

# **FACTORES DE RIESGO CLASICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CORONARIA SEVERA. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ARGENTINO**

*Dr. Pablo A. Olavegogeochea MpH*

*Dr. Pedro L. Urdiales*

*Dr. Alejandro Schroeder*

*Dr. Alejandro López Cross*

*Dr. Martín Cari*

*Dr. Pablo A. García*

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad nacional del Comahue,  
Fundación Médica de Río Negro y Neuquén, Cipolletti, Río Negro,  
Argentina

---

## **Abstract**

Studies showing the relationship between vascular risk factors with severity of coronary disease have mixed results. The aim of this study was to find out evidence regarding the relation aforementioned. This was a case-control study. We included patients consecutively admitted to the Angiology Department for unstable angina between January 2006 and June 2010. Those showed stenosis > 70 % stenosis in two or more of epicardial vessels were considered “cases” and controls were selected in 1:1 proportion and they should have had no more than 1-vessel disease (stenosis > 70 % and in the remaining epicardial vessel the stenosis should not be greater than 50 %). The mean age of cases was 62.26 years (95% CI 60.57 % -63.95 %). The case group had presence of hypertension, positive family history and hypercholesterolemia in 88.3 %, 76.7 % and 19.4 % respectively, while in the controls was there were 73.3 %, 60.4 % and 13.9 % respectively. The presence of diabetes was significantly higher in cases than in controls, 36.9 % vs. 11.9 % ( $p = 0.0001$ ) and the association between hypertension and family history coronary disease also showed significant association ( $p = 0.001$ ). In our study the presence of diabetes mellitus in a strong predictor of severe coronary disease and the presence of hypertension alone or in associated with a family history of coronary disease were independent predictors of severe coronary disease.

---

**Keywords:** Vascular risk factors – severe coronary disease – diabetes - hypertension

## **Introducción**

La enfermedad ateromatosa (EA), reconocida en poblaciones desde hace más de 4000 años (Thompson, 2013) continúa siendo la principal causa de eventos coronarios tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (CDC, 2004; Bhatt, 2006; Go, 2014). Los factores de riesgo (FR) de la EA son conocidos desde hace más de 40 años (Kannel, 1961; Greenland, 2003) y actualmente se encuentran claramente determinados y clasificados en tradicionales o clásicos: hipertensión arterial (HTA) (WHO 1997; Kannel, 1996), sedentarismo (SED) (Lollgen, 2002) diabetes (Dbt) (Beckman, 2002) dislipemia (DLP) (Heller, 1984; Tunstall-Pedoe, 1996), tabaquismo (TBQ) (CDC, 2002; He, 2005), sobrepeso (SP) (NIH, 1998), edad y antecedentes familiares de enfermedad coronaria severa precoz (AF) (White, 1959), y FR no tradicionales (Ridker, 2004; Ridker, 2005). En estudios epidemiológicos se sugiere que de acuerdo a la forma de presentación del evento coronario (agudo o crónico) los FR pueden tener diferente importancia (Hagman, 1987). Existen publicaciones de la asociación de los FR tradicionales o clásicos en pacientes con enfermedad coronaria asintomática y también en aquellos pacientes que desarrollan angina inestable o infarto agudo de miocardio (Hagman, 1988; Yusuf, 2004). Los resultados de los trabajos publicados son variables y son pocos los estudios sobre la relación entre los factores de riesgo clásicos y la severidad de la enfermedad en pacientes con angina inestable que requieren para su tratamiento un procedimiento de revascularización. Los estudios que relacionan los FR con la severidad de la enfermedad coronaria (EC), tienen resultados dispares (Schmermund, 1998), algunos muestran claramente a la diabetes como el de mayor peso comparado con los pacientes no diabéticos y en relación a la severidad de la EC (Vlietstra, 1998; Niccoli 2013), también el antecedente familiar de EC precoz parece fuertemente relacionado (Wilson, 1999). No obstante no hay estudios suficientes o los resultados de los publicados son controvertidos para demostrar la asociación más fuerte entre el o los FR en la EC severa, comparada con la de menor severidad. Obtener mayor información sobre este tema permitiría tratar con más agresividad a los pacientes que presentan mejores predictores cuando tienen asociaciones de FR, focalizando en el más poderosamente relacionado a la severidad y/o extensión de la EC. Para obtener más información sobre éste tópico diseñamos este estudio en pacientes con angina inestable a los cuales se les realiza cateterismo coronario para definir estrategia de revascularización, con la hipótesis que la diabetes y el tabaquismo serían los

FR que en forma independiente puedan predecir la severidad de la enfermedad coronaria.

### **Materialy metodos**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, con diseño de casos y controles, incluyendo consecutivamente aquellos pacientes que ingresaron al Departamento de Angiología de un Centro de alta complejidad de Argentina, por síndrome coronario agudo (Braunwald, 2002) entre enero 2006 y junio 2010. Se tomaron como casos los pacientes que luego de realizado en cateterismo mostraron estenosis de dos o mas de los vasos epicárdicos con > 70% de estenosis; cuando la estenosis comprometió > 50% del tronco de la arteria coronaria izquierda se consideró afección de dos vasos, y por la complejidad o extensión de la enfermedad (Bogaty, 1993) tuvieron indicación de cirugía de revascularización miocárdica (CRM) como única opción terapéutica, no siendo pasible de angioplastia múltiple (Smith Jr, 2006). Los controles se eligieron en proporción 1:1 (excepto los dos últimos casos incluidos que la proporción fue 1:2) y debieron tener enfermedad de 1 vaso con estenosis > 70% y no debían tener en los restantes vasos epicárdicos estenosis mayores a 25%). Estos últimos también debían recibir terapia de revascularización, pudiendo en estos casos ser tanto la CRM como la angioplastia coronaria. Todos los pacientes fueron admitidos en el mismo período de tiempo y comparables en variables como: edad (+/- 5 años del caso), sexo (1:1) e índice de masa corporal (IMC) (+/- 1.5 Kg/m<sup>3</sup>).

Se excluyeron, en ambos grupos, aquellos pacientes con: Insuficiencia renal, tratados con esteroides sistémicos, aquellos que padezcan enfermedades autoinmunes y/o medicados con inmunosupresores, pacientes con indicación de cirugía combinada por enfermedad valvular severa.

Registro de los factores de riesgo: edad, sexo (femenino o masculino), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (AF) grave (cualquier familiar directo {padres, hermanos, hijos} quienes hayan padecido angina, infarto de miocardio o muerte súbita sin causa obvia; antes de los 55 años), diabetes (historia de diabetes, necesidad de antidiabéticos orales o utilización de insulina o glucemia en ayunas > 126 mg/dl), hipertensión arterial (historia de hipertensión diagnosticada y tratada con medicación, ejercicio y/o dieta; presión arterial > 140 mmHg de sistólica o > 90 mmHg diastólica en al menos 2 ocasiones; uso actual de fármacos antihipertensivos), tabaquismo (fumador actual dentro del mes de la admisión o haber dejado de fumar entre 1 mes y 1 año antes de la admisión) o ex tabaquismo (Haber dejado de fumar > 1 año de la admisión), sobrepeso/obesidad (IMC > 25 Kg/m<sup>3</sup>), dislipidemia (historia de dislipidemia diagnosticada y/o estar siendo tratado por un médico) (Cannon, 2013),

sedentarismo (individuos que no realizan actividad física de intensidad moderada) (Lollgen, 2002).

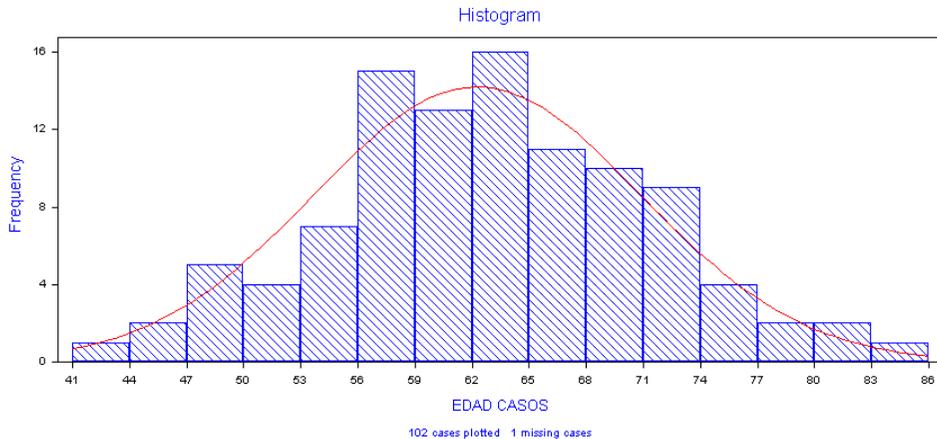
**Estadística**

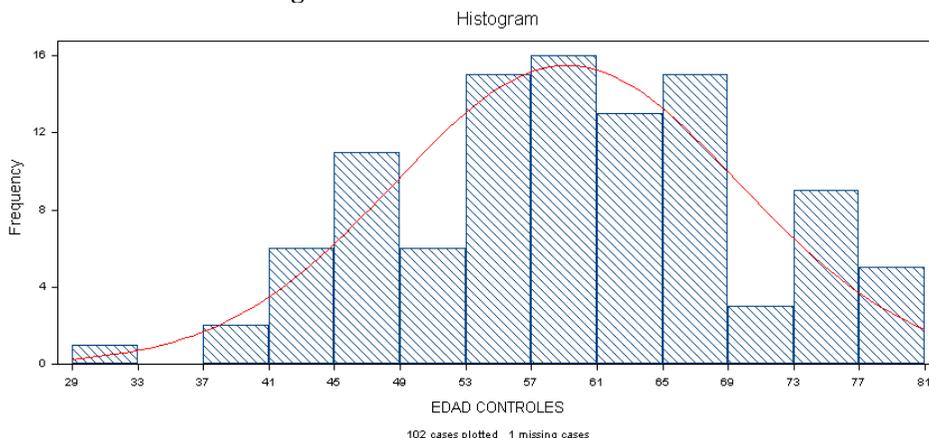
Para cálculo de la muestra, se tomó 20% de diferencia entre los casos y los controles en la proporción de pacientes con los FR mencionados en la hipótesis (diabetes y tabaquismo), dando un “n” por grupo de al menos 90 pacientes con un error alfa de 0,05 y un poder de 80%. Se calculó media y desvío standard (DS) de todas las variables cuantitativas con distribución normal, utilizando el test de T. Se calculó el  $X^2$  para las variables categóricas y se obtuvo el Odds Ratio (OR) con el IC95%, en el análisis univariado (Mantel-Haenszel). Para aquellos factores que demostraron significancia estadística en el análisis univariado, se analizaron mediante regresión logístico multinomial para determinar los predictores independientes. Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS statistics versión 20.

**Resultados**

Se incluyeron 103 casos y 105 controles. La edad promedio de los casos fue 62,26 años (IC95% 60,57-63,95 años) (Figura 1) y de los controles 59,15 años (IC95% 57,09-61,23 años) (p=0,06) (Figura 2), tanto en casos como en controles los hombres fueron el 82,5% y 80,6% (p=0,52). El IMC en casos fue de 29,23 Kg/m<sup>3</sup> (IC95% 28,33-30,14 Kg/m<sup>3</sup>) y en controles 28,98 Kg/m<sup>3</sup> (IC95% 28,02-29,95 Kg/m<sup>3</sup>) (p=0,81).

**Figura 1: Distribución edad en casos**



**Figura 2: Distribución edad en controles**

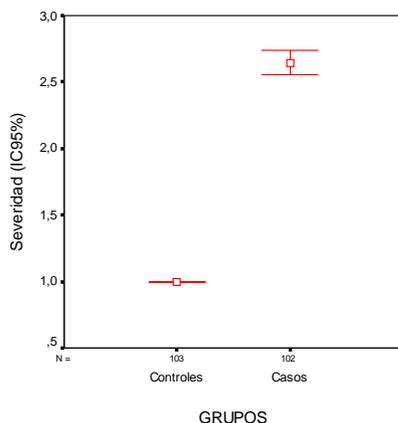
En análisis univariado entre grupos y por factor de riesgo, el grupo de casos tuvieron HTA, DLP y antecedentes familiares positivos: 88,3%, 76,7% y 19,4% respectivamente, mientras que en los controles fue: 73,3%, 60,4% y 13,9% respectivamente, mostrando diferencias significativas entre los grupos en hipertensos y en pacientes con DLP, en favor de los casos, como se observa en la Tabla 1. En variables como sedentarismo, en casos fue mas prevalente que en controles 77,7% vs 88,3% respectivamente ( $p=0,04$ ), el tabaquismo mostró mayor proporción en el grupo control 33% vs 46,5% respectivamente ( $p=0,048$ ) siendo ésta diferencia significativa, en los ex tabaquistas la proporción fue significativamente mayor en los casos comparado con los controles 31% vs 17% respectivamente ( $p=0,02$ ), la presencia de sobrepeso entre ambos grupos, como era esperable, no mostró diferencias ( $p=0,47$ ). La presencia de diabetes fue superior en los casos respecto a los controles, 36,9% y 11,9% respectivamente ( $p=0,0001$ ).

**Tabla 1: Análisis univariado entre grupos**

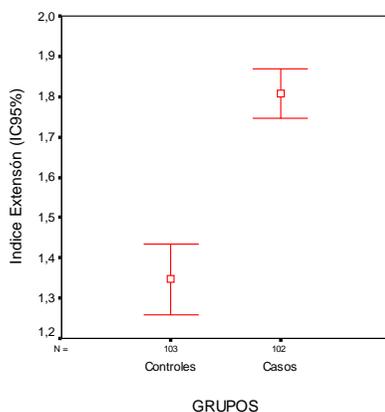
<i>Variable</i>	<i>Casos n (%)</i>	<i>Controles n (%)</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
<b>Edad (media) años</b>	62,26	59,15			0,06
<b>Sexo Masculino</b>	85 (82,5)	83 (80,6)	1,25	0,62-2,50	0,64
<b>IMC (media) Kg/m<sup>3</sup></b>	29,23	28,98			0,81
<b>HTA</b>	<b>91 (88,3)</b>	76 (73,8)	2,69	1,27-5,67	<b>0,01</b>
<b>DLP</b>	<b>79 (76,7)</b>	62 (60,2)	2,17	1,19-3,98	<b>0,01</b>
<b>AF</b>	20 (19,4)	14 (12,6)	1,53	0,72-3,22	0,26
<b>Sedentarismo</b>	<b>80 (77,7)</b>	93 (88,6)	0,44	0,21-0,95	0,056
<b>Tabaquismo</b>	34 (33)	<b>47 (45,6)</b>	0,58	0,33-1,03	0,08
<b>Ex tabaquista</b>	<b>31 (30,1)</b>	17 (16,5)	2,17	1,11-4,25	<b>0,03</b>
<b>Sobrepeso</b>	75 (72,8)	81 (77,1)	0,79	0,42-1,48	0,56
<b>Diabetes</b>	<b>38 (36,9)</b>	12 (11,7)	<b>4,43</b>	2,15-9,13	<b>0,0001</b>

La presencia de estenosis severas fue mayor en los casos (2,64 +/- 0,48 vs 1) como muestra el Gráfico 1 ( $p < 0,001$ ) y también la diferencia se observó en el índice de extensión de la enfermedad (Bogaty, 1993), siendo mayor en los casos comparado con los controles: 1,80 +/- 0,31 y 1,34 +/- 0,44 respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 2)

**Gráfico 1: Proporción de estenosis significativa en ambos grupos**



**Gráfico 2: Índice de extensión de enfermedad en ambos grupos**



Se tomaron cuatro asociaciones de 2 FR, siendo una de ellas la HTA por la elevada proporción que presentaron ambos grupos, dejando fuera del análisis la diabetes por haber demostrado una fuerte asociación con la severidad de la enfermedad. Se compararon las asociaciones: HTA+DLP; HTA +Tabaquismo; HTA + antecedentes familiares e HTA + Sobrepeso entre ambos grupos y las asociaciones HTA + DLP e HTA + AF demostraron ser mas frecuentes entre los casos comparado con los controles (68% vs 49%;  $p = 0,006$  y 19,4% vs 3,8%; 0,007 respectivamente) (Tabla 2)

**Tabla 2: Análisis univariado de asociación de 2 factores de riesgo entre grupos (exceptuada la diabetes)**

<i>Variable</i>	<i>Casos n (%)</i>	<i>Controles n (%)</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
<b>HTA + DLP</b>	70 (68)	52 (49)	2,16	1,23-3,79	<b>0,011</b>
<b>HTA + TBQ</b>	30 (29)	32 (30,4)	0,93	0,51-1,69	0,95
<b>HTA + AF</b>	20 (19,4)	4 (3,8)	6,08	2-18,5	<b>0,001</b>
<b>HTA + SP</b>	68 (66)	63 (60)	1,29	0,73-2,27	0,45
<b>HTA + SED</b>	70 (68)	67 (63,8)	1,20	0,67-2,13	0,62
<b>DLP + TBQ</b>	26 (25,2)	25 (24,2)	1,05	0,55-1,98	1
<b>DLP + SED</b>	65 (63,1)	54 (51,4)	1,61	0,92-2,81	0,11
<b>DLP + SP</b>	58 (56,3)	49 (46,6)	1,47	0,85-2,54	0,21
<b>DLP + AF</b>	14 (13,6)	7 (6,8)	2,15	0,83-5,58	0,16
<b>SED + TBQ</b>	29 (28,1)	44 (42,3)	0,53	0,29-0,95	<b>0,048</b>
<b>SED + SP</b>	57 (55,3)	71 (67,6)	0,59	0,33-1,04	0,09
<b>SED + AF</b>	13 (12,6)	12 (11,4)	1,12	0,48-2,58	0,95
<b>TBQ + SP</b>	24 (23,3)	36 (34,2)	0,58	0,31-1,07	0,11
<b>TBQ + AF</b>	7 (6,79)	12 (11,6)	0,55	0,20-1,46	0,33

Al realizar el análisis multivariado (Tabla 3) de las variables que mostraron diferencia significativa en el análisis univariado encontramos que solo la presencia de Diabetes emerge como el mejor predictor de severidad de la EC ( $p < 0,0001$ ), seguido por la asociación de hipertensión arterial y antecedentes familiares de EC ( $p = 0,011$ ), en este grupo de pacientes.

**Tabla 3: Análisis multivariado**

<i>Enfermedad Coronaria Severa</i>	Wald	gl	p
Intersección	17,124	1	<0,001
HTA	4,215	1	<b>0,04</b>
DLP	1,202	1	0,27
Ex tabaquismo	2,320	1	0,12
<b>Diabetes</b>	14,921	1	<b>&lt;0,001</b>
HTA + DLP*	4,383	1	<b>0,03</b>
HTA + AF**	6,377	1	<b>0,01</b>
SED + TBQ <sup>#</sup>	0,031	1	0,861

\* Hipertensión arterial asociada a dislipemia

\*\*Hipertensión arterial asociada a antecedentes familiares de cardiopatía isquémica

# Sedentarismo asociado a tabaquismo

Luego se realizó una estimación de riesgo (OR) con las variables que demostraron significancia estadística (HTA, HTA + DLP e HTA + AF) en el análisis multivariado, ajustado la presencia de diabetes. Los mismos, HTA (32 casos vs 10 controles;  $p = 0,01$ ); HTA + DLP (24 casos vs 4 controles;  $p = 0,004$ ) e HTA + AF (6 casos vs 0 controles;  $p = 0,001$ ) demostraron seguir

siendo predictores independientes de severidad de la enfermedad coronaria (Tabla 4).

**Tabla 4: Estimación de riesgo (OR) de FR predictores, ajustados a la presencia de diabetes**

FR	n casos/n controles	OR total	IC95%	p homogeneidad	p
HTA	32/10	2,87	1,28-6,41	0,21	0,01
HTA + DLP	24/4	2,54	1,39-4,65	0,63	0,004
HTA + AF	6/0	7,07	2,20-22,7	0,52	0,001

Al analizar la asociación de HTA + DLP ajustado a HTA, esta asociación perdió significancia estadística ( $p=0,06$ ), mientras que la asociación de HTA + AF, ajustada a AF continuó teniendo significación estadística ( $p=0,01$ )

### Conclusion

Los FR para enfermedad vascular no son objetivos terapéuticos, sí lo es la adecuada predicción de riesgo de padecer eventos vasculares. Por ello los esfuerzos que se puedan realizar para determinar lo mas objetivamente este grupo de individuos, serán compensados en la disminución de esta compleja enfermedad. En nuestro estudio vemos que la diabetes está asociado fuerte e independientemente a la gravedad de la enfermedad coronaria, medida por la severidad y extensión de las lesiones (Bogaty, 1993), como SE demostró también en otro estudio en relación al mismo factor de riesgo (Niccoli, 2013) Se desprende de este estudio que la dislipidemia, el tabaquismo, los antecedentes familiares, el sobrepeso/obesidad como factores de riesgo aislados de EC severa no tuvieron asociación significativa. El caso del tabaquismo fue un hallazgo curioso ya que la mayor proporción de fumadores se encontraron en los controles y lo inverso ocurrió con los ex fumadores siendo mas frecuentes en los casos, en ambos no demostraron ser predictores luego de realizar un análisis multivariado, no lo fueron tampoco en asociación con otros FR. Como era de esperar no hubo diferencias entre los pacientes respecto al sobrepeso ya que se eligieron los controles con IMC  $\pm 1,5$  Kg/m<sup>3</sup> respecto a los casos. El sedentarismo no mostró tampoco asociación de importancia con la severidad de la EC. Identificar aquellos pacientes de alto riesgo nos permite prevenir eventos futuros con un tratamiento más intensivo, no obstante, pareciera que no todos los factores de riesgo tendrían el mismo peso sobre la enfermedad severa. En este estudio, la diabetes surge como un fuerte predictor de EC grave, multiplicando mas de 4 veces la chance de padecerla en comparación con los pacientes no diabéticos, lo cuál la convertiría en FR de fuerte asociación y quizá un predictor independiente y así un objetivo a tratar agresivamente desde su diagnóstico. Por otro lado la

HTA como factor de riesgo aislado también es un predictor independiente, así como la asociación de de HTA + AF de enfermedad coronaria grave, esto aun habiendo sido ajustados a la presencia del diagnóstico de diabetes. En el caso de la HTA, casi triplica la chance de enfermedad grave cuando se presenta aisladamente pero al asociarse a antecedentes familiares de EC grave sextuplica esta chance respecto de los pacientes que no tienen AF. Ambos factores de riesgo, diabetes e HTA se mostraron asociados a la presencia de enfermedad ateromatosa coronaria subclínica, en individuos menores a 45 años (Jin, 2012) . Esto último asociado a los resultados de nuestro estudio, donde la edad promedio de los casos fue de 62 años aproximadamente, puede indicar lo que estaría ocurriendo 20 años más tarde de la detección precoz de la EC en su presentación subclínica. Como conclusión de nuestro estudio podemos reforzar la idea que la diabetes podría ser predictor muy importante de gravead de la EC así como la HTA, siendo ésta última es uno de los factores de riesgo mas prevalente en los pacientes con eventos vasculares Yusuf, 2004).

Este estudio tiene algunas limitaciones como que la severidad extensión de la enfermedad coronaria fue evaluada solo por un investigador y el número de casos puede ser pequeño para detectar otras asociaciones o rechazar algunas propuestas. Creemos que es necesario un gran estudio observacional de estas características para tener mayor evidencia y así determinar la agresividad del enfoque terapéutico en pacientes con los factores de riesgo último mencionados o bien en los casos de mas de un factor de riesgo con cuál se más enérgico con le terapia.

### **Referencias:**

- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, Al-Tohamy Soliman M, Frohlich B, Mininberg DT, Monge JM, Vallodolid CM, Cox SL, Abd el-Maksoud G, Badr I, Miyamoto MI, el-Halim Nur el-din A, Narula J, Finch CE, Thomas GS, 2013. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*, 381: 1211–22
- Centers for Disease Control and Prevention, 2004. Indicators for chronic disease surveillance. *MMWR*; 53(No. RR-11): 1-89.
- Bhatt DL, Steg G, 2006. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis *JAMA*, 295(2):180-189.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, 2014. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association-Circulation,129:e28-e292

- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III, 1961. Factors of risk in the development of coronary heart disease — six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med*; 55:33-50.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al, 2003. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*; 290:891–897.
- World Health Organization. The World Health Report 1997: executive summary. Geneva: World Health Organization: [http://www.who.int/whr/1997/en/whr97\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/1997/en/whr97_en.pdf)
- Kannel WB, 1996. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*; 275:1571–1576.
- Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G, 2009. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 30: 213–224.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P, 2002: Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* ; 287:2570.
- Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, et al, 1984. How well can we predict coronary heart disease? Findings of the United Kingdom heart disease prevention project. *BMJ*; 288:1409–1411.
- Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, et al, 1996. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991: presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation*;93:1981–1992.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2002: Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* ; 51:300.
- He J, Gu D, Wu X, et al, 2005: Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med* ; 353:1124.
- National Institutes of Health 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the Evidence Report. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services.
- White P, Sprague H, Stamler J, et al, 1959. A Statement on Arteriosclerosis, Main Cause of Heart Attacks and Strokes. New York: National Health Education Council.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, et al, 2004: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 109(25 Suppl 1):IV6.
- Ridker PM, Libby P, 2005. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In Branunwald E, ed. *Branunwald’s Heart Disease*. 7th Edition- Elsevier Saunders; p939-958

- Hagman M, Wilhelmsen L, Wedel H, Pennert K, 1987: Risk factors of angina pectoris in a population study of Swedish men. *J Chronic Dis*; 40:265-275
- Hagman M, Wilhelmsen L, Pennert K, Wedel H, 1988. Factors of importance for prognosis in men with angina pectoris derived from a random population sample. The Multifactor Primary Prevention Trial, Gothenburg, Sweden. *Am J Cardiol*, 61(8):530-535.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, on behalf of the INTERHEART Study Investigators, 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*; 364: 937–52
- Schmermund A, Baumgart D, Go`rge G, Gro`nemeyer D, Seibel R, Bailey KR, Rumberger JA, Para D, Erbel R, 1998. Measuring the Effect of Risk Factors on Coronary Atherosclerosis: Coronary Calcium Score Versus Angiographic Disease Severity. *J Am Coll Cardiol*; 31:1267–73.
- Vlietstra RE, Frye RL, Kronmal RA, Sim DA, Tristani FE, Killip T, 1980. Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS). *Circulation*; 62:254-261
- Niccoli G, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F, 2013. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *European Heart Journal* 34, 729–741
- Wilson SH, Celermajer DS, Nakagomi A, Wyndham RN, Janu MR, Ben Freedman S, 1999. Vascular risk factors correlate to the extent as well as the severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*, Oct; 10(7):449-53
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al, 2002: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-2002: Summary Article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* ; 106:1893-1900
- Bogaty P, Brecker SJ, White SE, Stevenson RN, El-Tamimi H, Balcon R, Maseri A, 1993. Comparison of Coronary Angiographic Findings in Acute and Chronic First Presentation of Ischemic Heart Disease. *Circulation*; 87:1938-1946
- Smith Jr. SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr. JW, et al, 2006: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* ; 47(1):e1-121

Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT Jr, Drozda JP Jr, Fesmire FM, Fintel DJ, Fonarow GC, Fox KA, Gray DT, Harrington RA, Hicks KA, Hollander JE, Krumholz H, Labarthe DR, Long JB, Mascette AM, Meyer C, Peterson ED, Radford MJ, Roe MT, Richmann JB, Selker HP, Shahian DM, Shaw RE, Sprenger S, Swor R, Underberg JA, Van de Werf F, Weiner BH, Weintraub WS, 2013. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Acute Coronary Syndromes and Coronary Artery Disease Clinical Data Standards). *Crit Pathw Cardiol*, Jun;12(2):65-105

Jin KN, Chun EJ, Lee CH, Kim JA, Lee MS, Choi SI, 2012. Subclinical coronary atherosclerosis in young adults: prevalence, characteristics, predictors with coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*; (28) Suppl 2:93-100.