

# L'obesity paradox: realtà clinica o fake news?

*Francesco Cavagnini*

Laboratorio di Ricerche in Neuroendocrinologia

Istituto Auxologico Italiano

## Riassunto

L'obesity paradox, il fenomeno per cui sovrappeso e obesità migliorano la prognosi di alcune patologie di cui favoriscono l'insorgenza, è stato ampiamente documentato in corso di malattie cardiovascolari, insufficienza renale cronica, neoplasie, diabete e in altre patologie. Mentre secondo alcuni il fenomeno, sebbene non ancora chiaramente spiegato, esprime una realtà biologica, secondo altri esso è il risultato statistico di bias di selezione, di diversi fattori interferenti e principalmente dell'impiego del BMI come misura del grado di adiposità (BMI paradox). Proprio in quest'ultimo punto, tuttavia, potrebbe risiedere l'interpretazione del fenomeno. Sulla base delle ben note differenze morfo-funzionali e cliniche tra adiposità viscerale e sottocutanea, studi su casistiche selezionate in base alla distribuzione dell'adipe potrebbero consentire una dimostrazione definitiva dell'obesity paradox. Per il momento, appare prematuro negare l'esistenza di questo fenomeno solo perché ancora inspiegato e contrario alle logiche aspettative.

In un recente lavoro comparso su Lancet [1], una meta-analisi di 239 studi comprendenti oltre 10 milioni soggetti di quattro continenti, riconfermava la nota associazione tra BMI e rischio di mortalità. Il risultato portava gli autori a concludere che l'eccesso ponderale rappresenta sempre un fattore di rischio per la salute, sfatando una volta per tutte il concetto dell'obesity paradox, secondo il quale in alcune condizioni patologiche l'eccesso ponderale svolgerebbe addirittura effetti protettivi. Nell'opinione di chi scrive, il momento di archiviare questo concetto non è ancora giunto. Questa posizione è dettata da alcune considerazioni di seguito riportate. Nella pratica clinica la distinzione tra obesità a prevalenza viscerale e a prevalenza sottocutanea, la cui importanza è stata riconosciuta a metà del secolo scorso da Jean Vague [2,3], viene correntemente utilizzata a fini prognostici e di prevenzione. Sorprendentemente, lo stesso non accade a livello di ricerca, dove studi di popolazione, incluso quello sopra citato, e ricerche sperimentali nell'uomo, **riuniscono insieme i due tipi di obesità** classificandoli solo in base all'indice di massa corporea (BMI). Nello studio menzionato, pertanto, per poter trarre conclusioni definitive si dovrebbe confermare la correlazione tra BMI e mortalità nei due tipi di adiposità considerati separatamente. A consigliare prudenza nel trarre affermazioni risolutive è inoltre l'esistenza di altri fattori che possono interagire con il peso corporeo nel condizionare la mortalità. Una recente meta analisi ha dimostrato che soggetti sovrappeso o obesi in buona forma fisica (fat but fit) hanno una mortalità simile a quella dei soggetti in buona forma fisica e di peso normale, mentre soggetti in cattiva forma fisica, a prescindere dal loro BMI, hanno un rischio di mortalità doppio rispetto ai soggetti normopeso e in buona forma fisica [4]. Questo concetto di "obesità metabolicamente sana" è stato tuttavia messo in discussione [5].

Al momento attuale pertanto, in mancanza di studi su casistiche selezionate e di interpretazioni alternative, appare quantomeno prematuro bollare questo fenomeno apparentemente illogico come fake news.

Prima di affrontare il tema in oggetto, merita ricordare come la distinzione tra i due tipi di adiposità trova fondamento in sostanziali differenze morfologiche e funzionali del tessuto adiposo a seconda della sua localizzazione sottocutanea o viscerale.

### Tessuto adiposo sottocutaneo e tessuto adiposo viscerale

Gli adipociti sottocutanei, rispetto a quelli viscerali, presentano dimensioni maggiori, maggior grado di differenziazione e, grazie alle peculiarità della componente stroma-vascolare, maggiore potenziale adipogenetico e capacità di imbrunimento, caratteristiche forse legate a cellule progenitrici dotate di specifica espressione genica [6]. Ne deriva che l'adipocita sottocutaneo possiede un secretoma peculiare, caratterizzato da più alti livelli di adipochine cardioprotettive come l'adiponectina e livelli più bassi di adipochine proinfiammatorie. Questo tessuto è quindi dotato di potere insulino sensibilizzante e anti ossidante, laddove il tessuto adiposo viscerale presenta caratteristiche opposte. In condizioni di bilancio energetico positivo, l'adipe sottocutaneo umano sembra espandersi con duplice modalità, ipertrofica ed iperplastica. L'adipocita aumenta di volume inglobando maggiori quantità di lipidi senza peraltro – fenomeno unico nell'organismo – andare incontro a processi di lipotossicità e perdita di sensibilità insulinica. E' il processo definito come "healthy expansion" del tessuto adiposo. Oltre all'ipertrofia cellulare, può attivarsi anche il reclutamento di preadipociti e la loro differenziazione in piccoli adipociti maturi. Grazie a questi processi, l'eccesso energetico viene trattenuto in questa sede. Nel caso venga raggiunto il limite del potenziale espansivo o sia presente un difetto di adipogenesi, l'espansione risulta prevalentemente ipertrofica, l'adipocita entra in ipossia, il tessuto va incontro a trasformazioni di tipo infiammatorio e fibrotico. L'eccesso energetico viene quindi indirizzato ai depositi adiposi viscerali e ad altri tessuti quali fegato e muscolo con le note conseguenze metaboliche. Si parla in questi casi di "disfunzione del tessuto adiposo sottocutaneo" che si dimostra correlata al rischio di sindrome metabolica. Per queste caratteristiche costitutive quindi, il tessuto adiposo sottocutaneo presenta un profilo metabolico più favorevole di quello viscerale, con fisiologica capacità di espansione senza incremento del rischio cardiovascolare. [7,8]

### L'obesity paradox

L'espressione è stata introdotta per definire il riscontro inaspettato, in alcune patologie, di una prognosi più favorevole e una minore mortalità in pazienti con sovrappeso o franca obesità, espressa dai valori di BMI. Un riscontro paradossale rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale. Il fenomeno non ha trovato finora una interpretazione conclusiva, e si discute se ad esso possano contribuire anche fattori connessi con la patologia in atto e indipendenti dal peso corporeo.

#### *Scompenso cardiaco*

Una relazione inversa tra valori di BMI e mortalità è stata ampiamente documentata in pazienti con scompenso cardiaco sia cronico che acuto. Dopo la segnalazione, quindici anni fa, di un aumento della sopravvivenza in 1200 pazienti scompensati con sovrappeso o obesità rispetto ai pazienti di peso normale, molti studi su casistiche più ampie ed alcune meta analisi confermarono una ridotta

mortalità, sia per cause cardiovascolari che per tutte le cause, in pazienti sovrappeso o obesi, indipendentemente dalla funzione sistolica e dalla eziologia dello scompenso. Uno studio su oltre 100.000 pazienti con scompenso cardiaco ha dimostrato una riduzione di mortalità del 10% per ogni 5 unità di incremento del BMI. L'obesity paradox non è più riscontrabile nell'obesità grave (BMI > 40) così come nei soggetti sottopeso, dove la prognosi appare peggiore rispetto a quella della popolazione di peso normale [9-12]. L'esistenza dell'obesity paradox in questa patologia continua ad essere fortemente sostenuta da alcuni studiosi [13]. Non mancano tuttavia studi che, dopo aggiustamento dei dati per altre variabili, non sono riusciti ad evidenziare il fenomeno [14] o lo hanno riscontrato solo in obesi non diabetici [15] o solo nel sesso femminile [16].

Nella persistente discussione sull'esistenza dell'obesity paradox, il punto critico è rappresentato dal valore limitato del BMI nell'individuare uno stato di obesità, il che porta alcuni a dubitare della reale esistenza del fenomeno: BMI paradox o obesity paradox? [17]. Tuttavia, il fenomeno viene riscontrato anche con l'impiego di altri indici di adiposità come la circonferenza della vita, la percentuale di grasso corporeo e la plicometria [18,19]. Per contro, l'obesity paradox viene rimesso in discussione dall'osservazione che nel follow up a lungo termine esso diventa irriconoscibile nei pazienti con elevata capacità cardiorespiratoria, nei quali la prognosi è migliore indipendentemente dal valore di BMI, mentre rimane evidente in quelli con bassa prestazione [20,21]. Pertanto, la forma fisica insieme ad altri fattori confondenti [22], potrebbe intervenire in modo significativo nella prognosi del paziente scompensato.

Ammettendone l'esistenza, per interpretare l'obesity paradox sono stati invocati un effetto protettivo dell'adiposità nei confronti dello stato catabolico del paziente scompensato, una spontanea riduzione ponderale prima dell'evento cardiaco, una ridotta attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone presente nell'obesità o una ridotta sensibilità allo stesso, livelli ridotti di peptide natriuretico atriale e una aumentata produzione di adipochine cardioprotettive; inoltre, la maggiore quota di massa muscolare, aumentando la gittata sistolica, potrebbe migliorare la perfusione tissutale, infine il ricorso più precoce alle cure mediche indotto dalle complicanze dell'obesità, potrebbe incidere sulla prognosi [9,23].

Da quanto esposto, insieme alla opportunità di studi che impieghino indici più attendibili del BMI per la stima dell'adiposità, ci si interroga sulla reale opportunità di avviare un programma di riduzione ponderale nel paziente obeso con scompenso cardiaco. A questo riguardo, non vi è attualmente accordo tra le diverse linee guida sulla gestione clinica dello scompenso cardiaco [24,25]. E' invece plausibile che nell'obeso interventi atti ad incrementare la massa muscolare e la capacità cardio respiratoria possano influenzare favorevolmente la prognosi.

### *Malattie coronariche*

Dopo la prima segnalazione di una prognosi migliore in pazienti con eccesso ponderale sottoposti a rivascularizzazione coronarica per via percutanea, rispetto a pazienti normopeso [26], numerosi studi hanno confermato il fenomeno in pazienti sottoposti a questa procedura [27,28]. Uno studio su pazienti infartuati e sottoposti a rivascularizzazione coronarica ha addirittura evidenziato, su 413.673 casi, una mortalità inferiore in pazienti con obesità grave (BMI > 40) rispetto a pazienti non obesi [29]. Il risultato ha trovato conferma in una meta analisi di 23 studi comprendenti 218.532 pazienti con sindrome coronarica acuta [30] e in una recente meta analisi su 20 studi che ha

evidenziato una ridotta mortalità nel breve, medio e lungo termine in pazienti obesi colpiti da infarto miocardico rispetto a soggetti normopeso [31]. Anche in pazienti con malattia coronarica stabile il fenomeno è stato ampiamente documentato, con un tasso inferiore di mortalità in pazienti sovrappeso e obesi rispetto a pazienti normopeso. E' quanto è emerso in una meta analisi su 250.152 pazienti [32] e in uno studio su 22.576 pazienti con ipertensione e malattia coronarica [33]. Anche stimando il grado di adiposità mediante la composizione corporea anziché con il BMI, 570 pazienti con malattia coronarica stabile hanno presentato un decorso più favorevole e una minore mortalità in caso di sovrappeso o obesità di grado non estremo, soprattutto se era presente anche un aumento della massa magra la quale, peraltro, costituiva una variabile indipendente per la prognosi più favorevole [34]. Una buona capacità cardio-respiratoria potrebbe rappresentare anch'essa un fattore determinante per la prognosi di questi pazienti. [35]. Infine, è stato anche ipotizzato che una terapia farmacologica più intensiva, impiegata nei pazienti obesi, potrebbe giocare un ruolo nella loro prognosi più favorevole [36].

### *Fibrillazione atriale*

L'obesità è notoriamente associata ad una maggiore occorrenza di **fibrillazione atriale** [37] e anche nei pazienti portatori di questa patologia il paradosso in questione è stato chiaramente rilevato [38]. Un'ampia meta analisi della letteratura [39] ha dimostrato, in trials clinici randomizzati, che anche in pazienti con fibrillazione atriale cronica sovrappeso e obesità si accompagnano ad una riduzione del rischio di complicanze e di mortalità per cause sia cardiovascolari che di ogni tipo. Anche in questo studio viene tuttavia considerata la possibilità che fattori confondenti di vario tipo siano potuti intervenire nel generare l'obesity paradox. In uno studio su 2500 pazienti con fibrillazione atriale il fenomeno non era più riconoscibile dopo correzione dei risultati per una serie di possibili fattori interferenti [40] ma veniva confermato con una analisi multivariata di regressione secondo il modello a rischi proporzionali di Cox [41]. In due studi più recenti su 746 [42] e 806 pazienti [43] con fibrillazione atriale, una analisi multivariata mediante regressione di Cox ha fatto registrare una correlazione inversa tra prognosi e sovrappeso/obesità. Infine, in una casistica di oltre 2000 pazienti cinesi, sovrappeso e obesità non aumentavano il rischio di mortalità dopo un anno dall'episodio di fibrillazione, con un significativo miglioramento della prognosi e un aumento della sopravvivenza nei pazienti sovrappeso rispetto ai pazienti normopeso o sottopeso [44]. Tra le ipotesi avanzate per spiegare il fenomeno, oltre a quelle già citate, l'espressione, nel tessuto adiposo, di recettori per il TNFalfa tipo I e tipo II che potrebbero ridurre gli effetti di questa proteina aritmogena sul cuore, e l'effetto cardioprotettivo della ridotta attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone presente nell'obesità.

### *Chirurgia cardiaca*

In una revisione sistematica della letteratura con una meta analisi di 22 studi per un totale di 242.377 pazienti sottoposti ad angioplastica, la mortalità per tutte le cause sia nel breve che nel medio e nel lungo termine risultava significativamente diminuita nei pazienti sovrappeso e in quelli obesi [45]. Il risultato trovava piena conferma in una meta analisi di 12 studi comprendenti oltre 90.000 interventi di angioplastica, nella quale veniva inoltre evidenziato come i pazienti sovrappeso e obesi si distinguessero per una assunzione più intensa e prolungata di farmaci, il che potrebbe almeno in parte contribuire al risultato [35]. Allo stesso modo, in 14 studi comprendenti 79140

pazienti, è stata rilevata una riduzione del 15% nella mortalità a breve termine e del 10% in quella di medio-lungo termine nei pazienti sovrappeso, ma non in quelli obesi [46]. Recentemente, in una coorte di oltre 400.000 pazienti insieme ad una meta analisi che ha incluso oltre 500.000 pazienti, la mortalità dopo interventi cardiocirurgici, valutata in rapporto al BMI, è risultata descritta da una curva ad U, con i valori più bassi per i pazienti sovrappeso o con obesità di I e II grado, soprattutto se anziani o con patologie coronariche associate. Curiosamente, la coesistenza di sindrome metabolica comportava una riduzione della mortalità [47]. L'effetto protettivo del sovrappeso è emerso anche in una meta analisi che ha valutato oltre 10.000 pazienti sottoposti ad impianto di valvola aortica mediante cateterismo, nella quale la mortalità a medio termine è stata confrontata con il BMI considerato come variabile continua [48].

### *Ipertensione arteriosa*

Come puntualizzato da Lechi [49], mentre diversi studi sembrano suggerire l'obesity paradox in questa patologia, l'interpretazione dei risultati è alquanto incerta. Trattandosi quasi sempre di dati ricavati da studi non disegnati a questo scopo, è quasi impossibile depurare i risultati dai numerosi fattori confondenti. L'effetto protettivo dell'eccesso ponderale potrebbe infatti derivare da un bias di selezione e rappresentare quindi un artefatto statistico. Mentre gli studi nei pazienti ipertesi concordano nell'evidenziare un effetto prognostico sfavorevole dell'obesità viscerale, nulla si conosce dell'influenza dell'adiposità periferica. Solo studi prospettici disegnati allo scopo saranno in grado di dirimere la questione.

### *Ictus*

Anche per l'ictus cerebrale, ischemico o emorragico, dopo la prima segnalazione di un effetto protettivo del sovrappeso sulla prognosi dell'evento acuto [50], numerosi lavori hanno confermato una correlazione inversa tra valore di BMI e complicanze, esiti neurologici, mortalità e recidive dopo un episodio cerebrovascolare acuto. Una recente revisione della letteratura che ha preso in esame 25 studi con una popolazione di quasi 300.000 pazienti [51] ha messo in evidenza il fenomeno dell'obesity paradox anche dopo aggiustamento dei dati per diversi fattori confondenti. Rimangono le riserve interpretative legate alla natura retrospettiva degli studi, con le possibili distorsioni statistiche legate a difetti di selezione. Nei vari studi, ad esempio, i pazienti sovrappeso tendono ad essere più giovani e con aree cerebrali infartuate di minori dimensioni rispetto ai soggetti di peso normale. Di fatto, l'effetto protettivo del sovrappeso non viene evidenziato in studi prospettici che considerano gli esiti della trombolisi endovenosa. Come per altre patologie, sono eclatanti gli effetti negativi del sottopeso. E' evidente la necessità di studi specificamente disegnati per fare piena luce sull'argomento.

### *Malattie renali*

Se da un lato è ormai stabilito che l'obesità favorisce lo sviluppo e la progressione dell'insufficienza renale, una grande messe di dati ha documentato come sovrappeso e obesità si accompagnino ad una prognosi più favorevole nell'insufficienza renale cronica e acuta, associata o meno alla dialisi. Si tratta di un fenomeno universale, che prescinde da età, razza, etnia dei pazienti, sebbene meno evidente nelle popolazioni asiatiche [52,53]. Quasi vent'anni fa, in una casistica di 1346 pazienti dializzati veniva riportato un effetto protettivo dell'eccesso ponderale sulla sopravvivenza, con una riduzione del 10% del rischio di mortalità per ogni unità di aumento del

BMI [54]. Il risultato veniva riprodotto in numerosi studi successivi. In 418.055 pazienti che iniziavano l'emodialisi, l'effetto protettivo dell'eccesso ponderale sulla sopravvivenza è stato evidenziato anche nei pazienti con obesità grave e anche indipendentemente dalla quantità di massa magra [55]. Al contrario, in uno studio su 537 pazienti con insufficienza renale cronica, l'effetto benefico del sovrappeso non è stato più riconoscibile quando al BMI è stata sostituita la circonferenza della vita [56]. Recentemente, una revisione della letteratura comprensiva di quasi 500.000 pazienti con insufficienza renale cronica non dialisi-dipendente ha dimostrato una mortalità ridotta nei pazienti sovrappeso o con obesità di I grado e aumentata in quelli sottopeso. I pazienti con obesità di II e III grado, tuttavia, non presentavano un aumento di mortalità rispetto a quelli con normale peso corporeo [57]. Si ritiene che l'abbondanza di tessuto adiposo possa contrastare gli effetti deleteri dello stato catabolico presente nei pazienti con insufficienza renale cronica, migliorandone così la prognosi. Ancora, la maggiore stabilità emodinamica del paziente obeso potrebbe contenere le cadute pressorie durante le sedute dialitiche. Per contro, si considera la possibilità che in questi pazienti le complicanze cardiovascolari legate all'obesità, esplicandosi nel lungo termine, non abbiano il tempo per manifestarsi, lasciando il posto agli effetti favorevoli del sovrappeso nel breve termine. Gli studi più recenti, pur riconoscendo la grande importanza che potrebbe avere la massa magra nella genesi dell'obesity paradox [58], continuano a ritenere quest'ultimo un fenomeno biologicamente plausibile piuttosto che un falso statistico [52].

### *Cancro*

L'obesità è un accertato fattore di rischio per alcune neoplasie ma paradossalmente sembra improntare favorevolmente la loro prognosi [59]. L'obesity paradox è stato riscontrato in pazienti con carcinoma polmonare, renale, del colon, operati per tumori stromali gastrointestinali, affetti da emolinfoblastosi e da altre neoplasie. Tuttavia, poiché in ambito oncologico numerosi fattori confondenti possono concorrere all'evoluzione della malattia, bisogna ancora essere molto prudenti prima di trasferire il concetto dell'obesity paradox in condotte pratiche, come promuovere il sovrappeso o contrastare la riduzione ponderale [60]. Uno studio recente che in pazienti neoplastici ha messo in relazione la localizzazione dell'adipe con la prognosi, ha riscontrato che l'obesità di tipo periferico si accompagna ad una evoluzione più favorevole della malattia [61]. Per contro, in pazienti con carcinoma renale, l'adiposità viscerale si è rivelata un fattore prognostico favorevole [62]. Ciò che emerge costantemente nei diversi studi è che in queste patologie come in malattie non oncologiche, un peso inferiore alla norma predice una prognosi peggiore.

### *Diabete*

In una recente meta analisi di 16 studi, il sovrappeso (BMI 29 – 31 Kg/m<sup>2</sup>), che notoriamente favorisce la comparsa di diabete di tipo 2, si è accompagnato al nadir di rischio di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari [63]. Replicando i risultati di un altro studio [64], questa analisi evidenzia una riduzione del 5% di mortalità per tutte le cause per ogni aumento di 5 Kg/m<sup>2</sup>. In 2500 pazienti diabetici con scompenso cardiaco acuto, il rischio di mortalità a 3 mesi e a un anno è risultato significativamente ridotto in presenza di valori di BMI >35, con un decremento di mortalità prossimo alla linearità con l'aumentare del BMI [65]. Per contro, in un altro studio l'obesità si è dimostrata protettiva nei pazienti con scompenso cardiaco non diabetici, ma non in quelli con diabete [66].

Ancora una volta, a produrre il risultato paradossale potrebbero concorrere vari fattori confondenti. Tra questi, l'età dei pazienti che avanzando favorisce lo sviluppo di obesità sarcopenica, definita da un aumento della massa grassa e una diminuzione della massa magra per uno stesso BMI. Un altro studio ha evidenziato l'importanza del fumo, riscontrando l'obesity paradox solo in soggetti fumatori con o senza diabete di tipo 2 e prospettando quindi come il risultato possa essere principalmente dovuto ad un artefatto metodologico [67]. Una tesi, quest'ultima, ritenuta però improbabile da altri [68].

### *Altre patologie*

Numerosi studi riportano un effetto protettivo dell'adiposità *nell'età avanzata*. In soggetti con età media di 80 anni, quelli sarcopenici e obesi presentavano una compromissione generale inferiore rispetto ai soggetti sarcopenici di peso normale [69]. In individui di 90-91 anni, seguiti per 3.6 anni, l'obesità non è risultata associata a maggiore mortalità o disabilità [70]. Anche nella popolazione giapponese, dopo i 60 anni l'obesità si associa ad una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause [71]. Un'analisi di 955.000 pazienti di oltre 60 anni ha messo in evidenza come un'obesità di grado I si associava ad una riduzione della mortalità, riscontro che tuttavia si invertiva nelle età più avanzate e dopo correzione dei dati per diversi fattori confondenti [72].

Una recente meta analisi su 24 studi che includevano oltre 9 milioni di pazienti, ha evidenziato come un BMI indicativo di sovrappeso o franca obesità da un lato favorisce la comparsa di *sindrome da distress respiratorio acuto* e da *danno polmonare acuto*, dall'altro risulta protettivo sull'esito della malattia, riducendo significativamente la mortalità [73].

Diverse osservazioni mostrano che l'obesità, anche grave, conferisce un vantaggio di sopravvivenza ai pazienti in *condizioni critiche* come quelli ricoverati in reparti di terapia intensiva [74-76]. In particolare, il fenomeno è stato più volte descritto in pazienti con *shock settico*, anche se per la dimostrazione definitiva di un ruolo causale del sovrappeso sulla prognosi sono necessari studi prospettici disegnati allo scopo (77,78).

L'obesity paradox viene anche osservato in corso di malattie croniche [79, 80] e nei decorsi post operatori come quello degli interventi di protesi dell'anca [81].

### Conclusioni

Negli ultimi decenni, una grande mole di osservazioni ha messo in evidenza un effetto favorevole dell'eccesso ponderale, sovrappeso o franca obesità, sulla prognosi di una serie di patologie delle quali l'obesità favorisce paradossalmente la comparsa. Sebbene non si possa escludere che vizi di selezione dei pazienti e altri fattori confondenti possano contribuire al risultato contrario alle aspettative, molti riscontri oggettivi fanno apparire il fenomeno biologicamente plausibile [68]. In questo contesto, un punto cruciale è costituito dal fatto che gran parte degli studi, quasi sempre retrospettivi, classifica i pazienti mediante il BMI piuttosto che mediante la composizione corporea. Questo limite, che viene da molti invocato per spiegare il paradosso (BMI paradox), potrebbe invece offrire la chiave interpretativa di questo fenomeno ancora controverso. Infatti, considerate le ormai accertate differenze anatomico-funzionali tra il tessuto adiposo sottocutaneo e quello viscerale, con i rispettivi effetti sul rischio cardiovascolare, uno studio sulla prognosi dei pazienti in rapporto alla localizzazione dell'adipe potrebbe far luce sui punti ancora oscuri dell'obesity paradox. Allo

stato attuale, pertanto, appare prematuro negare definitivamente l'esistenza dell'obesity paradox, essendo preferibile affidare le conclusioni finali ad ulteriori studi disegnati allo scopo.

## Bibliografia

1. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, et al (2016) Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 388(10046):776-786. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1
2. Vague J (1947) La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 24;55(30):339
3. Vague J (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*; 4: 20-34
4. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN (2014) Fitness vs. Fatness on All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 56(4):382-390. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.002
5. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, Huerta JM, Agnoli C, Freisling H, Weiderpass E, Wennberg P, et al (2017) Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehx448
6. Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, Gesta S, Schulz TJ, Tseng YH, Kahn CR (2012) Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots. *Diabetes*. 61(7):1691-1699. doi: 10.2337/db11-1753
7. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE (2015) The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 208(5):501-512. doi: 10.1083/jcb.201409063
8. Antonopoulos AS, Tousoulis D (2017) The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research* 113 (9) 1074-1086. doi 10.1093/cvr/cvx106
9. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB (2014) Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 56 (4):409-414. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.004
10. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA (2014) Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 164(4): 345-356. doi: 10.1016/j.trsl.2014.04.010
11. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, Keeley EC, Mazimba S (2016) Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail*. 3(4):227-234



12. Carbone S, Lavie CJ, Arena R (2017) Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox *Mayo Clin Proc* 92(2):266-279. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.11.001
13. Doehner W, von Haehling S, Anker SD (2015) Protective overweight in cardiovascular disease: moving from 'paradox' to 'paradigm' *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2729-2732. doi: 10.1093/eurheartj/ehv414
14. Pozzo J, Fournier P, Lairez O, Vervueren PL, Delmas C, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J (2015) Obesity Paradox: origin and best way to assess severity in patients with systolic HF. *Obesity (Silver Spring)* 23: 2002–2008
15. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, Aban I, Love TE, Deedwania P, Anker SD, Ahmed A (2011) Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensitymatched study. *Eur J Heart Fail* 13: 200–206
16. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho (2015) The Heart Failure Overweight/Obesity Survival Paradox: The Missing Sex Link. *JACC Heart Fail* 3(11):917-926. doi: 10.1016/j.jchf.2015.06.009
17. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadou C, Tousoulis D (2016) From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev* 17(10):989-1000. doi: 10.1111/obr.12440
18. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR (2003) Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 91(7):891-894
19. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB (2011) Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited *J Card Fail* 17(5):374-380. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.01.009
20. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Guazzi M, Arena R (2013) Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc*. 88(3):251-258 doi: 10.1016/j.mayocp.2012.11.020
21. Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB (2015) Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 115(2):209-213 doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.023
22. Charnigo R, Guglin M (2017) Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, or impetus to rethink clinical practice? *Heart Fail Rev*. 22(1):13-23. doi: 10.1007/s10741-016-9577-0
23. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO (2009) Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 53(21):1925-1932 doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V et al ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with

the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 14(8):803-869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105

25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC et al (2013) ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 62(16):e147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019

26. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay J Jr (2002) The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 20;39(4):578-584

27. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Nakagawa S, Momiyama Y, Naito K, Fukuda K (2015) Impact of body mass index on in-hospital complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention in a Japanese real-world multicenter registry. *PLoS One.* 10(4):e0124399. doi: 10.1371/journal.pone.0124399

28. Bundhun PK, Li N, Chen MH (2015) Does an Obesity Paradox Really Exist After Cardiovascular Intervention?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies *Medicine (Baltimore)* 94(44):e1910. doi: 10.1097/MD.0000000000001910

29. Dhoot J, Tariq S, Erande A, Amin A, Patel P, Malik S (2013) Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States. *Am J Cardiol* 111(8):1104-1110 doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.033

30. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gąsior M, Gierlotka M, Wasilewski J, Myrda K, Lekston A, Poloński L, Rozentryt P (2014) The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 29(11):801-812. doi: 10.1007/s10654-014-9961-9

31. Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, Cao K, Yin P (2016) Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond).* 40(2):220-228. doi: 10.1038/ijo.2015.176

32. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F (2006) Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368(9536):666-678

33. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 120(10): 863-870

34. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA, Romero-Corral A, Artham SM, Milani RV (2012) Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol* 60(15):1374-1380. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.037

35. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV (2014) The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis.*56(4):401-408. doi: 10.1016/j.pcad.2013.08.003
36. Tan XF, Shi JX, Chen AM (2016) Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. *BMC Cardiovasc Disord* 16:125. doi: 10.1186/s12872-016-0310-7
37. Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, Kalman JM (2016) The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 37(20):1565-1572 doi: 10.1093/eurheartj/ehv486
38. Cambeiro G, Cristina M, Mañero R, Moisés, Roubin R, Assi A, Emad, Sergio, Juanatey G, Ramón J.J (2015) Review Of Obesity And Atrial Fibrillation: Exploring The Paradox. *Atr Fibrillation* 8(2):1259 doi: 10.4022/jafib.1259
39. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY (2017) Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. *Stroke.* 48(4):857-866 doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015984
40. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA (2010) Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 106(3):369-373 doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.036
41. Badheka AO, Rathod A, Bharadwaj A, Afonso L, Jacob S (2011) Obesity paradox in outcomes of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 108(3):474 doi: 10.1016/j.amjcard.2011.05.002
42. González-Cambeiro MC, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubín S, Rodríguez-Mañero M, Otero-Raviña F, R González-Juanatey J, Gutiérrez-Fernández G, et al (2014) Exploring The Obesity Paradox In Atrial Fibrillation. AFBAR (Atrial Fibrillation Barbanza Area) Registry Results. *J Atr Fibrillation.* 6(5):991. doi: 10.4022/jafib.991
43. Wang J, Yang YM, Zhu J, Zhang H, Shao XH (2014) Obesity paradox in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Int J Cardiol.* 176(3):1356-1358 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.264
44. Wang J, Yang YM, Zhu J, Zhang H, Shao XH, Tian L, Huang B, Yu LT, Gao X, Wang M (2014) Overweight is associated with improved survival and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 103(7):533-542 doi: 10.1007/s00392-014-0681-7
45. Bundhun PK, Li N, Chen MH (2015) Does an Obesity Paradox Really Exist After Cardiovascular Intervention?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 94(44):e1910. doi: 10.1097/MD.0000000000001910
46. Takagi H, Umemoto T (2016) Overweight, but not obesity, paradox on mortality following coronary artery bypass grafting. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. *J Cardiol* 68(3):215-21. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.015
47. Mariscalco G, Wozniak MJ, Dawson AG, Serraino GF, Porter R, Nath M, Klersy C, Kumar T, Murphy GJ (2017) Body Mass Index and Mortality Among Adults Undergoing Cardiac Surgery: A

- Nationwide Study With a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 135(9):850-863 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022840
48. Takagi H, Umemoto T (2017) "Obesity paradox" in transcatheter aortic valve implantation. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 58(1):113-120 doi: 10.23736/S0021-9509.16.09233-8
49. Lechi A (2017) The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension* 22(1):43-48. doi: 10.1007/s40519-016-0330-4
50. Olsen TS, Dehlendorff C, Petersen HG, Andersen KK (2008) Body mass index and poststroke mortality. *Neuroepidemiology* 30(2):93-100. doi: 10.1159/000118945
51. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H (2017) Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 12(3):e0171334. doi: 10.1371/journal.pone.0171334
52. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, Amin AN (2017) The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009
53. Kim H, Kim J, Seo C, Lee M, Cha MU, Jung SY, Jhee JH, et al (2017) Body mass index is inversely associated with mortality in patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *Kidney Res Clin Pract* 36(1):39-47. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.1.39
54. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK (1999) Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55(4): 1560-1567. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00389>
55. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM (2004) Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 80(2):324-332
56. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group (2009) Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 53(15):1265-1272. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.040
57. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL, De Nicola L, Minutolo R, Ricardo AC, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K (2015). *Cardiorenal Med* 6(1):37-49. doi: 10.1159/000437277
58. Lin TY, Peng CH, Hung SC, Tarng DC(2017) Body composition is associated with clinical outcomes in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int pii: S0085-2538(17)30663-4*. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.025
59. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL (2017) Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled Analysis of 22 Clinical Trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26(1):21-29. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1336
60. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG (2016) The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep* 18(9):56. doi: 10.1007/s11912-016-0539-4

61. Ebadi M, Martin L, Ghosh S, Field CJ, Lehner R, Baracos VE, Mazurak VC (2017) Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer* 117(1):148-155. doi: 10.1038/bjc.2017.149
62. Mizuno R, Miyajima A, Hibi T, Masuda A, Shinojima T, Kikuchi E, Jinzaki M, Oya M (2017) Impact of baseline visceral fat accumulation on prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with systemic therapy. *Med Oncol* 34(4):47. doi: 10.1007/s12032-017-0908-3
63. Kwon Y, Kim HJ, Park S, Park YG, Cho KH (2017) Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One*. 12(1):e0168247. doi: 10.1371/journal.pone.0168247
64. Liu XM, Liu YJ, Zhan J, He QQ (2015). Overweight, obesity and risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 30(1):35-45. doi: 10.1007/s10654-014-9973-5
65. Abi Khalil C, Sulaiman K, Singh R, Jayyousi A, Asaad N, AlHabib KF, Alsheikh-Ali A, et al (2017) BMI is inversely correlated to the risk of mortality in patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure: Findings from the Gulf aCute heArt failuRE (Gulf-CARE) registry. *Int J Cardiol* 241:262-269. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.119
66. Lee KS, Moser DK, Lennie TA, Pelter MM, Nesbitt T, Southard JA, Dracup K (2017) Obesity Paradox: Comparison of Heart Failure Patients With and Without Comorbid Diabetes. *Am J Crit Care* 26(2):140-148. doi: 10.4037/ajcc2017634
67. Badrick E, Sperrin M, Buchan IE, Renehan AG (2017) Obesity paradox and mortality in adults with and without incident type 2 diabetes: a matched population-level cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 5(1):e000369. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000369
68. Sperrin M, Candlish J, Badrick E, Renehan A, Buchan I (2016) Collider Bias Is Only a Partial Explanation for the Obesity Paradox. *Epidemiology* 27(4):525-530. doi: 10.1097/EDE.0000000000000493
69. Perna S, Peroni G, Faliva MA, Bartolo A, Naso M, Miccono A, Rondanelli M (2017) Sarcopenia and sarcopenic obesity in comparison: prevalence, metabolic profile, and key differences. A cross-sectional study in Italian hospitalized elderly. *Aging Clin Exp Res* 29(6): 1249-1258. doi: 10.1007/s40520-016-0701-8
70. Lisko I, Tiainen K, Raitanen J, Jylhävä J, Hurme M, Hervonen A, Jylhä M, Stenholm S.J (2017) Body Mass Index and Waist Circumference as Predictors of Disability in Nonagenarians: The Vitality 90+ Study. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72(11):1569-1574. doi: 10.1093/gerona/glx032
71. Yamazaki K, Suzuki E, Yorifuji T, Tsuda T, Ohta T, Ishikawa-Takata K, Doi H (2017) Is there an obesity paradox in the Japanese elderly population? A community-based cohort study of 13 280 men and women. *Geriatr Gerontol Int* 17(9):1257-1264. doi: 10.1111/ggi.12851
72. Bowman K, Delgado J, Henley WE, Masoli JA, Kos K, Brayne C, Thokala P, Lafortune L, Kuchel GA, Ble A, Melzer D (2016) Obesity in Older People With and Without Conditions

Associated With Weight Loss: Follow-up of 955,000 Primary Care Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72(2):203-209. doi: 10.1093/gerona/glw14773

73. Zhi G, Xin W, Ying W, Guohong X, Shuying L (2016) "Obesity Paradox" in Acute Respiratory Distress Syndrome: A systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 11(9):e0163677. doi: 10.1371/journal.pone.0163677

74. Utzolino S, Ditzel CM, Baier PK, Hopt UT, Kaffarnik MF (2014) The obesity paradox in surgical intensive care patients with peritonitis. *J Crit Care* 29(5):887.e1-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.026

75. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG (2016) The Critical Care Obesity Paradox and Implications for Nutrition Support. *Curr Gastroenterol Rep* 18(9):45. doi: 10.1007/s11894-016-0519-8

76. Pan J, Shaffer R, Sinno Z, Tyler M, Ghosh J (2017) The obesity paradox in ICU patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2017:3360-3364. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037576

77. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, Feinstein D, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group (2013) Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 17(2):R72. doi: 10.1186/cc12680

78. Ng PY, Eikermann M (2017) The obesity conundrum in sepsis. *BMC Anesthesiol* 17(1):147. doi: 10.1186/s12871-017-0434-z

79. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD (2012) The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3(1):1-4. doi: 10.1007/s13539-012-0059-5

80. Egom EE, Pharithi RB, Shiwani HA, Khan B, Kruzliak P, El-Hiani Y, Maher V (2017) Time to redefine body mass index categories in chronic diseases? Spotlight on obesity paradox. *Int J Food Sci Nutr* 24:1-11. doi: 10.1080/09637486.2017.1389859

81. Shaparin N, Widyn J, Nair S, Kho I, Geller D, Delphin E (2016) Does the obesity paradox apply to early postoperative complications after hip surgery? A retrospective chart review *J Clin Anesth* 32:84-91. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.12.037