

IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO

Il potenziale preventivo della riduzione dell'indice di massa corporea per ridurre il rischio cardiovascolare: il Progetto CUORE

Salvatore Panico¹, Luigi Palmieri², Chiara Donfrancesco², Diego Vanuzzo³, Paolo Chiodini⁴, Giancarlo Cesana⁵, Marco M. Ferrario⁶, Amalia Mattiello¹, Lorenza Pilotto³, Roberto Segà⁵, Simona Giampaoli², a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE (vedi Appendice)

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, ²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, ³Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Udine, ⁴Dipartimento di Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Seconda Università degli Studi, Napoli, ⁵Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI), ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 435-475)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricerca condotta nell'ambito del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute e coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Panico

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi "Federico II"
Via Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail: spanico@unina.it

Introduzione

La crescita rapida della prevalenza di obesità nella nostra società ha prodotto un rilevante aumento del carico sociale di malattia, suggerendo ad agenzie nazionali ed internazionali di guardare il fenomeno con grande attenzione¹⁻⁵. I costi attuali in termini di eccesso di mortalità, anni di disabilità e spese individuali e collettive, fanno dell'obesità un prioritario problema di sanità pubblica. In particolare il problema appare evidente nelle popolazioni dell'area mediterranea, soprattutto nelle donne, dove l'indice di massa corporea (IMC) e la prevalenza di individui in sovrappeso ed obesi sono aumentati in misura tale da costituire un'emergenza epidemiologica⁶⁻¹⁰.

Si può ipotizzare che proprio questo fenomeno minacci quello che è noto come vantaggio mediterraneo nei confronti dell'insorgenza della cardiopatia ischemica e delle malattie croniche in generale¹¹⁻¹³. In effetti l'epidemia legata all'obesità e al sovrappeso va di pari passo con una minore riduzione delle malattie cardiovascolari nelle popolazioni mediterranee rispetto alle altre popolazioni europee¹⁴: più del 42% della popolazione italiana è in sovrappeso e circa il 20% è obesa⁹.

È noto che i fattori di rischio cardiovascolari maggiori (pressione arteriosa, lipidi ematici e glicemia) sono influenzati dall'eccesso di massa corporea¹⁵; la perdita di peso migliora i livelli di questi fattori di rischio¹⁶⁻²¹. C'è grande interesse nel definire la dimensione di questo effetto per meglio definire le priorità di intervento delle strategie preventive. L'uso degli strumenti per l'identificazio-

ne del rischio cardiovascolare (carte e punteggio) è di fatto basato su fattori che includono l'effetto del sovrappeso e dell'obesità. L'assenza dell'IMC nell'algoritmo di rischio di questi strumenti può, in molti casi, ridurre l'attenzione clinica sulla questione sovrappeso e obesità; conoscere dunque il potenziale effetto dell'IMC sui classici fattori di rischio inclusi nelle carte e nei punteggi è destinato a promuovere interesse ed attenzione opportuni sia a livello dei professionisti sia a quello dei cittadini.

Questo articolo sintetizza i risultati di un'analisi che valuta l'influenza del sovrappeso e dell'obesità sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori attraverso i livelli dei classici fattori di rischio nella popolazione italiana; lo studio è uno dei prodotti del Progetto CUORE, indagine prospettica decennale effettuata su 20 647 uomini e donne. La sintesi è tratta da un articolo pubblicato dal Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE su una rivista internazionale²².

Materiali e metodi

Il Progetto CUORE ha messo in *pool* dati standardizzati provenienti da campioni casuali di popolazioni al Nord, al Centro e al Sud d'Italia seguite longitudinalmente con durata media del follow-up di 10 anni ed identificazione e validazione del primo evento cardiovascolare (coronarico o cerebrovascolare) fatale e non fatale. Queste coorti, le misurazioni effettuate e le procedure per la raccolta delle informazioni al follow-up sono state ampiamente de-

scritte in precedenti pubblicazioni²³⁻²⁶ e nel sito web www.cuore.iss.it.

Analisi statistica

Una parte dell'aumentato rischio cardiovascolare conferito dall'eccesso di peso corporeo è spiegato dalla relazione del peso corporeo con la pressione arteriosa, la glicemia e il diabete, la colesterolemia totale e HDL. I modelli di regressione lineare multipla hanno valutato queste relazioni. I modelli di Cox sono stati identificati per uomini e donne separatamente per le varie categorie di malattie studiate (eventi cardiovascolari, coronarici e cerebrovascolari). La riduzione del rischio è stata stimata osservando la riduzione della pressione sistolica, del colesterolo totale, del diabete, e l'aumento della colesterolemia HDL, a seconda della riduzione di IMC di 1, 2 o 3 unità. Le analisi sono state condotte utilizzando il software SAS versione 8.1.

Risultati

La media del IMC per tutti i partecipanti (27.0 kg/m²) conferma l'elevata prevalenza di sovrappeso/obesità in queste coorti di popolazione italiana (Tabella 1). I dati della pressione arteriosa sono coerenti con quelli dell'IMC. Nella Tabella 2 sono riportati i chilogrammi di peso da perdere in relazione alla propria altezza per ridurre l'IMC di 1, 2 o 3 unità. Per esempio, una persona di 50 anni (sovrappeso/obesa) alta 1.50 m dovrebbe perdere 6.8 kg per ridurre l'IMC di 3 unità; la stessa persona alta 1.80 m dovrebbe

Tabella 2. Chilogrammi di peso da perdere per ridurre l'indice di massa corporea in relazione alla propria altezza.

Altezza (m)	1 unità (kg)	2 unità (kg)	3 unità (kg)
1.5	2.3	4.5	6.8
1.6	2.6	5.1	7.7
1.7	2.9	5.8	8.7
1.8	3.2	6.5	9.7
1.9	3.6	7.2	10.8

perdere 9.7 kg. Nelle Tabelle 3 e 4 sono riportate le potenziali riduzioni di rischio per cardiopatia ischemica, ictus e rischio complessivo per malattie cardiovascolari.

Commenti finali

I dati di questo studio forniscono informazioni scientifiche di interesse in relazione ai quesiti posti dalle agenzie nazionali ed internazionali di sanità pubblica: siamo in grado di stimare il potenziale preventivo della modifica di IMC nella popolazione italiana. Le osservazioni riportate contribuiscono anche a far comprendere che i cambiamenti di IMC fattibili attraverso specifici interventi, individuali o di comunità, producono benefici misurabili e rilevanti. Esse vanno inoltre ad integrare quanto già noto del potenziale preventivo sui cambiamenti del profilo di rischio nella popolazione italiana^{24,25}.

Tabella 1. Statistiche descrittive alla linea base. Uomini e donne, 35-69 anni di età senza precedente evento cardiovascolare alla linea base. Coorti di popolazione italiana esaminate tra il 1984 ed il 1993 (Progetto CUORE).

Variabili	Uomini (n=7520)		Donne (n=13 127)		Uomini e donne (n=20 647)	
	N.	Media ± DS	N.	Media ± DS	N.	Media ± DS
IMC (kg/m ²)	7440	26.7 ± 3.7	13 024	27.2 ± 4.8	20 464	27.0 ± 4.5
Età (anni)	7520	50.6 ± 9.1	13 127	50.3 ± 8.5	20 647	50.4 ± 8.7
PAS (mmHg)	7474	138.7 ± 20.5	13 089	135.9 ± 22.0	20 563	136.9 ± 21.5
PAD (mmHg)	7473	86.9 ± 11.1	13 088	83.4 ± 11.1	20 561	84.7 ± 11.3
Colesterolemia totale (mg/dl)	7464	225.4 ± 44.4	13 041	229.0 ± 44.6	20 505	227.7 ± 44.6
Colesterolemia HDL (mg/dl)	7456	50.4 ± 14.0	13 010	60.0 ± 15.4	20 466	56.5 ± 15.6
Colesterolemia totale/HDL	7449	4.8 ± 1.6	13 001	4.1 ± 1.3	20 450	4.3 ± 1.5
Glicemia (mg/dl)	6073	98.0 ± 25.0	6673	92.6 ± 22.7	12 746	95.2 ± 24.0
Sigarette/die (solo fumatori)	2990	17.3 ± 10.7	3380	12.5 ± 8.5	6370	14.7 ± 9.9
Follow-up (anni)	7520	11.1 ± 4.8	13 127	9.9 ± 4.5	20 647	10.3 ± 4.7
Diabete (n, %)	428 (5.9)		490 (3.8)		918 (4.6)	
Trattamento antipertensivo (n, %)	701 (9.4)		1894 (14.5)		2595 (12.7)	
Fumo di sigaretta (n, %)						
Mai	1903 (25.5)		8002 (61.4)		9905 (48.3)	
In passato	2572 (34.5)		1654 (12.7)		4226 (20.6)	
Attualmente	2990 (40.1)		3380 (25.9)		6370 (31.1)	
Classi di IMC (kg/m ²) (n, %)						
<18.5	43 (0.6)		115 (0.9)		158 (0.8)	
18.5-24.9	2374 (31.9)		4556 (35.0)		6930 (33.9)	
25-29.9	3760 (50.5)		5009 (38.5)		8769 (42.9)	
≥30	1263 (17.0)		3344 (25.7)		4607 (22.5)	
Eventi (n)						
Cardiovascolari	643		328		971	
Coronarici	472		187		659	
Cerebrovascolari	201		154		355	

IMC = indice di massa corporea; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

Tabella 3. Uomini, 35-69 anni di età, stima della percentuale di riduzione in 10 anni del rischio cardiovascolare (CV), coronarico (EC) e cerebrovascolare (ACV) dovuta alla riduzione dell'indice di massa corporea (IMC) ed all'effetto di questo sui maggiori fattori di rischio. Coorti di popolazione italiana esaminate tra il 1984 ed il 1993 (Progetto CUORE).

Fattori di rischio	Relazione dell'IMC con i fattori di rischio (IMC modelli di regressione)		Relazione dei fattori di rischio con l'incidenza CV a 10 anni (modelli multivariati di Cox)	Riduzione % ⁵ del rischio CV dovuta alla diminuzione dell'IMC di		
	Coeff.	p	Coeff.*	1 unità	2 unità	3 unità
<i>EC e ACV</i>						
PAS ^a (mmHg)	0.898	<0.001	0.013	1.2	2.3	3.5
CT ^b (mg/dl)	1.623	<0.001	0.006	1.0	2.0	2.9
C-HDL ^c (mg/dl)	-1.076	<0.001	-0.013	1.4	2.8	4.2
Diabete ^d	0.006	<0.001	0.462	0.3	0.5	0.8
Effetto benefico combinato (%)				3.8	7.4	10.9
IC 95% ^e				2.9-4.8	5.8-9.4	8.6-13.7
<i>EC</i>						
PAS ^a (mmHg)	0.898	<0.001	0.011	1.0	2.0	2.9
CT ^b (mg/dl)	1.623	<0.001	0.008	1.3	2.6	3.9
C-HDL ^c (mg/dl)	-1.076	<0.001	-0.017	1.8	3.5	5.3
Diabete ^d	0.006	<0.001	0.315	0.2	0.4	0.6
Effetto benefico combinato (%)				4.2	8.2	12.1
IC 95% ^e				3.2-5.3	6.3-10.2	9.4-15.0
<i>ACV</i>						
PAS ^a (mmHg)	0.898	<0.001	0.018	1.6	3.1	4.6
CT/C-HDL ^e	0.114	<0.001	0.030	0.3	0.7	1.0
Diabete ^d	0.006	<0.001	0.777	0.5	0.9	1.4
Effetto benefico combinato (%)				2.3	4.6	6.9
IC 95% ^e				0.7-4.1	1.5-8.1	2.2-11.9

I modelli di regressione lineare multipla per studiare la relazione tra IMC e gli altri fattori di rischio includono: ^aetà, colesterolemia totale (CT), colesterolemia HDL (C-HDL), diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^betà, pressione arteriosa sistolica (PAS), C-HDL, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^cetà, PAS, CT, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^detà, PAS, CT, C-HDL, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^eetà, PAS, CT/C-HDL, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo.

*i coefficienti dei modelli degli azzardi proporzionali di Cox sono aggiustati per età, coorte, PAS, CT/C-HDL (o CT e C-HDL se CV o EC), diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ⁵il calcolo della percentuale di riduzione è descritto nei Metodi, analisi statistica; ^egli intervalli di confidenza (IC) sono stati stimati attraverso il metodo del bootstrap con 500 campioni ripetuti.

Tabella 4. Donne, 35-69 anni di età, stima della percentuale di riduzione in 10 anni del rischio cardiovascolare (CV), coronarico (EC) e cerebrovascolare (ACV) dovuta alla riduzione dell'indice di massa corporea (IMC) ed all'effetto di questo sui maggiori fattori di rischio. Coorti di popolazione italiana esaminate tra il 1984 ed il 1993 (Progetto CUORE).

Fattori di rischio	Relazione dell'IMC con i fattori di rischio (IMC modelli di regressione)		Relazione dei fattori di rischio con l'incidenza CV a 10 anni (modelli multivariati di Cox)	Riduzione % ⁵ del rischio CV dovuta alla diminuzione dell'IMC di		
	Coeff.	p	Coeff.*	1 unità	2 unità	3 unità
<i>EC e ACV</i>						
PAS ^a (mmHg)	0.861	<0.001	0.016	1.3	2.7	4.0
CT ^b (mg/dl)	0.471	<0.001	0.003	0.1	0.3	0.4
C-HDL ^c (mg/dl)	-0.835	<0.001	-0.015	1.2	2.4	3.6
Diabete ^d	0.002	<0.001	0.339	0.1	0.2	0.2
Effetto benefico combinato (%)				2.8	5.5	8.1
IC 95% ^e				1.8-3.8	3.5-7.5	5.2-11.0
<i>EC</i>						
PAS ^a (mmHg)	0.861	<0.001	0.016	1.4	2.8	4.1
CT ^b (mg/dl)	0.471	<0.001	0.005	0.2	0.5	0.7
C-HDL ^c (mg/dl)	-0.835	<0.001	-0.021	1.7	3.4	5.0
Diabete ^d	0.002	<0.001	0.411	0.1	0.2	0.3
Effetto benefico combinato (%)				3.4	6.7	9.8
IC 95% ^e				2.2-4.6	4.4-9.0	6.5-13.2

segue

continua Tabella 4. Donne, 35-69 anni di età, stima della percentuale di riduzione in 10 anni del rischio cardiovascolare (CV), coronarico (EC) e cerebrovascolare (ACV) dovuta alla riduzione dell'indice di massa corporea (IMC) ed all'effetto di questo sui maggiori fattori di rischio. Coorti di popolazione italiana esaminate tra il 1984 ed il 1993 (Progetto CUORE).

Fattori di rischio	Relazione dell'IMC con i fattori di rischio (IMC modelli di regressione)		Relazione dei fattori di rischio con l'incidenza CV a 10 anni (modelli multivariati di Cox)	Riduzione % [§] del rischio CV dovuta alla diminuzione dell'IMC di		
	Coeff.	p		Coeff.*	1 unità	2 unità
ACV						
PAS ^a (mmHg)	0.861	<0.001	0.018	1.5	3.0	4.5
CT/C-HDL ^e	0.057	<0.001	0.099	0.6	1.1	1.7
Diabete ^d	0.002	<0.001	0.127	0.0	0.1	0.1
Effetto benefico combinato (%)				2.1	4.2	6.2
IC 95% [¶]				1.0-3.5	1.9-6.9	2.9-10.2

I modelli di regressione lineare multipla per studiare la relazione tra IMC e gli altri fattori di rischio includono: ^aetà, colesterolemia totale (CT), colesterolemia HDL (C-HDL), diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^betà, pressione arteriosa sistolica (PAS), C-HDL, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^cetà, PAS, CT, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^detà, PAS, CT, C-HDL, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; ^eetà, PAS, CT/C-HDL, diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo.

*i coefficienti dei modelli degli azzardi proporzionali di Cox sono aggiustati per età, coorte, PAS, CT/C-HDL (o CT e C-HDL se CV o EC), diabete, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo; [§]il calcolo della percentuale di riduzione è descritto nei Metodi, analisi statistica; [¶]gli intervalli di confidenza (IC) sono stati stimati attraverso il metodo del bootstrap con 500 campioni ripetuti.

È auspicabile che questa conoscenza stimoli azioni efficaci a contrasto dell'aumento di prevalenza di sovrappeso e obesità proprio nella nostra popolazione dove si sta modificando il quadro epidemiologico delle malattie croniche.

Ringraziamenti

Ricerca finanziata nell'ambito del Progetto CUORE-Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Appendice

Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE

S. Giampaoli, L. Palmieri, F. Dima, C. Lo Noce, C. Donfrancesco, P. Caiola De Sanctis, F. Pannoizzo, P. Ciccarelli, A.M. Giannelli Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Roma

G. Cesana, R. Sega, S. Sarman, C. Fornari, G. Corrao, L. Bolognesi Centro Studi di Sanità Pubblica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI)

M. Ferrario Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

D. Vanuzzo, L. Pilotto, R. Mirolo, F. Picco, G. Brianti, S. Gigante, F. Mattiussi, G. Picco, I. Russo, M. Martini, E. Zanin Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Udine

S. Panico, E. Celentano, A. Mattiello, R. Galasso, M. Del Pezzo, M. Santucci de Magistris, P. Chiodini Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Bibliografia

1. WHO, 1997. Obesity - preventing and managing the global epidemic, report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, WHO/NUT/NCD/98.1.
2. Green Paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic disease. Brussels: Commission of European Communities, December 2005.
3. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): 51S-209S.
4. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *AHA Nutrition Committee. Circulation* 1998; 97: 2099-100.
5. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. The surgeon general's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 2001.
6. Beer-Borst S, Morabia A, Hercberg S, et al. Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 424-30.
7. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002; 5: 1147-62.
8. Panico S. "Shaping" population health: a challenge for public health. *Soz Praventivmed* 2003; 48: 141-2.
9. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari - II edizione 2004. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare italiano. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 49S-93S.
10. Panico S. Affairs of the heart and gender specificity: the case for an epidemiological emergency. *Epidemiol Prev* 2004; 28: 131-4.
11. Mattiello A, Chiodini P, Del Pezzo M, et al. Weight gain and other anthropometric measures in relation to incidence of cardiovascular disease, breast and colon cancer in a female Mediterranean population: findings from the Progetto ATE-NA [abstract]. In: Proceedings of the 3rd International Conference on Mediterranean Diet. Rome, 2005: 157.

12. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111: 762-71.
13. Cooney KA, Gruber SB. Hyperglycemia, obesity, and cancer risks on the horizon. *JAMA* 2005; 293: 235-6.
14. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-87.
15. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-600.
16. Goldstein DJ. Beneficial health effects of a modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 397-415.
17. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 2): 211S-216S.
18. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 2000.
19. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304: 930-3.
20. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8.
21. UK Prospective Study of Therapies of Maturity-Onset Diabetes. I: Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 1983; 24: 404-11.
22. Panico S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. Preventive potential of body mass reduction to lower cardiovascular risk: the Italian Progetto CUORE study. *Prev Med* 2008; 47: 53-60.
23. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al; CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 413-21.
24. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
25. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13: 562-70.
26. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Geneva: WHO, 2003.