

Reflexión sobre un artículo original

Interheart, un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo de infarto del miocardio en el mundo y América Latina

*Fernando Lanas**
*Victoria Toro***
*Rodrigo Cortés***
*Andrés Sánchez***

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial y en América Latina. El estudio INTERHEART es un estudio diseñado para comparar la importancia de los diferentes factores de riesgo de Infarto del Miocardio a nivel mundial. Material y Método: es un estudio de casos incidentes y controles realizado en 52 países. Los casos eran pacientes que ingresaron con un primer Infarto y los controles fueron pareados por sexo, edad y centro. En ambos grupos se determinó datos demográficos, nivel socioeconómico, estilo de vida, factores psicosociales, historia personal y familiar de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo. Se midió índice cintura cadera y Apolipoproteína B y ApoA1. Resultados: A nivel mundial la asociación más fuerte ocurrió con tabaquismo actual (OR 2,87) y relación ApoB/ApoA1 elevada (OR 3,25, quintil superior vs inferior), seguida de factores psicosociales (OR 2,67), historia de diabetes (OR 2,37) e historia de hipertensión (OR 1,91). En América Latina los factores más prevalentes fueron obesidad abdominal, tabaquismo y niveles de ApoB/ApoA1 en el tercil superior. La asociación más fuerte con OR de 2,81 correspondió a historia de hipertensión arterial y a estrés permanente. El consumo diario de frutas y/o verduras y el ejercicio regular tuvieron un efecto protector similar con OR 0,63 (0,51-0,78) y 0,67 (0,55-0,82). El mayor riesgo atribuible poblacional, se debió a obesidad abdominal: 45,8% (35,8-56,2), niveles elevados de Apo B/ApoA1: 40,8% (30,3-52,2) y tabaquismo: 38,4% (32,8-44,4). En América Latina y el mundo esto factores explican aproximadamente el 90% de los infartos. Conclusión: Los factores de riesgo conocidos permiten explicar casi la totalidad del riesgo de infarto del miocardio a nivel mundial y en América Latina. Su control tendrá un impacto significativo en el control de esta enfermedad. (MÉD. UIS. 2009;21(3):176-82).

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Epidemiología. Lipoproteínas. Infarto del miocardio. Obesidad. Factores de riesgo.

*MD. Coordinador de Interheart para América. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

**Alumnos de Medicina. Universidad de La Frontera, Temuco. Chile.

Correspondencia: Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera M Montt 112. Oficina 306 Temuco Teléfono 56 45 325745 e-mail: flanas@ufro.cl

Artículo recibido el 5 de abril de 2008 y aceptado para publicación el 12 de noviembre de 2008.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo resume las publicaciones de un grupo de investigadores de 52 países, que representa todos los continentes y los mayores grupos étnicos sobre factores de riesgo de infarto del miocardio (IAM) en el mundo y en América Latina^{1,2}. La motivación para hacer esta investigación fue la “epidemia” de

cardiopatía coronaria que afecta a los países en desarrollo, que en la actualidad sufren la mayor parte de la carga de enfermedad por esta patología, y que según las proyecciones continuará en aumento en las próximas décadas^{3,4}. La información existente sobre los factores de riesgo procede fundamentalmente de países desarrollados de Norteamérica y Europa y una de las preguntas era si estos factores tenían un impacto similar en lugares con diferente nivel socioeconómico, estilos de vida y etnias. Varias publicaciones previas habían sugerido que la influencia de los factores de riesgo era diferente entre poblaciones. Esta información es importante en la medida que se usan tablas generadas en Estados Unidos o Europa para estimar el riesgo de nuestros pacientes.

América Latina ha experimentado un desarrollo económico y un acentuado cambio demográfico en las últimas décadas, asociado a una transición epidemiológica y nutricional, con aumento considerable de las expectativas de vida⁵. Esto ha llevado a que las enfermedades cardiovasculares sean responsables de la mitad de la mortalidad por enfermedades no transmisibles y del 31% de la totalidad de las muertes en América Latina en el año 2000; se estima que estas enfermedades continuarán como la principal causa de muerte en la región hasta al menos el 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: se realizó un estudio de casos y controles, con casos incidentes y controles pareados en cada centro por sexo y edad con un rango de cinco años.

Participantes: los participantes fueron reclutados en 262 centros en 52 países de África, Asia, Europa, Norte y Sur América y Australia. En América Latina participaron Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala y México. Los OR para Guatemala y México no se reportan por el bajo tamaño muestral pero están incluidos en los datos globales de la región.

Casos: pacientes con un primer IAM, ingresados en las primeras 24 horas de

evolución desde el comienzo de los síntomas con cambios electrocardiográficos característicos. El diagnóstico se confirmó por la elevación de enzimas cardíacas. Fueron excluidos los individuos en shock cardiogénico o con enfermedades crónicas significativas que puedan afectar el uso de tabaco u otros factores de riesgo.

Controles: se seleccionó uno o dos controles por caso. Estos tenían los mismos criterios de exclusión y además no debían tener un diagnóstico previo de enfermedad cardíaca o dolor al pecho de esfuerzo. Los controles hospitalizados no debían haber sido ingresados por una enfermedad relacionada con los factores de riesgo de IAM. Fueron seleccionados entre pacientes hospitalizados en Servicios de Cirugía, Oftalmología, Traumatología, Otorrinolaringología entre otros. Los controles de la comunidad eran visitantes o parientes de un paciente hospitalizado por causa no cardíaca.

Método: se usó un formulario estandarizado para obtener información sobre datos demográficos, nivel socioeconómico (educación, ingresos), estilo de vida (tabaquismo, actividad física, dieta), factores psicosociales (depresión, "locus" de control, estrés percibido y eventos trascendentales), historia personal y familiar de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo (hipertensión, diabetes mellitus, etc). Se midió pulso, presión arterial, altura, peso, circunferencia de cintura y cadera usando protocolos estándar. Se tomaron muestras sin ayuno en todos los individuos, estas se centrifugaron y se enviaron a Hamilton, Canadá. Se usó la relación de ApoB/ApoA1 como un índice de anormalidad de lípidos, dado que no se afecta por la falta de ayuno.

Definiciones: se definió como fumador actual a los individuos que fumaron en los últimos 12 meses y como ex fumador a quienes dejaron de fumar hace más de un año. Los niveles de corte para terciles de índice cintura cadera en hombres fueron 0,90 y 0,95 y en mujeres 0,83 y 0,90. Se consideró físicamente activos a quienes en forma regular hacían ejercicio moderado

(caminata, bicicleta, trabajo en jardín) o intenso (trotar, fútbol, natación) por cuatro horas o más a la semana. Se consideró uso habitual de alcohol al consumo tres o más veces a la semana

Análisis estadístico: las asociaciones simples se evaluaron con tablas de frecuencias y Pearson X^2 test para proporciones. Las medias y medianas fueron comparadas con test de student o métodos no paramétricos, La división en terciles, quintiles o deciles de basó en los datos de los controles. Se modeló los datos usando regresión logística no condicional ajustando por el pareamiento. Los datos se presentan como "odds ratio" (OR) e intervalo de confianza de 99% para los resultados mundiales y 95% para América Latina. El Riesgo Atribuible Poblacional (RAP) y su intervalo de confianza se determinó por un método de regresión logística no condicional. El RAP expresa la proporción de eventos en la población que son atribuibles a una determinada exposición y es influenciado por la fuerza de asociación de esa exposición (ej. Medido como odds ratio) y la prevalencia de esa condición. Para los factores protectores (dieta, ejercicio y alcohol) se calculó el RAP para el grupo sin la exposición.

Aspectos éticos: el estudio fue aprobado por los respectivos comités de ética en cada centro. Todos los participantes dieron su consentimiento informado.

RESULTADOS

Entre febrero de 1999 y marzo de 2003, se incluyeron 15 152 casos y 14 820 controles, de ellos 3125 fueron estudiados en América Latina (1237 casos y 1888 controles). Del total de casos un 76% fueron hombres, la mediana de la edad fue 58 años en los hombres y 65 años en las mujeres.

RESULTADOS A NIVEL MUNDIAL

Los OR para los factores de riesgo individuales luego de un ajuste multivariado por todos los factores de riesgo fueron estadísticamente significativos con valor de $p < 0,0001$, salvo el

consumo de alcohol que tuvo un $p=0,03$. La asociación más fuerte del IAM ocurrió con tabaquismo actual (OR 2,87) y relación ApoB/ApoA1 elevada (OR 3,25, quintil superior vs inferior), seguida de factores psicosociales (OR 2,67), historia de diabetes (OR 2,37) e historia de hipertensión (OR 1,91). El índice de masa corporal se asoció con IAM, pero la relación fue más débil que con índice cintura cadera; al incluir ambos factores en el modelo multivariado el índice de masa corporal no estuvo asociado significativamente. El índice cintura cadera (tercil superior vs. inferior) duplicó el riesgo en el análisis univariado pero luego de ajustar por otros factores, especialmente apolipoproteínas la asociación disminuyó en forma marcada (OR 1,62). El consumo diario de frutas o verduras (OR 0,70), el ejercicio moderado o intenso (OR 0,86) y el consumo de alcohol (OR 0,91) tuvieron un efecto protector. El grado de asociación entre los factores de riesgo fue similar entre las diferentes regiones del mundo y los diferentes grupos étnicos.

Efecto de los factores de riesgo en conjunto

La asociación de factores de riesgo aumentó el OR en forma importante, por ejemplo la historia de hipertensión arterial y diabetes junto al consumo actual de tabaco tiene un OR de 13,01 (99% IC 10,69–15,83). Se identificaron nueve factores de riesgos como los más importantes: niveles anormales de lípidos, tabaquismo, historia de hipertensión arterial y diabetes, factores psicosociales, obesidad abdominal, sedentarismo y ausencia de consumo diario de frutas y verduras y de alcohol. Al tener los nueve factores de riesgo el OR aumentó a 129.2 (90.2–185).

Edad, sexo y antecedentes familiares

El tabaquismo, un perfil lipídico anormal, la hipertensión arterial y diabetes tuvieron un efecto mayor en los jóvenes que en los sujetos de edad. Los OR fueron similares entre hombres y mujeres para la asociación con tabaquismo, lípidos elevados, factores psicosociales y consumo de frutas y verduras. Sin embargo, el riesgo asociado con historia de hipertensión y diabetes y el efecto protector de alcohol y

ejercicio parecen ser mayores en mujeres que en hombres. La historia familiar de enfermedad coronaria tuvo un OR de 1,45 (1,31–1,60).

Riesgo atribuible poblacional

Los lípidos anormales fueron el factor con RAP más alto tanto en hombres (49,5%) como en mujeres (47,1%). El tabaquismo se asoció a un RAP de IAM de 42,7% en hombres y 14,8% en mujeres en cambio los factores psicosociales tuvieron un impacto mayor en mujeres (45,2% vs 28,8%) al igual que la hipertensión arterial (29,0% vs 14,9%). El efecto de la obesidad abdominal fue similar en ambos sexos (19,7% vs 18,7%). En forma conjunta los nueve factores de riesgo fueron responsables de 90% del RAP en hombres y 94% en mujeres. La historia familiar de cardiopatía coronaria tuvo un RAP de 9,8%, pero al sumarla al RAP de los nueve factores de riesgo en conjunto solo subió de 90,4% a 91,4%.

RESULTADOS EN AMÉRICA LATINA

En los individuos del grupo control los factores más prevalentes fueron obesidad abdominal, tabaquismo y niveles de ApoB/ApoA1 en el tercil superior.

Los factores asociados con IAM, con Odds Ratio sobre 2, fueron historia de hipertensión, historia de diabetes, tabaquismo, estrés permanente, relación de ApoB/ApoA1 e índice cintura cadera en el tercil superior (Tabla 1). La asociación más fuerte con OR de 2,81 correspondió a historia de hipertensión arterial y a estrés permanente. Además se reportó varios periodos de estrés en 17% de los controles y 24,7% de los casos, con OR de 2,03 (1,59-2,58), $p < 0,0001$. El consumo diario de frutas y/o verduras y el ejercicio regular tuvieron un efecto protector similar con OR 0,63 (0,51-0,78) y 0,67 (0,55-0,82) respectivamente. No hubo asociación significativa para nivel socioeconómico (educación, ingreso), depresión ni consumo de alcohol. Los factores de riesgo mencionados, incluyendo la ausencia de consumo diario de de frutas y/o verduras y de

ejercicio regular tuvieron un OR en conjunto de 63 (23.7-168).

Tabla 1. Asociación de factores de riesgo con IAM en América Latina y Riesgo atribuible poblacional.

Tomado de: Lanas F. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America The INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. 2007;115:1067-74

| Factor de Riesgo | Prevalencia en controles (%) | Odds Ratio (95% CI) | Riesgo Atribuible Poblacional (%) |
|--|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| ApoB/ apoA1* 3° vs. 1° tercil | 34,1 | 2,31 (1,83-2,94) | 40,8 (30,3-52,2) |
| Tabaquismo (nunca vs. actual y previo) | 48,12 | 2,31 (1,97-2,71) | 38,4 (32,8-44,4) |
| Diabetes mellitus | 9,54 | 2,59 (2,09-3,22) | 12,9 (10,3-16,1) |
| Hipertensión | 29,1 | 2,81 (2,39-3,31) | 32,9 (28,7-37,5) |
| Índice cintura cadera 3° vs. 1° tercil † | 48,6 | 2,49 (1,97-3,14) | 45,8 (35,8-56,2) |
| Estrés nunca vs. permanente | 6,8 | 2,81 (2,07-3,82) | 28,1 (18,5-40,3) |
| Ejercicio regular | 22 | 0,67 (0,55-0,82) | 28,0 (17,7-41,3) |
| Frutas o vegetales diariamente | 84,3 | 0,63 (0,51-0,78) | -0,2 (-8,9-8,6) |
| Depresión | 28,9 | 1,17 (0,98-1,38) | 4,7 (1,4-13,9) |
| Alcohol | 19,4 | 1,05 (0,86-1,27) | -3,2 (-18-11,7) |

OR para tabaquismo ajustado por edad y sexo. Los otros OR ajustados por edad, sexo y tabaquismo.

* Los puntos de corte para Apo B/apo A1 se basan en los terciles del grupo control de la muestra total del estudio INTERHEART.

† Los puntos de corte para índice cintura cadera fueron $<0,90$ y $>0,95$ en hombres y $<0,83$ y $>0,90$ en mujeres.

El mayor riesgo atribuible poblacional, a diferencia de lo observado en el resto del

mundo, se debió a obesidad abdominal: 45,8% (35,8-56,2), niveles elevados de ApoB/ApoA1: 40,8 % (30,3-52,2) y tabaquismo: 38,4% (32,8-44,4) (Tabla 1). El efecto conjunto de los factores señalados en la tabla 1 explica el 88,1% de la causa de IAM en la región. El riesgo atribuible poblacional de la obesidad abdominal y del estrés permanente fue marcadamente superior en América Latina comparado con los otros países del estudio INTERHEART.

DISCUSIÓN

El impacto de un factor de riesgo en la población depende de su prevalencia y fuerza de asociación. En el estudio en América Latina la asociación más fuerte de IAM se observó con historia de hipertensión, diabetes y estrés permanente. La prevalencia de un factor de riesgo en la población está representada, aunque en forma no precisa, por la prevalencia del factor de riesgo en el grupo control. El hábito pasado y presente de fumar, índice cintura cadera elevado y relación Apo B/ApoA1 fueron los factores más prevalentes en nuestra región en los controles.

Existen dos publicaciones latinoamericanas previas que buscan cuantificar el grado de asociación de los factores de riesgo con IAM. Un estudio fue realizado en Argentina, Cuba, México y Venezuela y reportó asociación independiente con colesterol total, hipertensión, tabaquismo y diabetes⁶; a diferencia de nuestros resultados hubo amplias diferencias entre países. El segundo estudio fue realizado en Brasil encontrando asociación con tabaquismo, glicemia elevada e historia de diabetes, índice cintura cadera, historia familiar de enfermedad coronaria, colesterol LDL e hipertensión. El consumo de alcohol tuvo un efecto protector importante⁷.

Dentro de nuestros resultados, en comparación al resto de los países que participaron en el estudio INTERHEART, destaca la importancia de la obesidad abdominal y el autoreporte de estrés permanente. América Latina ha sufrido una transición demográfica, epidemiológica y nutricional en estos últimos

años con marcado aumento en los índices de obesidad^{8,9}. Hubo índice cintura cadera sobre 0,95 en hombres y sobre 0,90 en mujeres en 46,8% de los controles de América Latina y solo 33% de los otros países. En un estudio que se publicó hace 15 años habíamos ya observado una mayor obesidad en nuestra región comparado con países asiáticos¹⁰.

La segunda diferencia marcada con el resto de los países que participaron en INTERHEART fue el mayor efecto del estrés, con un riesgo similar a los factores tradicionales y una alta frecuencia, un cuarto del grupo control reportó períodos frecuentes de estrés o estrés permanente. Dado el diseño de casos y controles de este estudio no puede descartarse algún sesgo de reporte dado que la encuesta se realizó posterior a la aparición del IAM, sin embargo, otros parámetros como eventos estresantes el último año y el *locus* de control mostraron la misma tendencia lo que apoya la validez de nuestra observación. Además existe abundante evidencia del efecto de factores psicosociales en el IAM¹¹⁻⁴.

Habitualmente se determina colesterol LDL como factor de riesgo. Sin embargo esto no se realizó en este estudio por la influencia que puede tener el IAM y el estado o no de ayuno en los niveles de lipoproteínas. Al medir lipoproteínas se evita esta eventual causa de sesgo. Además existe evidencia epidemiológica que demuestra un mayor valor predictivo de apolipoproteínas que de lipoproteínas para IAM¹⁵⁻⁷.

CONCLUSIONES

En resumen la información más importante que aporta el estudio a nivel mundial es:

- El efecto de los factores de riesgo en el infarto es similar en diferentes regiones del mundo, entre los principales grupos étnicos y entre hombres y mujeres.
- Nueve factores de riesgo de fácil medición son responsables de más del 90% de los infartos del miocardio en el mundo, especialmente en jóvenes y en mujeres. Esto sugiere que

modificando estos factores podemos reducir en forma importante la incidencia de infarto del miocardio en todo el mundo.

Los resultados más destacables observados en América latina son:

- En los individuos del grupo control los factores más prevalentes fueron obesidad abdominal, tabaquismo y niveles de ApoB/ApoA1.
- El mayor riesgo atribuible poblacional se debió a obesidad abdominal, niveles elevados de Apo B/Apo A1 y tabaquismo.
- El riesgo atribuible poblacional de la obesidad abdominal y del estrés permanente fue marcadamente superior en América Latina.

En resumen, nuestros resultados demuestran que factores de riesgo conocidos, de fácil determinación y posibles de controlar son responsables de la mayor parte de los IAM en el mundo y América Latina, lo que debería determinar acciones preventivas orientadas a estos factores.

SUMMARY

Interheart: a case and control study about risk factors for myocardial infarction worldwide and Latin America.

Cardiovascular diseases are the main cause of death in the world and Latin America. The INTERHEART study was designed to assess the importance of different risk factors for myocardial infarction worldwide.

Material and Methods: this is an incident case and control study performed in 52 countries. Cases were patients admitted with a first myocardial infarction. Controls were paired by gender, age and center. In both group demographic data, socioeconomic status, lifestyle, psychosocial factors, personal and family medical cardiovascular story and risk factors were determined. Waist to hip ratio and Apolipoprotein B and ApoA1 were measured.

Results: worldwide the strong association was with active smoking (OR 2,87) and increased ApoB/ApoA1 ratio (OR 3,25, upper vs. lower quintile), followed by psychosocial factors (OR 2,67), history of diabetes (OR 2,37) and history of hypertension (OR 1,91).

In Latin America the highest prevalence was for abdominal obesity, smoking and ApoB/ApoA1 in the upper tertile. The stronger association was with history of hypertension and permanent stress (OR 2,81). Daily fruit and vegetables

consumption and exercise had a similar protective effect, OR 0,63 (0,51-0,78) and 0,67 (0,55-0,82) respectively. The highest population attributable risk was due to abdominal obesity 45.8% (35,8-56,2), increased levels of Apo B/ApoA1 ration: 40,8 % (30,3-52,2) and smoking: 38,4% (32,8-44,4). In Latin America and the rest of the World these factors explained approximately 90% of the myocardial infarctions.

Conclusion: known risk factors can explain almost all the myocardial infarction risk in the World and in Latin America. Risk factor control may have a significant impact in the myocardial infarction impact worldwide. (MÉD. UIS. 2008;21(3):176-82).

Key words: Cardiovascular diseases. Epidemiology. Lipoproteins. Myocardial infarction. Obesity. Risk factors.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115:1067-74.
3. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
4. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
5. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America. *Nutrition Reviews* 2001;59:6.
6. Ciruzzi M, Schargrodsky H, Pramparo P, Rivas Estany E, Rodriguez Naude L, et al. Attributable risks for acute myocardial infarction in four countries of Latin America. *Medicina (B Aires)*. 2003;63:697-703.
7. Piegas L, Avezum A, Pereira J, Rossi Neto J, Hoepfner C, Farran J, et al. On behalf of the AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146:331-8.
8. Martorell R, Kettel Khan L, Hughes M, Grummer-Strawn L. Obesity in Latin American women and children. *J Nutr*. 1998;128:1464-73.
9. Monteiro CA, Mondini L, De Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49:115-30.
10. Risk factors for cardiovascular disease in the developing world. A multicentre collaborative study in the International Clinical Epidemiology Network (INCLEN). INCLEN Multicentre Collaborative Group. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:841-7.

11. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 1999;318:1460-7.
12. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimaki H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ*. 2002;325:857-61.
13. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology*. 1993;4:285-94.
14. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:953-62.
15. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005;26:271-8.
16. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation*. 1996;94:273-8.
17. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation*. 1985;71:881-8.