

CORREZIONI DI FATTORI DI RISCHIO A CONFRONTO. QUANTO CONTA CURARE L'OBESITÀ?

G. F. Mureddu

UOC Cardiologia, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

Premessa: il peso dei fattori di rischio nell'incidenza di malattie cardiovascolari

Da circa 30 anni si assiste ad un progressivo declino della mortalità per malattia coronarica nei paesi occidentali, quantificabile in media intorno al 50% a partire dal 1970. Questo andamento è stato osservato negli Stati Uniti ed in Gran Bretagna ^{1,2} tra il 1968 ed il 2000, ma anche in altri paesi: 60% in Nuova Zelanda (Auckland) tra il 1974 ed il 1981 e 52% tra il 1982 ed il 1993, 60% in Scozia tra il 1975 ed il 1994. I più recenti dati statunitensi (2000-2009) confermano quest'andamento ³. In Italia, i dati del progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità mostrano un andamento simile nello stesso decennio (fig. 1) ⁴.

La spiegazione di tale decremento di mortalità rimane controversa. Due principali fattori vengono chiamati in causa per spiegare questa tendenza: il primo sta nell'incremento e nella diffusione delle terapie della fase acuta e del trattamento farmacologico in prevenzione secondaria, dall'utilizzo quindi della trombolisi alla diffusione dell'angioplastica primaria, all'uso dei farmaci cosiddetti "evidence-based" come l'aspirina, gli ACE-inibitori, le statine ed i beta-bloccanti. Il secondo nella riduzione dei principali fattori di rischio coronarici quali la colesterolemia e la pressione arteriosa, nell'abolizione dell'abitudine al fumo, ed in generale negli interventi sulle modifiche degli stili di vita su popolazione, ovvero in prevenzione primaria. Una più approfondita conoscenza delle cause che sottendono alla riduzione della mortalità per malattia coronarica e delle modalità a cui tale tendenza è legata (mortalità intra o extra-ospedaliera), dovuta ad interventi nella fase acuta, in prevenzione secondaria o a strategie di prevenzione su popolazione, appare d'importanza cruciale per individuare non solo le tendenze future, ma anche per indirizzare le risorse destinate alla prevenzione cardiovascolare ⁵.

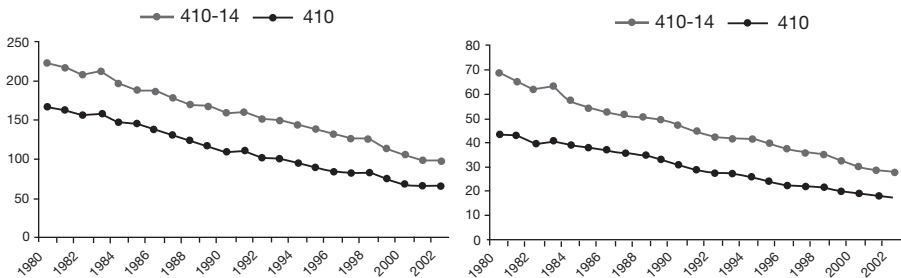
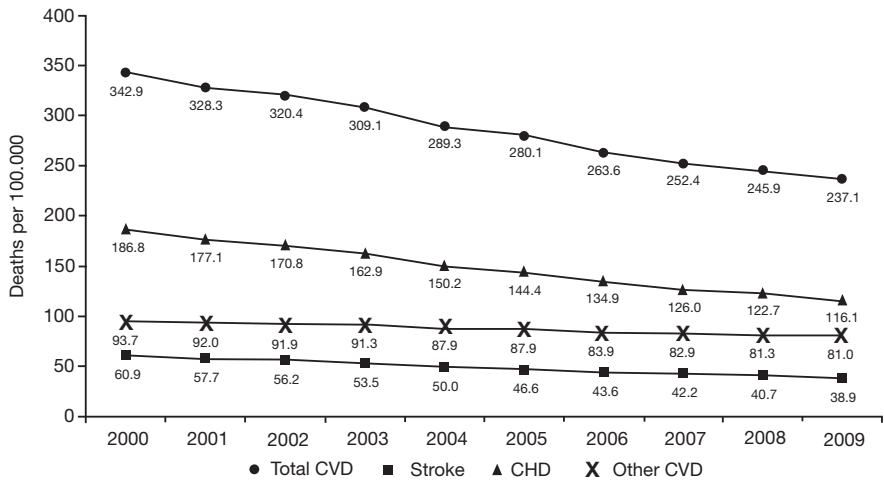


Fig. 1. Pannello superiore: tassi di mortalità per malattie cardiovascolari standardizzati per età negli Stati Uniti (USA) tra il 2000 ed il 2009 (da ref. n. 3). Pannello inferiore: mortalità per 100.000 per malattie ischemiche del cuore (codici ICD-9 410-14) e infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410), in uomini 35-74 anni (sinistra) e donne (destra) (dati standardizzati con la popolazione europea, da ref. n. 4).

I risultati a 10 anni di 37 popolazioni afferenti al progetto WHO-MONICA mostrano che, nelle popolazioni nelle quali la mortalità per cardiopatia ischemica è in riduzione, il contributo al trend favorevole è determinato per un terzo dalla riduzione dei casi fatali e per due terzi dalla riduzione degli eventi coronarici ^{6,7}.

Il Minnesota Heart Survey ha monitorato tra il 1985 ed il 1995 le morti per malattia coronarica (ICD-9) sia totali che intra ed extra-ospedaliera nelle twin-cities del Minnesota (Minneapolis e St Paul). Il declino della mortalità era stimato al 3-4% per anno fino al 1980; successivamente diveniva più rapido (5.5%/anno) tra il 1985 ed il 1997. Complessivamente, la riduzione di mortalità era del 70%, con un declino del 50% solo tra il 1985 ed i 1997. La diagnosi di Infarto Miocardico Acuto (IMA) si riduceva del 5% dal 1985 al 1990 e del 10% dal 1990 al 1995. La riduzione della mortalità era già presente e consistente a 28 giorni rispetto a quella a tre anni ⁸. La conclusione degli autori era che tra il 1985 ed il 1995 si erano registrati importanti cambiamenti nella terapia intra-ospedaliera dell'IMA, con un incremento sostanziale dell'u-

so di beta-bloccanti, ACE-inibitori, eparina ed aspirina. L'utilizzo di calcio-antagonisti e lidocaina subì una drastica riduzione, mentre le coronarografie diagnostiche aumentarono a 60% circa. Anche l'utilizzo della trombolisi aumentò sensibilmente dal 1985 al 1990. Tuttavia, la riduzione della mortalità coronarica (30-74 anni) nelle twin-cities era, a partire dal 1985, più marcata per la mortalità intra-ospedaliera che per quella extra-ospedaliera in entrambi i sessi. In generale, mentre la riduzione della mortalità intra-ospedaliera è molto verosimilmente legata alle strategie terapeutiche in fase acuta, la riduzione della mortalità extra-ospedaliera riflette il successo degli interventi su popolazione (prevenzione primaria e secondaria), quindi le strategie d'intervento sui fattori di rischio. Inoltre, a fronte di un relativo decremento dei casi di IMA incidente, non vi era una sostanziale riduzione dei casi di IMA ricorrente, dato questo che sembra essere confermato dai recenti dati italiani tratti dalle schede di dimissione ospedaliera del decennio 2001-2011⁵.

Tuttavia, quanta riduzione della mortalità è effettivamente attribuibile alle terapie medico-chirurgiche e quanto alla correzione dei fattori di rischio maggiori? Questa domanda ha avuto risposta proprio nel corso degli ultimi due decenni. Lo studio di Unal e coll.¹ ha separato l'efficacia della terapia da quella della riduzione dei FR per spiegare la riduzione della mortalità coronarica in Inghilterra e Galles dal 1981 al 2000. I trattamenti medico-chirurgici spiegavano (best-estimate) la prevenzione di 25.805 morti ovvero il 42% della riduzione totale per malattia coronarica. Sostanziali contributi erano forniti dagli specifici trattamenti dello scompenso cardiaco (12.6%), dell'infarto miocardico in fase acuta (7.7%), dell'angina (7%) e dell'ipertensione (3%). Quando venivano cumulati tutti gli interventi in prevenzione secondaria, il loro impatto sulla riduzione della mortalità coronarica era stimato intorno all'11%. Le modifiche nei maggiori fattori di rischio in prevenzione primaria, invece, producevano una riduzione stimata di 35.944 morti (range: 23.123-62.195), che rendeva ragione di circa il 58% della riduzione della mortalità totale. Il contributo maggiore era dato dal fumo di sigaretta (48.1%), seguito dalla riduzione della colesterolemia (9.6%) e dalla pressione arteriosa (9.5%). Trends negativi erano invece registrati per l'attività fisica, l'obesità ed il diabete. Complessivamente, la riduzione media del 50% di mortalità osservata in Inghilterra e Galles tra il 1981 ed il 2000 era ascrivibile per un 40% alle moderne terapie farmacologiche e per il 60% circa alla correzione dei fattori di rischio maggiori.

In Italia il fenomeno non appare diverso. Anche nel nostro Paese si è assistito ad un decremento delle malattie cardiovascolari a partire dai primi anni '80. Nello studio di Palmieri e coll. è stato esaminato il peso relativo della riduzione dei fattori di rischio rispetto agli interventi della fase acuta nella spiegazione della riduzione dei tassi di mortalità tra il 1980 e il 2000. Le fonti dei dati includevano risultati di trials, meta-analisi, statistiche ufficiali, studi longitudinali e surveys nazionali. La differenza tra le morti per cardiopatia ischemica attese nel 2000 era divisa tra effetto dei trattamenti e riduzione dei fattori di rischio⁹. Approssimativamente 23.660 (55%) meno morti per cardiopatia ischemica erano attribuibili alle modifiche dei fattori di rischio (range: 20.260-28.455) (tab. I). In particolare, le riduzioni della pressione arteriosa sistolica (-5.3 mmHg), del colesterolo totale (-0.35 mmol/L) e della prevalenza del fumo (-4.0%) hanno impedito o ritardato, rispettivamente, 10.715 (25%),

Tabella I - Associazione tra le modifiche dei fattori di rischio e morti per malattia coronarica prevenuti o posticipati su popolazione in Italia (1980-2000). (Da: Palmieri L e coll., ref. 9, modificata).

	Livello assoluti dei FR		Modifica dei FR		Morti prevenute o posticipate		
	1980	2000	Modifica assoluta	Modifica relativa	% della riduzione totale	Min.%	Max%
Fumo (prevalenza)	31.7%	27.8%	-3.9%	-12.5	3.7	2.8	5.2
Pressione sistolica	136.5mmHg	131.8mmHg	-5.3mmHg	-3.4	25.0	22.6	28.1
Colesterolo tot.	5.62mmol/l	5.2mmol/l	-0.35mmol/l	-6.2	23.4	20.8	31.1
Inattività fisica	30.1%	20.0%	-10.1%	-32.7	5.8	3.3	7.5
Indice di Massa Corporea	26.2 Kg/m ²	26.5 Kg/m ²	0.22 Kg/m ²	0.8	-0.6	-0.3	-0.9
Diabete (prevalenza)	6.1%	6.2%	0.22	2.5	-2.2	-0.7	-4.8
Tutti i FR					55.1	48.6	66.3

10.045 (23%) e 1.600 (4%) decessi per cause cardiovascolari. La riduzione, seppur contenuta (-10%), dello stile di vita sedentario ha impedito o posticipato 2.490 morti. Al contrario, l'aumento dello 0.1% in prevalenza del diabete ha provocato circa 945 decessi aggiuntivi, mentre l'aumento, per quanto contenuto, dell'obesità (incremento dell'indice di massa corporea) si stima abbia provocato circa 245 decessi aggiuntivi (tab. I).

Quanto conta curare l'obesità?

L'obesità quindi, sembra essere uno dei fattori di rischio che "frenano" il declino nella mortalità delle malattie cardiovascolari. Così almeno è descritto in uno studio britannico costruito per stimare il contributo dei diversi fattori di rischio sulla tendenza alla riduzione dell'infarto miocardico in 20 anni di follow-up¹⁰. Lo studio ha esaminato uomini e donne adulti provenienti da una coorte dello studio Whitehall-II che ha reclutato, tra il 1985 ed il 1988, 10.308 uomini e donne d'età compresa tra 35 e 55 anni provenienti da 20 reparti di servizio civile di Londra. I partecipanti erano sottoposti ad esami clinici e questionari sulla salute e gli stili di vita al basale (1985-1988), e in tre distinte visite di follow-up (1991-1993; 1997-1999 e 2002-04), quindi erano segnalati al registro centrale del Servizio Sanitario Nazionale, che forniva informazioni sulla data e la causa di morte¹¹. Dei 10.308 partecipanti reclutati, 9.453 venivano inclusi nello studio (6.379 uomini e 3.074 donne). Nel corso del follow-up di 20 anni, gli uomini hanno registrato una riduzione media dell'incidenza di un primo infarto miocardico acuto del 73% (IC 95%: 42-87%) e le donne dell'82% (IC 95%: 25-97%). Non c'è stata evidenza di un'interazione di sesso specifica (p <0.7). I trends in riduzione di quattro fattori di rischio hanno contribuito a spiegare un declino del 74% del rischio d'infarto tra tutti i partecipanti (tab. II).

Tabella II - Riduzione del rischio di un primo infarto miocardico annuo tra tutti i partecipanti e le percentuali di riduzione spiegate dai trends temporali dei fattori di rischio. (Da: Hardoon SL e coll., ref. 10, modificata).

Modello	FR aggiustati in aggiunta ad età e sesso	Riduzione del rischio per anno, % (IC 95%)	P<	% della riduzione del rischio osservata, spiegata dai FR (IC 95%)
A	Nessun aggiust.	6.51 (3.22-9.68)	<0.001	
<i>Effetto dell'aggiustamento per singolo fattore di rischio</i>				
B	Fumo (fumatore attuale/ex/mai)	6.13 (2-82-9.33)	<0.001	5.9 (2.3-13.6)
C	Attività fisica (bassa/media/elevata)	6.51 (3.20-9.70)	<0.001	0.1 (4.5-5.3)
D	Alcool, unità/sett. (nessuna/nei limiti/oltre i limiti/assunzione massiccia)	6.44 (3.13-9.65)	<0.001	1.0 (6.-8.3)
E	Consumo di pane abituale (bianco)	6.55 (3.26-9.72)	<0.001	0.6 (3.3-0.3)
F	Consumo abituale di frutta e verdura	6.07 (2.72-9.31)	<0.001	6.8 (1.1-19.9)
G	BMI (kg/m ²)	7.18 (3.94-10.32)	<0.001	10.8 (23.2-4.6)
H	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	5.70 (2.41-9.31)	0.001	12.8 (7.4-24.4)
I	Colesterolo HDL (mmol/l)	5.45 (2-13-8.67)	0.001	16.6 (9.9-32.3)
J	Colesterolo non-HDL (mmol/l)	4.32 (0.79-7.72)	0.02	34.4 (20.4-75.7)
<i>Effetto dell'aggiustamento della combinazione di diversi FR</i>				
K	Fumo, Colesterolo non-HDL, Colesterolo HDL, Pressione art. sistolica	3.05 (0.64-6.36)	0.09	54.4 (34.4-105)
L	Fumo, Colesterolo non-HDL, Colesterolo HDL, Pressione art. sistolica, consumo abituale di frutta e verdura	2.92 (0.15-6.91)	0.1	47.9 (26.6-95.5)
M	Fumo, Colesterolo non-HDL, Colesterolo HDL, Pressione art. sistolica, consumo abituale di frutta e verdura, BMI	3.44 (0.15-6.91)	0.06	55.9 (34.3-112)

I contributi percentuali dei singoli fattori di rischio cardiovascolare a tale declino erano in ordine di importanza: la riduzione del colesterolo non-HDL del 34% (IC 95%: 20-76%), l'aumento del colesterolo HDL del 17% (IC 95%: 10-32%), la riduzione della pressione arteriosa sistolica del 13% (IC 95%: 7-24%) e la riduzione del fumo di sigaretta del 6% (IC 95%: 2-14%) rispettivamente.

Questi 4 fattori di rischio insieme hanno spiegato il 54% della riduzione del rischio di un primo infarto miocardico. Il contributo di un maggior consumo di frutta e verdura non ha raggiunto la significatività statistica, come pure l'andamento dell'attività fisica, del consumo di alcool e del consumo di pane

non mostravano un impatto significativo. Era piuttosto l'aumento dell'Indice di Massa Corporea (IMC) ad avere un impatto negativo, spiegando da solo l'11% in meno della riduzione del rischio d'infarto miocardico acuto (IC 95%: -23 a -5%). La percentuale di riduzione del rischio spiegata dai fattori di rischio combinati si riduceva dal 56% al 48% dopo aggiustamento per il trend negativo dovuto all'IMC. Questo suggerisce che il declino dell'incidenza di un primo infarto potrebbe essere maggiore dell'8%, in assenza dell'effetto negativo dato dell'aumento dell'obesità.

Il peso dell'obesità sulla riduzione dei fattori di rischio sulla mortalità cardiovascolare: le linee guida

Come sottolineato dalle linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) sulla prevenzione cardiovascolare¹², in molti Paesi una riduzione dei principali fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione ed il fumo, ha condotto ad una tendenza verso la riduzione dell'incidenza di morti per malattie cardiovascolari. Le eccezioni a questa tendenza sono proprio l'obesità e il diabete, che hanno mostrato una tendenza all'aumento mentre gli altri fattori di rischio sono diminuiti.

L'obesità è diventata di fatto un'epidemia mondiale sia nei bambini che negli adulti¹³. Lo scenario è talmente preoccupante che se l'aumento dell'incidenza di obesità negli Stati Uniti continuasse incontrollato fino al 2020, secondo alcuni autori, l'obesità annullerebbe gli effetti positivi ottenuti con la riduzione del fumo di sigaretta¹⁴. Se si guarda ai dati sulla popolazione adulta (> 20 anni) del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal decennio 1999-2000 fino al decennio 2000-2010, dei 7 fattori di rischio (fumo, indice di massa corporea, dieta, colesterolemia totale, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, attività fisica) per i quali l'American Heart Association ha fissato livelli ideali da raggiungere per il 2020 (Ideal Cardiovascular Health), si può osservare come proprio i trends nella prevalenza dell'obesità e dell'attività fisica sono quelli più lontani dagli obiettivi teorici (fig. 2)⁴.

Uno studio europeo, che ha coinvolto quasi 360.000 soggetti provenienti da nove Paesi, ha dimostrato che l'obesità e l'adiposità addominale sono entrambe associate ad un aumentato rischio di morte¹⁵. Nello studio INTERHEART, il ben noto e vasto studio caso-controllo condotto su quasi 30.000 individui di 52 Paesi diversi costruito con il fine di spiegare i determinanti di un primo IMA, il rapporto tra circonferenza della vita e dei fianchi (waist to hip ratio) era associato ad infarto miocardico più dell'indice di massa corporea sia negli uomini che nelle donne¹⁶.

Il componente principale del grasso addominale legato al rischio cardiovascolare è il tessuto adiposo viscerale, un vero e proprio organo endocrino metabolicamente attivo in grado di sintetizzare e rilasciare nel sangue un'importante varietà di peptidi e composti non peptidici che possono giocare un ruolo nell'omeostasi cardiovascolare¹⁷. Questi processi hanno un impatto sullo sviluppo dei fattori di rischio cardiovascolare e quindi, sul rischio stesso, mentre gli effetti meccanici dell'obesità influiscono sulle cause non cardiovascolari di morbilità e mortalità. L'obesità viscerale ha un ruolo determinante e centrale rispetto agli altri fattori di rischio e allo sviluppo di aterogenesi in maniera diretta ed indiretta (tab. III)¹⁸. È interessante notare, rilevano ancora

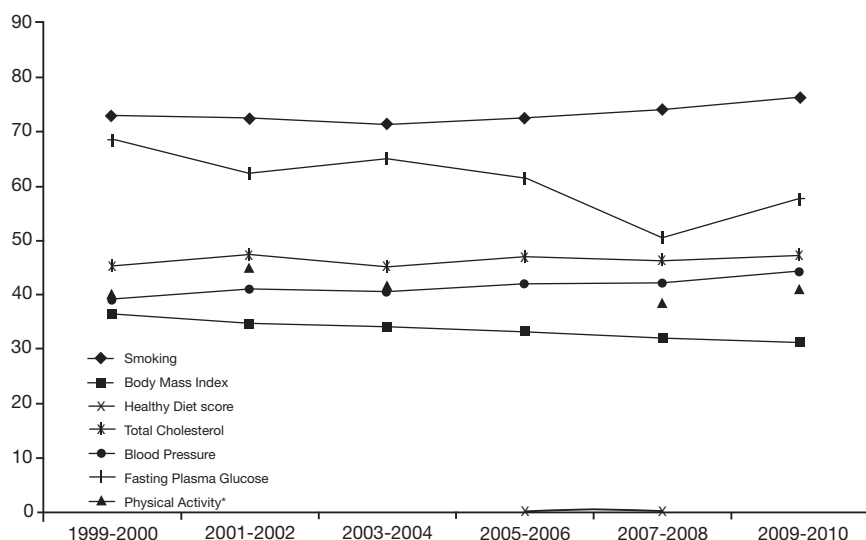


Fig. 2. Trends standardizzati per l'età nella prevalenza del raggiungimento dei criteri per l'Ideal Cardiovascular Health, per ognuno dei 7 parametri di salute cardiovascolare fissati come obiettivi per il 2020 goal dall'American Heart Association. (Adulti d'età ≥ 20 anni, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 1999-2000 al 2009-2010) (mod. da ref. n. 3).

le linee guida ESC, come nelle analisi multivariate gli effetti dell'associazione tra i livelli dei lipidi sierici ed il rischio cardiovascolare siano molto differenti rispetto a quelli del peso corporeo ed il rischio. L'aumento dei livelli sierici del colesterolo totale o la riduzione dei livelli sierici dell'HDL colesterolo rimangono associati in maniera indipendente con il rischio anche dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio maggiori, mentre l'associazione tra il peso corporeo ed il rischio tende a perdere di significatività. Questo però non andrebbe interpretato come una minor importanza dell'obesità; piuttosto, il suo ruolo dovrebbe essere considerato critico proprio perché in grado di esercitare i suoi effetti sul rischio cardiovascolare attraverso diverse interazioni con molti altri fattori di rischio.

Il paradosso dell'obesità nella cardiopatia ischemica

Tuttavia, anche se a livello di popolazione, l'obesità è associata con un aumento del rischio di cardiopatia ischemica e di mortalità e la mortalità per tutte le cause è più bassa con un IMC tra 20 e 25 kg/m^2 ¹⁹⁻²¹, un'ulteriore riduzione di peso non viene considerata protettiva rispetto allo sviluppo di malattie cardiovascolari, e nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica nota, l'evidenza è contraddittoria. Le revisioni sistematiche di studi su pazienti con malattia coronarica o sottoposti ad angioplastica coronarica hanno suggerito l'esistenza di un "obesity paradox" o di una "reverse epidemiology", dove la presenza dell'obesità sembra avere significato prognostico protettivo ^{22,23}. La controversia rimane aperta tra coloro che ne ammettono l'esistenza e coloro che la negano, i primi sulla base appunto delle revisioni sistematiche su gran-

Tabella III - Anomalie che configurano lo stato aterotrombotico e pro-infiammatorio in soggetti con obesità viscerale (Da: Despres JP e coll., ref. n. 18, modificata).

Insieme (cluster) di complicazioni che aumentano il rischio di malattia coronarica nei pazienti affetti.

- Insulino-resistenza.
- Iperinsulinemia.
- Intolleranza glucidica.
- Diabete mellito tipo 2.
- Ipertrigliceridemia.
- Ipo-alfalipoproteinemia.
- Aumento della concentrazione di Apolipoproteina B.
- Lipoproteine piccole e dense LDL ed HDL.
- Iperlipidemia postprandiale.
- Iperensione arteriosa.
- Alterata fibrinolisi ed aumento della suscettibilità alle trombosi (aumento dei livelli di attivatore dell'inibitore del plasminogeno-1 (PAI-1).
- Infiammazione cronica di basso grado (Low chronic inflammation state) (Aumento dell'interleukina 6, della proteina C reattiva, ecc.).
- Disfunzione endoteliale.

di coorti di pazienti con malattie croniche infiammatorie e/o cardiovascolari²⁴, i secondi sulla base di considerazioni fisiopatologiche che spiegano e “smontano” l’epidemiologia inversa del paradosso²⁵. In ogni caso non si pone in discussione che l’esistenza o meno di un paradosso dell’obesità o il semplice dibattito intorno ad esso possa esimere i medici dal gestire adeguatamente il problema dell’obesità, indirizzando i pazienti verso stili di vita corretti che includono l’esercizio fisico regolare, la dieta e la perdita di peso, soprattutto in prevenzione secondaria. I pazienti con malattia cardiovascolare, infatti, potrebbero perdere un’importante opportunità per prevenire le recidive di eventi ischemici e complicanze. Sebbene non esistano studi prospettici che dimostrino in maniera inequivocabile che la perdita di peso intenzionale aumenti la sopravvivenza, rimane altrettanto forte l’evidenza che gli individui obesi o in sovrappeso che dimagriscono, riducono il loro rischio di sviluppare diabete e malattie cardiovascolari¹¹.

Conclusioni

È difficile identificare il ruolo dell’obesità sullo sviluppo di eventi cardiovascolari in maniera completamente indipendente dagli altri fattori di rischio maggiori, proprio perché ad essi è fortemente legato e ne condiziona lo sviluppo e la risposta ai trattamenti. È chiaro, tuttavia, che sovrappeso ed obesità sono condizioni difficili da affrontare in termini di prevenzione primaria (adottare stili di vita sani) ed ancor più in termini terapeutici. La mancata risposta ad un’efficace terapia del sovrappeso e dell’obesità si traduce in un rallentamento della tendenza favorevole della riduzione degli eventi cardiovascolari fin qui osservata nei paesi occidentali o addirittura in un’inversione del declino dell’incidenza dell’infarto miocardico acuto. È improbabile, inoltre, che i sistemi di assistenza sanitaria trovino le risorse necessarie a compensare la

crescente prevalenza di sovrappeso e obesità in termini di terapie farmacologiche sostanzialmente rivolte al controllo di altri fattori di rischio associati all'obesità. L'aumento epidemico dell'obesità si pone quindi come problema centrale rispetto agli altri fattori di rischio noti e rivendica il bisogno di un'urgenza attenzione in tutto il mondo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Unal B, Critchley JA, Capewell S.* Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109:1101-07
- 2) *Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, Hogelin G, Marler J, McGovern P, Morosco G, Mosca L, Pearson T, Stamler J, Stryer D, Thom T.* Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States. Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000; 102:3137-47
- 3) *Go AS, MD; Mozaffarian D, Roger VL, e coll.* Heart Disease and Stroke Statistics 2013 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:e6-e245
- 4) www.cuore.iss.it
- 5) *Greco C, Rosato S, D'Errigo P, Mureddu GF, Lacorte E, Seccareccia F.* Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011. *Int J Cardiol* 2014, submitted
- 6) *Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U, for the WHO MONICA Project.* Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355:688-700
- 7) *Keil U, Kuulasmaa K, for the WHO MONICA Project.* WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol* 1989; 18(suppl 1):S46-S55
- 8) *McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, et al.* Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001; 104:19-24
- 9) *Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S.* Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100:684-692
- 10) *Hardoon SL, Morris RW, Whincup PH, Shipley MJ, Britton AR, Masset G, Stringhini, Sabia S, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Brunner EJ.* Rising adiposity curbing decline in the incidence of myocardial infarction: 20-year follow-up of British men and women in the Whitehall II cohort. *Eur Heart J* 2011 doi:10.1093/eurheartj/ehrl42
- 11) *Marmot M, Brunner E.* Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005; 34:251-256
- 12) *Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; May 3 [Epub ahead of print]
- 13) *Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH.* Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an

- update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898-918
- 14) *Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB*. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009; 361:2252-60
 - 15) *Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E*. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105-20
 - 16) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wang P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS*. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640-49
 - 17) *Haslam DW, James WP*. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197-1209
 - 18) *Depres JP, Lemieux I, Prud'homme D*. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322:716-20
 - 19) *Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R*. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-96
 - 20) *Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ*. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363:2211-19
 - 21) *Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD*. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364:719-729
 - 22) *Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO*. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1925-32
 - 23) *Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP*. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31:222-226
 - 24) *Hainer V, Aldhoon-Hainerov I*. Obesity Paradox Does Exist. *Diabetes Care* 2013; 36:S276-S281
 - 25) *Standl E, Erbach M, Schnell O*. Defending the Con Side: Obesity Paradox Does Not Exist. *Diabetes Care* 2013; 36:S282-S286