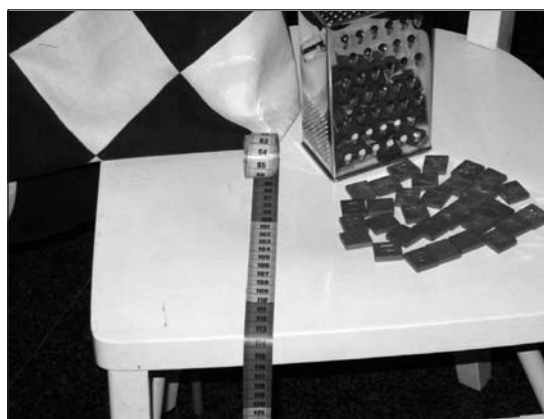
**FIGURA 1.** Riesgos relativos de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes (DM) en hombres (H) y mujeres (M), en función de la medida de la cintura (en quintiles) tomando como referencia la prevalencia de los pacientes con medidas de cintura en el quintil inferior.

a propósito del trabajo INTERHEART, Schneider y colaboradores reportan que, de acuerdo con sus datos, la simple relación peso/altura es mejor predictor de eventos cardiovasculares que el IMC y que el índice cintura/cadera <sup>(15)</sup>.

Una curiosa medida de sobrepeso/obesidad, constituida por el diámetro anteroposterior del torso, medido a nivel del apéndice xifoides, fue utilizada en el Paris Prospective Study y resultó predictora de muerte súbita <sup>(16)</sup>.

La relación cintura/cadera es de cálculo algo más sencillo que el IMC y, teniendo en cuenta el estudio INTERHEART, sería una candidata seria, pero deriva de dos mediciones y, por ende, los errores se multiplican.

La que nos resulta más atractiva por su simplicidad, aunque quizá no sea la más efectiva, es la simple medida de la cintura. En el reciente Congreso Mundial de Cardiología, en Barcelona, se mostraron los datos del estudio IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity); en el análisis de los datos de 168.159 pacientes en atención primaria en 63 países se encontró una prevalencia global de obesidad abdominal en el orden de 40% (utilizando el criterio del NCEP), y en el orden de 65% (utilizando los criterios de la IDF) en pacientes con edades entre 18 y 80 años; se encontró un aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de diabetes, en hombres y en mujeres, al aumentar la medida



**FIGURA 2.** George Brecht (Nueva York, 1926), composición expuesta en el Museo de Arte Contemporáneo de Barcelona, exposición "George Brecht. Eventos" (julio a octubre 2006). Casualmente la cinta métrica muestra las zonas críticas de los valores de la cintura.

de la cintura (valores de cintura divididos en quintiles), como se muestra en la figura 1.

La medida de la cintura hace honor a la importancia de la obesidad central y por extensión al rol protagónico del adipocito de la grasa visceral.

#### APÉNDICE: EL CENTÍMETRO

Consecuente con lo que antecede, el título de esta revisión debía haber sido: "La obesidad y



Cathie Jung es la actual poseedora del récord mundial de Guinness por el menor valor de cintura (38,1 cm)\*. Ethel Granger, ya fallecida, tenía 33 cm de cintura, en ambos casos a partir del uso prolongado de corsé. Walter Hudson, con 302 cm de cintura y un peso de 545 kg se ubicaba en el otro extremo. Datos y fotografía tomados de Wikipedia.

\* En mi caso, procurando hacer un círculo con los dedos índices y pulgares de ambas manos, el perímetro es de 38 cm. Podría circunscribir su cintura con ambas manos, si ella lo permitiera.

un centímetro”, pero seguramente habría resultado demasiado enigmático. Habría sido también un reconocimiento a “el centímetro”, denominación corriente de la cinta métrica de hule de 1,5 metros presente en los costureros de todos los hogares, convertida ahora en instrumento de medida con valor sanitario. Esta cinta métrica, por otra parte, no ha estado ausente de las expresiones artísticas (figura 2). En el congreso que mencionamos, el bolso con los distintos materiales informativos incluía



Las chicas Divito (José Antonio Guillermo Divito, Argentina, 1914-1969, revista *Rico Tipo*) se caracterizaban por una óptima relación cintura/cadera.

una cinta métrica, algo más sofisticada que la de Brecht.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. **O’Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R.** Optimal low-density lipoprotein is 50–70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–6.
2. **Arias E.** United States Life Tables, 2003. National Vital Statics Reports (artículo en línea). 2006 Apr; 54(14): [40p]. Disponible en: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54\\_14.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_14.pdf). (consultado 26/7/06).
3. **Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al.** A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-45.
4. **Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL.** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
5. **Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolín E, Wåhlen K, Arner P.** Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1391-6.
6. **International Diabetes Federation.** The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (monografía en línea). Brussels: International Diabetes Federation; [2006]. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_FINAL.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_FINAL.pdf) (Consultado 9/11/06)
7. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.

8. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.** Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
9. **Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al.** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
10. **Kragelund C, Omland T.** A farewell to body-mass index? *Lancet* 2005; 366: 1589-91.
11. **Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al.** Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-78.
12. **Franzosi MG.** Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 2006; 368: 624-5.
13. **Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al.** Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78.
14. **Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Gullar E, et al.** Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-87.
15. **Schneider HJ, Klotsche J, Stalla GK, Wittchen HU.** Obesity and risk of myocardial infarction: the INTERHEART study. *Lancet* 2006; 367: 1052.
16. **Empana P, 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: 2781-5.