

Janete Livianu\*  
 Sérgio Blecher\*  
 Gerd H. Stoerber\*  
 Nabil Mitre\*  
 Tania L. Martinez\*\*  
 Adolpho Barcellini\*\*\*  
 Dirceu Vieira Santos Fº \*\*\*\*

## EVENTO CORONÁRIO EM ADULTOS E JOVENS: ESTUDO DOS FATORES DE RISCO.

*Os fatores predisponentes para a doença coronária foram estudados em 23 pacientes sobreviventes de evento coronário agudo (infarto do miocárdio em 87% e síndrome intermediária em 13% dos casos), com idade entre 28 e 40 anos.*

*O eletrocardiograma mostrou alterações predominantes na parede anterior (47% dos casos), sendo a descendente anterior a artéria mais freqüentemente acometida (39%). A maioria dos pacientes (65%) apresentava lesão obstrutiva (estreitamento do lúmen arterial igual ou superior a 50%) em apenas um vaso e 22% dos casos apresentavam infarto com coronários normais ou com lesão não obstrutiva.*

*Os fatores de risco estiveram presentes nas seguintes porcentagens: antecedente familiar com coronariopatia 61%; hipertensão arterial 22%; tabagismo 83%; diabete melito 90%; obesidade 39%; estresse ocupacional 30%; aumento de tensão emocional na época do infarto 74%; hiperuricemia 74% e grupo sanguíneo A em 52% dos casos.*

*O perfil lipídico mostrou: colesterolemia superior a 250 mg% em 52%; trigliceridemia acima de 150 mg% em 57%; níveis de LDL-colesterol superiores a 190mg% em 39%; taxas de HDL colesterol inferiores a 45 mg% em 65% dos casos.*

*É feita análise crítica dos resultados encontrados, após comparação com os dados da literatura referentes a essa faixa etária.*

*Os autores concluem que nenhum dos elementos isoladamente é o responsável pela doença coronariana e que existem fatores ainda não identificados na gênese do infarto do miocárdio.*

Observa-se incidência crescente de infarto de miocárdio em indivíduos jovens<sup>1-3</sup>. Não existem ainda dados estatísticos definitivos, mas é uma observação constante na clínica diária e nos relatos da literatura. Assim, o conceito de que infarto é doença do indivíduo da 6ª década de vida vem sendo gradativamente modificado.

A aterosclerose coronariana é reconhecida como de etiologia multifatorial<sup>2-4</sup> mas a interação dos diferentes fatores envolvidos não está totalmente esclarecida. Além disso, ressalta-se o número expressivo de infarto de etiologia não-aterosclerótica na faixa etária jovem<sup>3</sup>.

Foi propósito deste estudo analisar os indivíduos que apresentaram evento coronariano agudo com idade igual ou inferior a 40 anos. Maior enfoque foi dado aos fatores de risco e particularmente ao perfil lipídico com o estudo das

fações HDL (high-density lipoprotein) e HDL (low-density lipoprotein) do colesterol e dos assim chamados índices de risco.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

O grupo analisado constou de 23 indivíduos do sexo masculino sobreviventes de evento coronário agudo. O diagnóstico foi estabelecido pela história clínica, curva enzimática, alterações eletrocardiográficas e achados cinecoronarioventriculográficos. Apresentavam infarto do miocárdio 20 indivíduos (87% dos casos) síndrome intermediária 3 pacientes (13%).

A idade variou de 28 a 40 anos, sendo que a maioria (70%) apresentava entre 32 e 37 anos. A média das idades foi de 34,3 anos (gráfico 1).

Para haver coleta uniforme dos dados foi realizada entrevista, utilizando-se um questionário

Trabalho realizado na Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina.

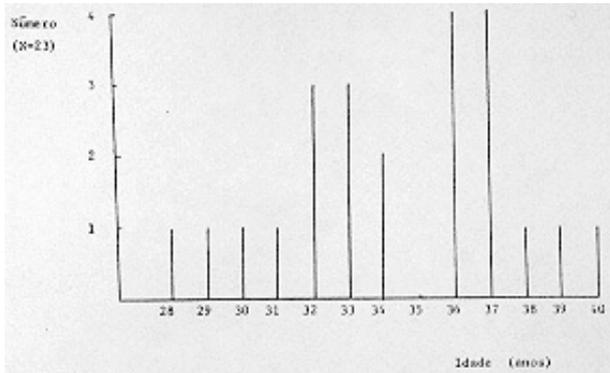
\* Pós-graduando da Disciplina de Cardiologia.

\*\* Médica do Laboratório Central da Disciplina de Patologia Clínica.

\*\*\* Professor Adjunto. Chefe da Disciplina de Cardiologia.

\*\*\*\* Professor Adjunto. Chefe do Ambulatório da Disciplina de Cardiologia.

rio único, e o exame clínico foi feito pelo mesmo grupo de investigadores. Visou-se à obtenção de informações sobre entidades mórbidas prévias do paciente e seus familiares sobre hábitos como tabagismo, presença de conflitos familiares, problemas financeiros, carga horária de trabalho e medicação em uso. O tempo decorrido entre o diagnóstico e a entrevista (ocasião em que foram realizadas as dosagens laboratoriais) foi superior a 2 meses.



Gráf. 1. - Distribuição dos pacientes de acordo com a idade.

Os fatores de risco analisados foram: antecedente familiar de coronariopatia; hipertensão, arterial; tabagismo diabetes melito; obesidade; condições psico-sociais (estresse ocupacional e aumento de tensão na época do infarto); grupo sanguíneo; hiperuricemia e dislipidemias.

Para as dosagens laboratoriais, a colheita de sangue foi realizada após jejum de pelo menos 12 horas e não houve influência de dietas ou drogas hipolipêmicas. Para o teste de sobrecarga de glicose foram considerados os valores obtidos 2 horas após ingestão de 100 gramas de glicose via oral.

A técnica laboratorial foi feita com métodos enzimáticos usando-se "kits" da BMB ou da Abbott com leitura automatizada na ABA-100. A determinação da colesterolemia total foi feita pelo método enzimático CHOD-PAP<sup>5</sup>; HDL-colesterol (HDL) pelo método enzimático CHOD-PAP após precipitação das betalipoproteínas com solução de fosfotunstato de sódio e cloreto de magnésio<sup>6,7</sup>; trigliceridemia por método de hidrólise enzimática<sup>8</sup>; glicemia por método GOD-PAP e com dosagem enzimática específica para glicose<sup>9</sup>; uricemia pelo método de uricase no ultravioleta<sup>10</sup>. O cálculo do LDI colesterol (LDL) foi feito utilizando-se a seguinte fórmula (válida para uso quando o valor dos triglicérides for inferior a 400 mg%):  $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{triglicérides}/5)$ <sup>11</sup>. Nos pacientes com trigliceridemia acima de 250 mg%, as lipoproteínas foram confirmadas pela técnica da ultracentrifugação (preconizada pelo Lipid Research Clinics Program)<sup>12</sup>.

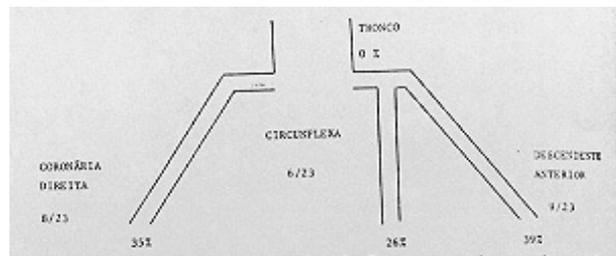
## RESULTADOS

O resumo dos achados clínicos e laboratoriais do grupo analisado é apresentado na tabela I.

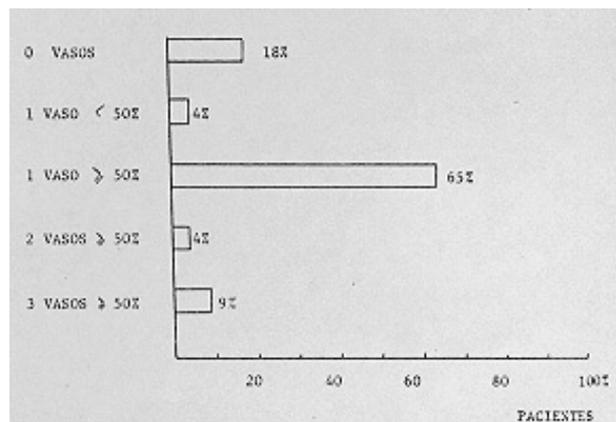
Em relação à alteração eletrocardiográfica, observou-se o comprometimento da parede anterior em 47% dos casos (anterior extensa 22%, ântero-septal 17%, anterior extensa

e lateral 4% e ântero-septal e lateral 4%); da parede inferior em 44% (somente diafragmática 22%, infero-dorsal 13%, infero-látero-dorsal 9%) e da parede lateral em 9%.

Em um total de 23 artérias com lesão obstrutiva, isto é, com obliteração do lúmen arterial em 50% ou mais, houve acometimento da descendente anterior em 39% das artérias; coronária direita em 35% e artéria circunflexa em 26% (gráfico 2). Quanto à porcentagem de vasos acometidos por lesão obstrutiva, encontramos: lesão de 3 vasos em 9% dos casos; lesão de 2 vasos em 4%; lesão de 1 vaso em 65% lesão menor que 50% ou com coronárias arteriograficamente normais em 22%, (gráfico 3).



Gráf. 2. - Distribuição das lesões coronarianas (considerando obstrução de 50% ou mais do lúmen arterial).



Gráf. 3. - Distribuição percentual dos pacientes segundo o número de artérias coronárias acometidas.

O antecedente de coronariopatia, isto é, referência a angina, infarto do miocárdio ou morte súbita em familiares (pais, avós, tios e irmãos) esteve presente em 61% dos pacientes, tendo surgido antes dos 50 anos em 39%.

A hipertensão arterial, quando considerados valores superiores a 140/95 mm Hg, esteve presente em 22% e somente um paciente apresentava pressão arterial diastólica superior a 120 mm Hg.

O tabagismo, considerando quantidade igual ou superior a 20 cigarros/dia, correspondeu a 83% dos pacientes, hábito mantido um tempo médio de 18,8 anos. Na nossa amostra 13% não fumavam; 4% fumavam menos de 20 cigarros/dia, 65% consumiam mais de 20 cigarros/dia, 18% fumavam quantidade superior a 40 cigarros/dia.

Em relação ao diabetes melito, usando critérios de Fajans e Conn, observamos que 9% dos casos apresentavam glicemia de jejum superior a 140 mg% na 2ª hora após sobrecarga,

TABELA I — Resumo dos dados clínicos e laboratoriais.

Paciente	Idade (anos)	Lesão obstrutiva	Hipert. arterial	Anteced. familiar	Tabagismo > 20 cig./d	Obesidade IP < 0,85	Estresse ocupacion.	Tensão emocional	Grupo sanguíneo	Diabetes melitos	Ac. úrico > 7,0 mg%	Níveis de				
												Colesterol > 250 mg%	Triglicérides > 150 mg%	HDL < 45 mg%	LDL > 190 mg%	IR 1 > 4,97
A.B.G.	30	0 vaso	-	-	+	-	+	+	A+	-	+	-	-	+	-	
A.F.	37	0 vaso	-	-	-	+	-	-	O+	-	+	-	-	-	-	
H.J.M.	28	0 vaso	+	-	+	-	+	+	B+	-	-	-	-	+	+	
N.B.	36	0 vaso	+	NP	-	-	+	+	B+	-	+	-	-	+	+	
C.A.B.	33	<50%*	-	-	+	-	+	+	A+	-	+	-	-	+	+	
M.A.N.	32	1 vaso	-	P	-	+	+	+	O+	-	+	-	-	+	+	
J.A.S.	31	1 vaso	-	NP	+	+	+	+	B-	-	-	-	-	+	+	
N.G.S.	34	1 vaso	+	P	+	-	+	+	A+	S	+	-	-	+	-	
E.M.P.	36	1 vaso	-	P	+	-	+	+	O+	-	+	-	-	-	-	
J.C.S.	36	1 vaso	-	P	+	+	+	+	O+	S	-	-	-	+	+	
M.T.M.	33	1 vaso	-	P	+	-	+	+	A+	S	+	-	-	+	+	
W.G.	32	1 vaso	-	NP	+	+	-	-	A+	S	+	+	+	+	+	
C.H.M.	37	1 vaso	-	NP	+	-	-	-	A-	-	+	-	-	+	-	
J.M.N.	32	1 vaso	-	-	+	+	-	-	O+	DM	-	-	-	+	+	
E.B.	33	1 vaso	-	P	-	+	+	+	A+	-	+	-	-	+	+	
R.P.	38	1 vaso	-	NP	+	-	+	+	AB+	-	+	-	-	+	+	
D.R.L.	34	1 vaso	-	-	+	+	-	-	O+	-	+	-	-	+	+	
A.M.S.	37	1 vaso	+	-	+	-	+	+	O+	S	-	-	-	+	+	
N.S.M.	36	1 vaso	-	-	+	-	+	+	A+	S	+	-	-	+	+	
J.R.T.	29	1 vaso	-	-	+	-	+	+	A+	-	+	-	-	+	-	
J.U.G.	40	2 vasos	-	P	+	-	+	+	A+	-	-	-	-	-	-	
C.A.A.	37	3 vasos	-	P	+	-	+	+	A+	-	+	-	-	+	+	
Y.S.	39	3 vasos	+	P	+	+	-	-	A+	DM	+	-	-	-	-	

IP — índice ponderal; IR 1 — índice de risco 1; IR 2 — índice de risco 2; NP — não prematuro; P — prematuro; S — sobrecarga na 2.ª hora superior a 140 mg%; DM — diabetes melito, lesão obstrutiva inferior a 50% em apenas 1 vaso.

encontramos 26%, perfazendo um total de 35% de indivíduos com alteração do metabolismo dos carboidratos (diabete clínico e diabete bioquímico).

A obesidade foi encontrada em 39% dos casos. Adotamos como critério índice ponderal inferior a 0,85, que corresponde a 18% ou mais de excesso de peso em relação ao ideal. O cálculo foi feito pela fórmula:

$$\text{índice ponderal} = \frac{\text{Altura (cm)} - 100}{\text{peso (Kg)}}$$

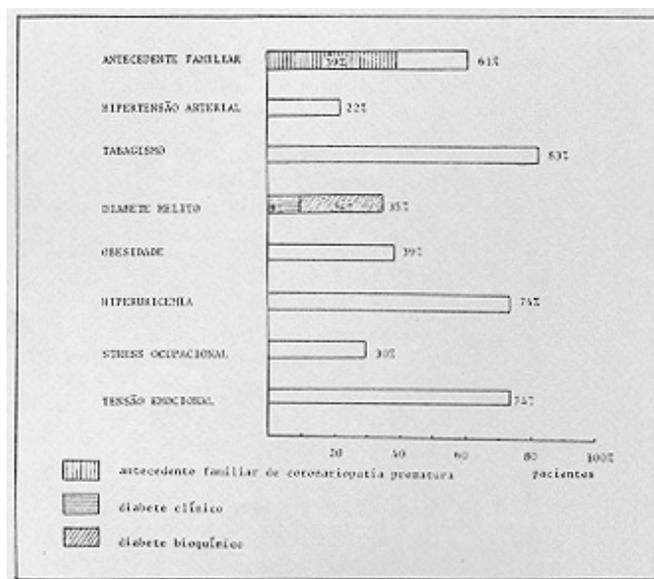
Dentro das condições psicossociais, analisamos o estresse ocupacional e o aumento de tensão emocional na época do infarto. Estresse ocupacional foi definido por Martins de Oliveira <sup>4</sup> como insatisfação profissional associada a carga horária de trabalho superior a 60 horas/

semana e esteve presente em 30%. O aumento de tensão emocional na época do infarto foi estabelecido pela presença de conflitos familiares ou profissionais ou financeiros e foi encontrado em 74% dos pacientes.

A determinação do grupo sanguíneo mostrou a seguinte distribuição: grupo A -52% dos casos, grupo AB- 4% , grupo O- 31% e grupo B -13%. Consideramos a seguinte distribuição para a população do Estado de Paulo: grupo A- 39%, grupo AB- 3%, grupo O -48% e grupo B- 10%<sup>13</sup>.

Em relação aos níveis de ácido úrico, encontramos variação de 4,4 a 11,3 mg%, sendo que 74% da amostra estudada apresentou valores superiores a 7,0 mg%.

Estes dados encontram-se resumidos no gráfico 4.



Gráf. 4. - Distribuição dos fatores de risco de acordo com a porcentagem de pacientes acometidos (I).

No perfil lipídico sanguíneo, foram estudados o colesterol total, suas frações HDL e LD e os triglicérides.

A colesterolemia total apresentou variação de 193 a 482 mg%. Em 83% dos casos foram detetados valores superiores a 200 mg%; 52% apresentavam colesterolemia acima de 250 mg% e 13% resultados superiores a 300 mg% (gráfico 5a). Os valores de HDL variaram de 25 a 70 mg%. Valores iguais ou superiores a 35 mg% foram encontrados em 61% dos casos; 45% apresentavam HDL iguais ou superiores a 4 mg% (gráfico 5b). Os níveis de LDL oscilaram entre 86 e 400 mg%. Em 61% dos pacientes o LDL foi superior a 150 mg% e acima de 190 mg% foi verificado em 39% (gráfico 5c).

A trigliceridemia oscilou de 62 a 400 mg%: em 57% dos casos foi superior a 150 mg% e em 35% esteve acima de 200 mg% (gráfico 5d).

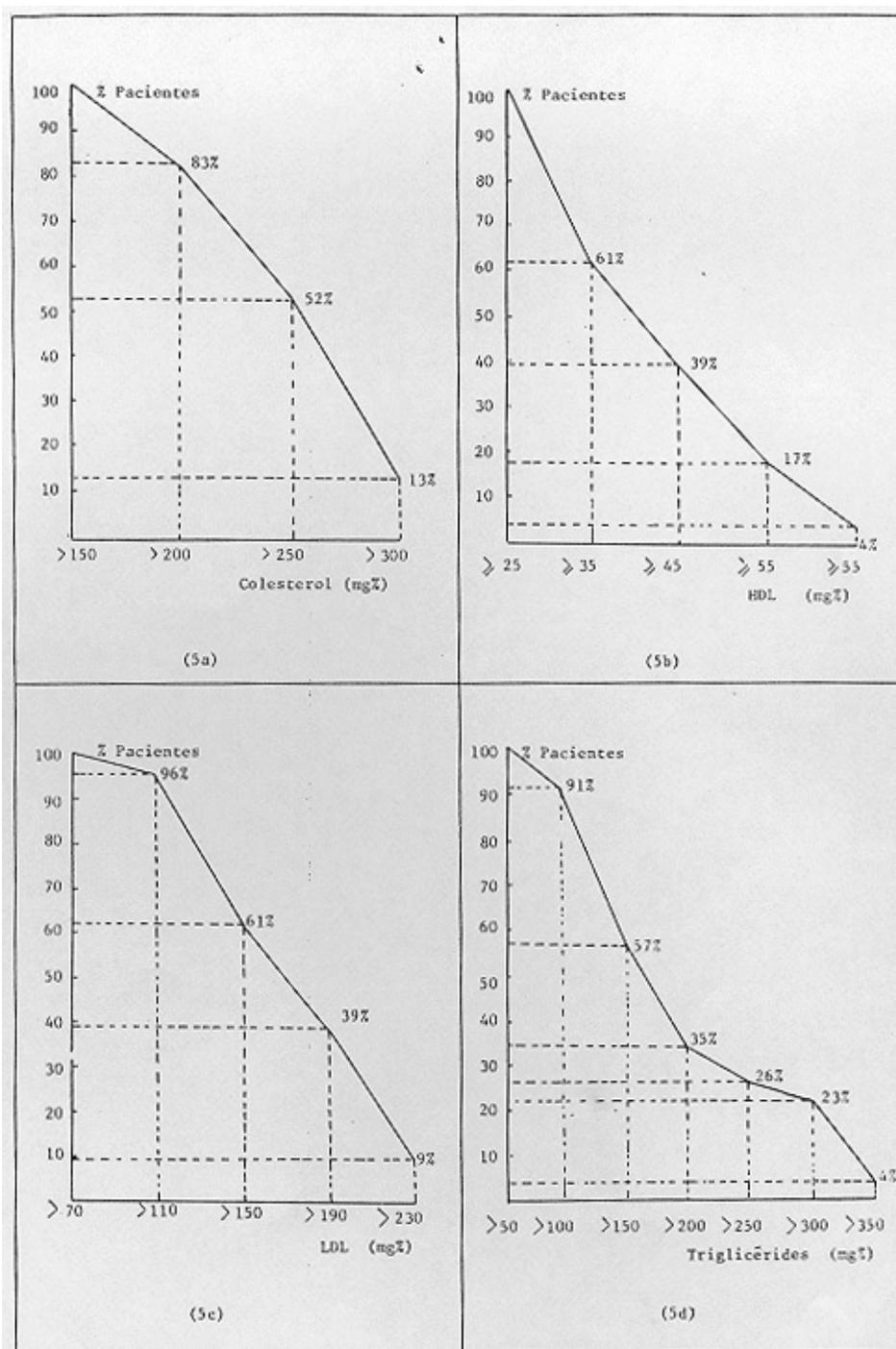
No gráfico <sup>15</sup>, apresentamos a distribuição porcentual decrescente dos valores encontrados, que permite a análise segundo os vários critérios de normalidade.

O índice de risco 1 é calculado pela razão colesterol total/ HDL <sup>14,15</sup>, sendo que 83% dos pacientes tinham índice de risco 1 acima de 4,97 e somente 9% estavam acima de 9,55. O índice de risco 2 é obtido pela razão LDL/ HDL e 65% dos pacientes mostravam índice de risco 2 superior a 3,55, sendo que apenas 17% se mostravam acima de 6,25 (tab. II).

O resumo das alterações lipídicas encontra-se no gráfico 6.

TABELA II - Índices de risco 1 e 2.

Índice de risco 1 = $\frac{\text{colesterol}}{\text{HDL}}$		Índice de risco 2 = $\frac{\text{LDL}}{\text{HDL}}$	
IR 1	% casos	IR 2	% casos
≤ 4,97	17%	≤ 3,55	35%
4,98 - 7,26	61%	3,56 - 4,90	35%
7,27 - 9,54	13%	4,91 - 6,24	13%
≥ 9,55	9%	≥ 6,25	17%



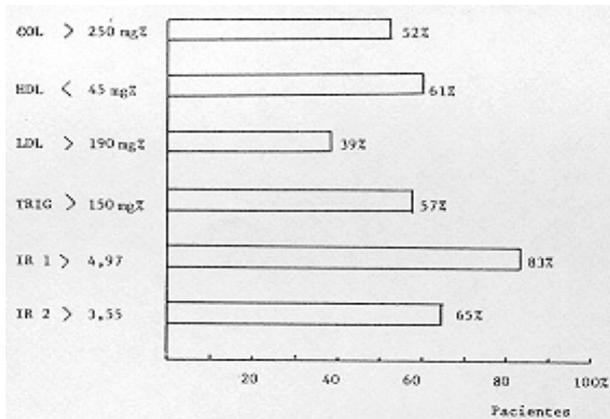
Gráf. 5. - Perfil lipídico. 5a) Distribuição da colesterolemia total expressa como porcentagem de indivíduos excedendo certa concentração; 5b) distribuição do HDL - colesterol expressa como porcentagem de indivíduos excedendo uma certa concentração; 5c) distribuição do LDL - colesterol expressa como porcentagem de indivíduos excedendo certa concentração; 5d) distribuição da trigliceridemia expressa porcentagem de indivíduos excedendo certa concentração.

### COMENTÁRIOS

Grandes esforços têm sido dispendidos para definir fatores de risco para doença coronariana: seu conceito, quais são e como agem. Uma das definições mais aceitas é a de Stamler<sup>16</sup>, para quem fatores de risco são aqueles hábitos, traços e anormalidades associados a considerável

aumento (100% ou mais) na susceptibilidade para doença coronariana e em especial para o seu desenvolvimento precoce.

Acredita-se que a coronariopatia aterosclerótica surge a partir de um substrato individual (bagagem genética e enzimática) sobre o qual agem os fatores coadjuvantes. Esses fazem parte de um "protocolo" de risco coronariano, on-



Gráf. 6 - Distribuição dos fatores de risco de acordo com a porcentagem de pacientes acometidos (II). Col. - colesterol total; HDL - HDL - colesterol; LDL - colesterol; Trig. triglicérides; IR 1 - índice de risco 1; IR 2 - índice de risco 2.

de nem todos os componentes são conhecidos atualmente<sup>17</sup>. Neste trabalho, é feita a análise dos fatores mais citados pela literatura, sendo que alguns ainda são discutíveis, tais como a hiperuricemia, grupo sanguíneo A e obesidade. O estudo foi limitado a indivíduos jovens do sexo masculino objetivando maior homogeneidade da amostra, já que também outros fatores predisponentes agem sobre o sexo feminino<sup>18</sup>.

A avaliação ideal dos fatores de risco deveria ser feita por estudo prospectivo em amostra suficientemente numerosa para permitir análise estatística. Os resultados assim obtidos seriam comparados com a própria população a que os indivíduos coronarianos pertencem<sup>19</sup>. Encontramos inúmeras dificuldades para alcançar esse objetivo e, por esse motivo, utilizamos dados de vários autores para comparação. As características principais dos trabalhos consultados e que estudam populações em faixa etária semelhante à nossa estão especificadas na tabela III 1-4,20-27.

Encontramos maior frequência de comprometimento eletrocardiográfico da parede anterior, sendo a descendente anterior a artéria mais afetada. Esses dados são concordes com a literatura (tab. IV, V), mostrando que a doença aterosclerótica em jovens é, em geral, localizada, comprometendo apenas um vaso e existe porcentagem significativa de infarto com coronárias normais ou com lesão não obstrutiva<sup>14,22,26,27</sup>.

Warren e col.<sup>3</sup> consideram que o infarto do miocárdio em adulto jovem é doença com pelo menos 3 etiopatogenias diferentes: obstrução coronariana por aterosclerose; anomalia congênita da vasculatura coronária e infarto com coronárias angiograficamente normais.

A presença de antecedente familiar de coronariopatia é bastante comentada pela literatura, sendo salientado o seu valor quando os familiares também foram acometidos precocemente<sup>28</sup>. Na tabela III, verificamos que o antecedente familiar ocorreu em porcentagens diferentes entre os autores. Acreditamos que isso seja devido, em parte, aos vários critérios utilizados, sendo que alguns autores não os relataram nas publicações. Gertler e col.<sup>21</sup>,

considerando a presença do infarto do miocárdio apenas no pai e mãe dos pacientes, encontram 27% enquanto que Roth e col.<sup>1</sup> analisaram os parentes (pais, avós e irmãos) afetados em idade "precoce", referindo maior número de (67%). Em nossa casuística, 61% dos pacientes referiam história familiar, sendo que em 39% a incidência era prematura (menor que 50 anos). Por outro lado, se considerarmos apenas os indivíduos com obstrução coronariana por aterosclerose (13/17), essa porcentagem se eleva para 72%. A presença de história familiar indubitavelmente reflete fatores genéticos e enzimáticos, mas não devemos menosprezar a existência de padrões familiares de alimentação e obesidade que possam estar envolvidos<sup>24</sup>.

A hipertensão arterial é fator de risco largamente reconhecido nos indivíduos com idade superior a 50 anos. É considerada de menor relevância para infartados jovens<sup>19</sup>, pois provavelmente não importam somente os níveis pressóricos mas também a duração da doença hipertensiva<sup>20</sup>. Pela análise da tabela III, verificamos que vários autores não especificam o valor crítico considerado, prejudicando a comparação dos resultados. Por outro lado, houve bastante semelhança dos nossos achados (22% dos casos) com a literatura, quando são considerados níveis pressóricos de 140/95 mm Hg com hipertensão arterial.

O tabagismo foi encontrado em 83% de nossa casuística, sendo que na maioria das séries estudadas ele também esteve presente em porcentagem elevada (tab. III). No entanto, deve-se lembrar que o fumo é um hábito disseminado atualmente, sendo elevado o número de fumantes nessa faixa etária. Além disso, não está claro se o fumo em excesso é realmente fator causal por si só ou se expressa maior irritabilidade, estresse e excesso de trabalho dos indivíduos<sup>1</sup>. Segundo estudo de Framingham<sup>19</sup>, o fumo agiria como fator coadjuvante no aparecimento de trombose e arritmias na presença coronárias já lesadas.

O diabetes melito tem influência considerável na gênese e rápido desenvolvimento de aterosclerose nos grupos mais idosos, principalmente no sexo feminino. Apenas 9% dos casos apresentavam hiperglicemia de jejum, sendo a incidência encontrada pela literatura igualmente pouco expressiva (tab. III). É considerado um fator de risco de menor importância para a doença coronariana em adultos jovens<sup>4,19</sup>. Deve-se notar a elevação dessa incidência quando consideramos também os indivíduos com hiporperglicemia após sobrecarga (35%).

A obesidade esteve presente em 39% da nossa casuística e verifica-se, na tabela III, veracidade de resultados entre os autores. Isso se deve à não uniformidade de conceituação também porque provavelmente as populações a que os pacientes pertencem não são semelhantes nesse aspecto. Existe tendência a se acreditar que, na doença coronariana, a obesidade não agiria como fator de risco independente, mas sim seria um fator que freqüentemente estaria vinculado a hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e diabetes<sup>16</sup>.

O mecanismo de ação da hiperuricemia ainda precisa ser elucidado, pois não se sabe se agiria independentemente ou por associação

TABELA III — Revisão bibliográfica.

Autor	Pais	Ano	N.º de indivíduos	Sexo	Idade (anos)	Clinica	Anteced. Familiar coronariopatia	Hipert. arterial (mm Hg)	Tabagismo (cigarros/dia)	Diabetes	Obesidade	Fatores psico-sociais	Níveis de ácido úrico (mg %)				
							% casos	Critério	% casos	Critério	% casos	Critério	% casos				
Yaser e col. <sup>20</sup>	EUA	1948	866	M	18 a 39	IM ou angor	—	> 140/90	20%	> 20	71%	> 25% peso ideal	50%	—	—	—	
Gerler e col. <sup>21</sup>	EUA	1960	100	97 M 3 F	<40	IM	27% pais afetados	—	—	—	—	—	> 5,4	28%	—	—	
Kaplan e col. <sup>22</sup>	EUA	1965	59	51 M 8 F	21 a 35	IM	—	n.e.	34%	n.e.	18%	n.e.	27%	—	—	—	
Hatch e col. <sup>23</sup>	EUA	1966	24	M	<45	IM	n.e.	70%	—	n.e.	10%	—	—	—	—	—	
Roth e col. <sup>1</sup>	EUA	1967	53	51 M 2 F	<40	IM	67% precoce	n.e.	11%	> 15	70%	n.e.	60%	> 6,0	45%	—	
Walker e col. <sup>24</sup>	EUA	1967	100	M	<40	IM	n.e.	n.e.	28%	> 20	60%	> 20% peso ideal	60%	—	—	—	
Dolder e col. <sup>25</sup>	9 países	1975	240	M	<40	IM	25% óbito p/IM	n.e.	15%	> 1	80%	glic. jejum > 120 mg%	19%	—	—	—	
Buchanan e col. <sup>26</sup>	EUA	1976	56	46 M 10 F	<45	IM	n.e.	n.e.	39%	n.e.	9%	sabla ter diabetes	38%	—	—	—	
Savran e col. <sup>27</sup>	EUA	1976	38	M	<40	IM	n.e.	n.e.	11%	n.e.	89%	> 15% peso ideal	55%	—	—	—	
Martins Oliveira <sup>1</sup>	Brasil	1978	102	M	30 a 42	IM ou angor	32% <55 anos	> 140/95	23%	> 20	66%	glic. jejum > 120 mg%	13%	stress ocupacional	27%	—	
Bergstrand e col. <sup>2</sup>	Suécia	1978	25	M	<40	IM	20% morte car. diaçca	> 160/95	9%	> 15	82%	> 20-25% p. ideal	8%	—	—	—	
Warren e col. <sup>3</sup>	EUA	1979	68	65 M 3 F	<35	IM	—	> 140/90	19%	> 1	73%	—	—	—	—	—	
Autor	Brasil	1980	23	M	<40	IM ou SI	61% total <50 anos	> 140/95	22%	> 20	83%	glic. jejum > 125 mg%	9%	stress ocupacional	74%	74%	> 7,0

M — masculino; F — feminino; IM — infarto do miocárdio; SI — síndrome intermiocárdica; n.e. — não especificado pelo autor; IP — índice ponderal; p — peso.

**TABELA IV - Comparação com os dados da literatura referentes à alteração eletrocardiográfica.**

Autor	Savran <sup>27</sup> e col.	Buchanan <sup>26</sup> e col.	M. Oliveira <sup>4</sup>	Warren <sup>3</sup> e col.	Autor
Eletrocardiograma					
Parede inferior	43%	46%	53%	44%	44%
Parede anterior	47%	50%	41%	38%	47%
Parede posterior	-	4%	2%	4%	-
Parede lateral	5%	-	4%	-	9%
Subendocárdica	5%	-	-	23%	-

**TABELA V - Comparação com os dados da literatura referentes ao número de vasos acometidos**

Número de vasos	Autor	Nenhum vaso	Lesão ≤ 50%	1 vaso	Lesão > 50 %	
					2 vasos	3 vasos
	Savran e col. <sup>27</sup>	8%	-	47%	21%	24%
	Bergstrand e col. <sup>2</sup>	17%	-	59%	12%	12%
	Warren e col. <sup>8</sup>	13%	-	27%	18%	38%
	Autor	18%	4%	65%	4%	9%

com outros fatores de risco. Atualmente, as evidências sobre a relação entre hiperuricemia e gota com doença coronariana estão tornando-se mais fortes, principalmente para indivíduos jovens<sup>19,29</sup>. Chamou-nos atenção a elevada porcentagem (74%) da hiperuricemia encontrada, sendo que havia apenas um caso de gota clinicamente manifesta e somente dois pacientes faziam uso de diuréticos. Não temos dúvida que esse fator predisponente merece estudos mais aprofundados.

Em relação aos grupos sangüíneos, existe tendência a se acreditar que, possivelmente por fatores genéticos, o grupo A apresentaria predisposição maior para desenvolver aterosclerose coronariana, havendo diminuição proporcional do grupo O. Segundo a literatura<sup>4,30</sup>, a influência dos grupos sangüíneos se torna mais nítida em comunidades onde é baixa a incidência de doença coronariana e a ação dos demais fatores ambientais é menos expressiva. No nosso material, encontramos mais incidência do grupo A (52%) e menor porcentagem do grupo O (31%) em relação à população em geral, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Sabe-se que um episódio de insuficiência coronariana aguda e/ou o aparecimento de arritmias podem ser desencadeados por aumento da tensão emocional. Provavelmente, se esse estado for mantido constante, pode conduzir ou acelerar o desenvolvimento de coronariopatia, pela maior liberação de catecolaminas e, talvez por alterações na trombogênese<sup>31</sup>. Através do estresse ocupacional, presente em 30% dos casos, analisamos aqueles indivíduos que estão insatisfeitos com seu trabalho diário e além disso o exercem durante um número excessivo de horas, levando a um estado tensional constante. O relato de problemas financeiros ou familiares ou profissionais que levaram ao aumento da tensão emocional na época do infarto foi referido por 74% dos pacientes. A avaliação quantitativa dos fatores psicossociais apresenta-se difícil, pois estão envolvidos

múltiplos aspectos subjetivos para o paciente e para o investigador. Talvez a caracterização do paciente segundo os padrões de comportamento A e B (classificação de Friedman e Rosenman)<sup>32</sup> forneça resultados mais objetivos, mas não foi por nós realizada.

Precedendo a análise do lipidograma, queremos ressaltar a dificuldade encontrada para definir os valores normais, tanto para o colesterol e frações como para os triglicérides. Os níveis críticos variam segundo os autores e mais ainda segundo a população considerada<sup>33-35</sup>. Também deve ser lembrado que o conceito de normalidade é bastante relativo. Em população com alta prevalência de coronariopatia aterosclerótica (como é a dos EUA, por exemplo), o valor que corresponde à média dos indivíduos pode ser considerado como "normal" apenas para essa população (ou outra que apresente hábitos sociodietéticos semelhantes). Em hipótese alguma, esse valor "normal" seria sinônimo de valor ideal para a não-aterogênese. Como última ressalva, deve ser levado em conta que não existem até o momento, estudos epidemiológicos estabelecendo os limites da normalidade para a população brasileira.

Em termos populacionais, sabe-se que existe uma correlação positiva entre os níveis de colesterolemia total e o desenvolvimento de doença coronariana<sup>16,17</sup>. É considerado um dos fatores de risco mais importantes para a faixa etária jovem<sup>19</sup>. Epidemiologicamente, considera-se colesterolemia igual ou inferior a 200 mg% como nível ótimo para a saúde cardiovascular das populações<sup>35</sup>. Em nosso material, 83% dos casos apresentavam colesterolemia total acima desse valor. Encontramos 52% dos pacientes com colesterolemia superior a 250 mg%, que é aceito por vários autores como limite superior da "normalidade"<sup>28</sup>. Por outro lado, poucos apresentavam hipercolesterolemia acentuada: apenas 13% tinham colesterol superior a 300mg%. Não será apresentada a média dos valores encontrados, pois ela não é representativa da

nossa amostra. Apesar das diversas características comuns entre os indivíduos estudados, não houve homogeneidade entre os valores do lipidograma que

apresentaram considerável amplitude de variação. A maioria dos trabalhos consultados faz referência aos valores médios e aos limites inferior e superior encontrados (tab.

**TABELA VI - Comparação com os dados da literatura referentes à colesterolemia total.**

Autor	Colesterolemia				% casos
	Média (mg%)	Desvio-padrão (mg%)		Varição (mg%)	
Gertler e col. <sup>21</sup>	287	66	167-490	> 309 mg%:	42%
Kaplan e col. <sup>22</sup>	297	63	191-460	-	
Roth e col. <sup>1</sup>	-	-	138-516	> 240 mg%:	67%
Walker e col. <sup>24</sup>	316	79	-	-	
Blackett e col. <sup>19</sup>	308	100	-	> 220 mg%:	84%
				> 260 mg%:	67%
Dolder e col. <sup>25</sup>	-	-	-	> 280 mg%:	25%
Bergstrand e col. <sup>2</sup>	289	42	-	> 270 mg%:	60%
Autor	-	-	193-482	> 250 mg%:	52%

VI) 1,2,19,21,22,24,25,27.

Não houve relação entre hipercolesterolemia e obesidade. Isso parece acontecer porque diferentes determinantes levam ao aumento do colesterol (ingestão de ácidos graxos saturados e também predisposição genética) por um lado e à obesidade (ingestão calórica excessiva e gasto energético reduzido) de outro<sup>19</sup>.

Os triglicérides apresentam importância variável para a literatura. Para alguns autores, haveria ainda poucas evidências sobre a área contribuição dos triglicérides na aterogênese<sup>36,37</sup>. Para outros, a hipertrigliceridemia seria um fator de risco contribuinte mas de menor importância que a hipercolesterolemia, quando já existe aterosclerose coronariana<sup>19,38</sup>. Já Salel e col.<sup>39</sup> deram maior importância à hipertrigliceridemia, considerando-a como um dos achados mais expressivos em população de adulto jovem coronariano. As considerações feitas a respeito dos valores normais para o colesterol também são válidas para os triglicérides. Além disso, podemos questionar qual é a dosagem real dos triglicérides, pois se sabe que a sua quantificação sofre influência de vários fatores e não apenas do jejum de 12 horas que precede a colheita de sangue. Observa-se que um mesmo indivíduo pode apresentar níveis variáveis se a amostra de sangue for obtida em dias diferentes. Na nossa amostra, 57% dos pacientes apresentavam valores superiores a 150mg% enquanto que apenas 35% ultrapassavam o valor de 20 mg%. Verificou-se tendência maior à hipertrigliceridemia e hiperuricemia entre os obesos.

O reconhecimento do HDL e do LDL não é recente. Já em 1950, Gofman, após estudo da flutuação das lipoproteínas por ultracentrifugação, mostrou que indivíduos com aterosclerose têm maior concentração de certas moléculas de lipoproteínas, agrupadas na classe Sf 10-20, que correspondem a uma fração das beta-lipoproteínas<sup>40-42</sup>. Barr, em 1951, mostrou que indivíduos com doença aterosclerótica apresentavam redução relativa e absoluta das alfa-lipoproteínas e aumento das beta-lipoproteínas, sendo essas alterações evidentes mesmo na ausência de hipercolesterolemia<sup>43</sup>.

O LDL corresponde às lipoproteínas beta e acredita-se que possui alto potencial aterogênico, pois níveis elevados de LDL favorecem o desenvolvimento de doença

coronariana<sup>36,37</sup>. Na nossa casuística, esteve acima de 150 mg% em 61% dos casos e, considerando 190% como o limite superior dos valores normais, 39% ultrapassaram esse nível.

O HDL, que corresponde à fração alfa do colesterol, é considerado como "protetor" na gênese da aterosclerose<sup>37</sup>. Sua ação seria o transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde é metalizado e excretado na secreção biliar<sup>44-46</sup>. Sabe-se que, à medida que os níveis de HDL vão diminuindo, existe maior tendência a desenvolver coronariopatia aterosclerótica, estabelecendo-se uma relação inversa (independente das demais lipoproteínas plasmáticas) entre o HDL e a prevalência dessa doença<sup>36,37,47,48</sup>.

Existem atualmente 4 grandes pesquisas epidemiológicas sobre aterosclerose coronariana, onde está envolvido o HDL: 1) The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study (Castelli e col.)<sup>36</sup>; 2) The Framingham Heart Disease Epidemiology Study (Gordon e col.)<sup>37</sup>; 3) The Tromso Heart-Study (Miller e col.)<sup>47</sup>; 4) The Israeli Ischemic Heart Disease Study (Goldbourt e col.)<sup>48</sup>. Esses estudos estão sendo feitos em amostras populacionais estatisticamente significantes em várias faixas etárias e, através de resultados parciais, mostram que o colesterol total e sua fração LDL fornecem a melhor caracterização do risco populacional de desenvolver aterosclerose coronariana. Concluem, também, que a predição de risco individual é substancialmente melhorada, em sociedade de alto risco, pela edição dos valores de HDL e pela sua relação com o colesterol total e o LDL<sup>35</sup>. Vale ressaltar que apenas um estudo (The Tromso Heart-Study) está lidando com indivíduos com idade inferior a 40 anos, o que limita as informações acima para populações mais jovens.

Verifica-se variação do HDL segundo idade, sexo, consumo de álcool, fumo e atividade física<sup>44,45,49</sup>. Um aspecto que deve ser lembrado é a presença do erro metodológico, que pode levar a alterações de 5 mg% nos resultados, conduzindo a falhas de interpretação.

Não existe uniformidade quanto aos valores considerados normais para o HDL: alguns autores<sup>37</sup> consideram 35% e outros<sup>14,15</sup>, 45 mg% como nível crítico para risco individual. No

nosso estudo, feito em indivíduos previamente infartados, encontramos 61% com HDL igual ou superior a 35 mg% e 39% tinham HDL igual ou superior a 45 mg%. Esses dados sugerem que o nível de 35 mg% não foi protetor e talvez o seja 45% ou mesmo valores mais altos.

Usando os valores encontrados para o colesterol total e suas frações, existem várias proposições para se quantificar o risco de desenvolver coronariopatia aterosclerótica. São números que resultam de cálculo matemático, de significado fisiológico bastante limitado<sup>37</sup>. Castelli, em 1977, calculou o índice de risco 1 pela razão Colesterol/HDL e o índice de risco 2 pela proporção LDL/

HDL<sup>14,15</sup>. Após estudos populacionais, concluiu que índice de risco 1 igual a 4,97 representaria o risco da média populacional para desenvolver aterosclerose coronariana e o valor 9,55 seria indicativo de risco duas vezes maior. Em relação ao índice de risco 2 considerou os valores 3,55 e 6,25, respectivamente (tab. VII). Gordon e col.<sup>37</sup>, também em 1977, sugerem a soma linear dos valores encontrado e Yano e col.<sup>50</sup>, em 1980, fazem referência ao índice aterogênico, calculado pela fórmula

$$\frac{:(\text{Colesterol HDL})}{\text{HDL}}$$

**TABELA VII - Risco da média populacional de desenvolver coronariopatia aterosclerótica: caracterização segundo os índices de risco 1 e 2 (Castelli, 1977).**

Sexo	Risco de coronariopatia aterosclerótica	Colesterol HDL (índice de risco 1)	LDL HDL (índice de risco 2)
Masculino	1/2 média populacional	3,43	1,00
	média populacional.	4,97	3,55
	2 x média populacional	9,55	6,25
	3 x média populacional	23,99	7,99
Feminino	1/2 média populacional	3,27	1,47
	média populacional	4,44	3,22
	2 x média populacional	7,05	5,03
	3 x média populacional	11,04	6,14

Castelli, 1977

Em nossa investigação, adotamos o cálculo pelos índices de risco 1 e 2, elevados em 83% e 65% dos casos, respectivamente. Por outro lado, poucos pacientes os apresentavam muito alterados: 9% acima de 9,55 para o índice de risco 1 e 17% acima de 6,25 para o índice de risco 2.

Várias ressalvas devem ser feitas em relação aos índices de risco: 1) valores proporcionais podem fornecer o mesmo resultado numérico mas com significado patológico diferente; 2) os limites estabelecidos por Castelli foram calculados para colesterolemia total até 200 mg%. Se considerarmos valores de colesterolemia mais elevados, haveria diminuição da sensibilidade do teste mas sua especificidade seria maior; 3) o valor preditivo desses índices para o infarto do miocárdio na população brasileira ainda deve ser determinado e, por esse motivo, a sua valorização, principalmente como análise isolada, é destituída de significado.

A análise dos resultados apresentados mostra que, considerando como critério os limites ideais para a não aterogênese, elevada porcentagem dos nossos pacientes tinha o lipidograma alterado. No entanto, poucos apresentavam valores extremos, isto é, dislipidemia como doença propriamente dita. Como vivemos em uma sociedade com alta prevalência de doença aterosclerótica, onde os valores "habituais" do lipidograma provavelmente não são "normais", os dados obtidos em nossa amostra não permitem diferenciá-los da população em geral.

Neste ponto da discussão, surge a dúvida: por que esses indivíduos jovens infartaram? Seguramente aqueles com doença dislipidêmica pertencem a um universo de

indivíduos mais susceptíveis a desenvolver aterosclerose. Para diferenciar o restante da população, onde se situa a maior parte dos pacientes estudados, resta identificar outros fatores que com certeza não agem isoladamente. Além disso, deve-se lembrar que existem diversos elementos atuando na gênese do infarto, independente da presença de aterosclerose coronariana. Entre eles, podemos citar: espasmo arterial, alteração da agregação plaquetária, anormalidades da microcirculação, defeitos na utilização e difusão do oxigênio, arterites, etc.<sup>51,53</sup>.

#### CONCLUSÃO

Os autores concluem que, para essa população de infartados jovens do sexo masculino: 1) tabagismo, aumento de tensão emocional, índices de risco 1 e 2 e hiperuricemia são os fatores de risco mais frequentes; 2) o poder discriminatório do tabagismo e da tensão emocional é pequeno, pois se sabe ser alta a porcentagem de fumantes e de indivíduos "normais" sob estresse (dado subjetivo de difícil avaliação) nesta faixa etária; 3) quanto aos índices de risco, sua valorização é prejudicada, pois inexistem estudos para a população brasileira demonstrando sua especificidade, sensibilidade e capacidade de previsão para o infarto do miocárdio; 4) o perfil lipídico está alterado em número expressivo dos vasos mas as porcentagens obtidas variam segundo os vários conceitos de normalidade. Por outro lado, poucos apresentam valores extremos de colesterolemia, trigliceridemia, HDL e LDL; 5) o diabete melito e a hipertensão arterial têm menor influência, diferente do que é observado na faixa etária mais idosa; 6) existe maior porcentagem de grupo

sangüíneo A e menor incidência do grupo O em relação à população em geral mas a diferença não é estatisticamente significativa; 7) o antecedente familiar parece ser um indicador de risco para indivíduos jovens com infarto do miocárdio por aterosclerose coronariana.

Finalmente, os autores acreditam que os fatores predisponentes estão intercorrelacionados e que ainda não foram todos identificados. Por exercerem ação conjunta, a análise isolada de cada um carece de significado.

### SUMMARY

The risks of coronary heart disease were studied in 23 patients who survived acute coronary attack (myocardial infarction in 87 % and intermediate syndrome in 13% of the cases), between the ages of 28 and 40 years.

The electrocardiogram showed changes mainly in the anterior wall (47% of the cases) and the left anterior descending was the most frequently occluded artery (39%). Most of the patients (65%) showed obstructive lesions (narrowing of the arterial lumen equal or superior to 50%) in only one vessel and 22% of the cases had infarction with normal coronaries or with a non-obstructive lesion.

The risk factors were present in the following percentages: Family history of coronary heart disease -61%; hypertension -22%; cigarette smoking - 83%; diabetes mellitus - 9%; obesity - 39%; occupational stress - 30%; increase in emotional strain during the period preceding the infarction - 47%; hyperuricaemia - 74%; blood group A in 52% of the cases.

The lipidic profile showed: cholesterol superior to 250 mg% in 52%; triglyceride above 150mg% in 57%; LDL-cholesterol superior to 190 mg% -39%; HDL - cholesterol inferior to 45mg% - 61%; risk rate 1 above 4,97 in 83% and risk rate 2 superior to 3.55 in 65% of the cases.

A critical analysis of the results was made after having compared them to the data of the bibliography concerning this age bracket.

The authors conclude that none of the elements singly are responsible for the coronary heart disease and that there are still non-identified factors in the genesis of the myocardial infarction.

### REFERÊNCIA

1. Roth O.; Berki, A.; Goodwin, W. D. -Long range observations in fifty-three young patients with myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 19: 331, 1967.
2. Bergstrand, R.; Vedin, A.; Wilhelmsson, C.; Wallin, J.; Wedel, H.; Wilhelmsen, L. -Myocardial infarction among men below age 40. *Br. Heart J.* 40: 783, 1978.
3. Warren, S.E.; Thompson, S.I.; Vieweg, W. V.R -Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. *Chest*, 75: 667, 1979
4. Martins de Oliveira, J. -Fatores de risco coronariano. Ed. Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 1978.
5. Allain, C.C.; Poon, L.; Chan, S.G.; Richmond, W.; Fu, P. - Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem* 20: 470, 1974.
6. Lopes Virella, M. F.Stone, P.; Ellis, S.; Colwell, J. A. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin.Chem.* 23: 882, 1977.
7. Finley P.R.; Schiffman, R.B.; Williams, R.J.; Licht, D. - Cholesterol in high-density lipoprotein; use of Mg 2/dextran

- sulfate in its enzymic measurements. *Clin. Chem.* 24: 931, 1978.
8. Bucolo, G.; David, H. - Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin. Chem.* 19: 476, 1973.
9. Trinder, P. - Determination of blood glucose using 4-amino phenazone as oxygen receptor. *J. Clin. Path.* 22: 246, 1969.
10. Kageyama, N. - A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase - catalase system. *Clin. Chim. Acta* 31: 421, 1971
11. Beaumont, J.L.; Carlson, L. A.; Cooper, G. R.; Fejfar, Z.; Fredrickson, D.S.; Strasser, T. - Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 43: 891, 1970.
12. Manual of Lipid Operations. Lipid Research Clinics Program, Volume 1: Lipid and lipoprotein analysis, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Pub. N.º (NIH) 75: 628, 1974.
13. Beiguelman, B. - Genética Médica. Edart Edusp, São Paulo, 1979.
14. Castelli, W.P. - HDL in assessing risk of CHD. *Metabolic Therapy*, 6: 1, 1977.
15. Castelli, W.P.; Levitas, I.M. - A new look at lipids - why they're not all bad *Current Prescribing* 6: 39, 1977.
16. Stamler, J. - Epidemiology of coronary heart disease. *Med. Clin. North. Am.* 57: 5, 1973
17. Kannel, W. B. - The role cholesterol in coronary atherogenesis. *Med. Clin. North. Am.* 58: 363, 1974.
18. Arthes, F.G.; Masi, A. T. - Myocardial infarction in younger women. Associated clinical features and relationship to use of oral contraceptives drugs. *Chest*, 70: 574, 1976.
19. Blacket, R.B.; Leelarthapin, B.; Palmer, A. J.; Woodhill, J. M. Coronary heart disease in young men: a study of seventy patients with a critical review of etiological factors. *Aust. N. Z. J. Med.* 3: 39, 1973.
20. Yater, W. M.; Trauma, A. A.; Brown, W. E.; Fitzgerald, R. P.; Geisler, M. A.; Wilcox, B. B. - Coronary artery disease in men eighteen to thirty-nine years of age. *Am. Heart J.* 36: 334, 481, 683, 1948.
21. Gertler, M. M.; White, P.D. -Young candidates for coronary heart disease, *JAMA* 147: 621, 1951.
22. Kaplan, A. S. - Acute myocardial infarction in patients thirty-five years of age and under. *Dis. Chest* 51: 137, 1967.
23. Hatch, F.T.; Reissell, P.K.; Poon-King, T.W. V.; Canellos, G.P.; Lees, R.S.; Hagopian, L.M. - A study of coronary heart disease in young men. *Circulation*, 33: 679, 1966.
24. Walker, W. J.; Gregoratos, G. - Myocardial infarction in young men. *Am. J. Cardiol.* 19: 339, 1967.
25. Dolder, M. A.; Michael, F.O. - Myocardial infarction in young men. Study of risk factors in nine countries. *Br. Heart J.* 37: 493, 1975.
26. Buchanan, R. A.; Russell, R.O.; Rockley, C. E. -Myocardial infarction in patients less than 45 years old: acute course, angiographic findings and long-term follow-up. *South. Med. J.* 69: 691, 1976.
27. Savran, S.V.; Bryson, A.L.; Welch, T. G.; Zaret, B.L.; McGowan, R. L. Flamm Jr., M. D. - Clinical correlates of coronary cineangiography in young males with myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 91: 551, 1976.
28. DiGirolamo, M.; Schlant, R. J. - Etiology of coronary atherosclerosis. In Hurst, J. W. *The Heart, Arteries and Veins*, 4th edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 1978.
29. Kannel, W. B.; Castelli, W.P.; McNamara, P.M. -The coronary profile. 12-year follow-up in the Framingham Study. *J. Occup. Med.* 9: 611, 1967.
30. Bronte-Stewart, B.; Botha, M. C.; Krut, L. H. - ABO blood groups in relation to ischaemic heart disease. *Br. Med. J.* 1: 1646, 1962.
31. Shimamoto, T. - The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. *J. Atheroscl. Res.* 3: 87, 1963.
32. Friedman, M.; Rosenman, R. H. - Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *JAMA* 169: 1286, 1959.
33. Castelli, W. P.; Cooper, G.P.; Doyle, J. T.; Garcia-Palmieri, M.; Gordon, T.; Homes, C.; Hulley, S.B.; Kogan, A.; Kuchmiak, N.; McGee, D.; Vivic, W. J. - Distribution of triglyceride and total, LDL and HDL cholesterol in several populations: a cooperative lipoprotein phenotyping study. *J. Chron.Dis.* 30: 147, 1977.
34. Heiss, G.; Tamir, I.; Davis, C. E.; Tyroler, H. A.; Rifkind, B. M.; Schonfeld, G.; Jacobs, D.; Trantz, I. D. - Lipoprotein - cholesterol distributions in selected north american populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence

- Study. *Circulation*, 61: 302, 1980.
35. Blackburn, H. (chairman) - Conference on the health effects of blood lipids: optimal distributions for populations. *Prev. Med.* 8: 612, 1979.
  36. Castelli, W. P.; Doyle, T. J.; Gordon, T.; Homes, C. G.; Hjortland, M. C.; Hulley, S. B.; Kogan, A.; Zukel, W. T. - HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*, 55: 767, 1977.
  37. Gordon, T.; Castelli, W. P.; Hjortland, M.; Kannel, W. B.; Dawber, T. R. - High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 62: 707, 1977.
  38. Tibblin, G.; Wilhelmsen, L.; Werko, L. - Risk factors for myocardial infarction and death due to ischemic heart disease and other causes. *Am. J. Cardiol.* 35: 514, 1975.
  39. Salel, A. F.; Riggs, K.; Mason, D.T.; Amsterdam, E. A.; Zelis, R. - The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease. *Am. J. Med.* 57: 897, 1974.
  40. Gofman, J. W.; Jones, H. B.; Lindgren, F.T.; Lyon, T.P.; Elliott, H.A.; Strisower, B. Blood lipids and human atherosclerosis. *Circulation*, 2: 161, 1950.
  41. Gofman, J.W.; Lindgren, F.; Elliott, H.; Mantz, W.; Hewitt, J.; Strisower, B.; Herring, V. - The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science*, 111: 170, 1950.
  42. Jones, H.B.; Gofman, J.W.; Lindgren, F.T.; Lyon, T.P.; Grahan, D.M.; Strisower, B.; Nichols, A.V. - Lipoproteins in atherosclerosis. *Am. J. Med.* 11: 358, 1951.
  43. Barr, D. P.; Russ, E.; Eder, H. A. - Protein - lipid relationships in human plasma. *Am. J. Med.* 11:480, 1951.
  44. H-D-L. and C-H-D. (Editorial) *Lancet* 2: 131, 1976.
  45. Havel, R. J. High-density lipoproteins, cholesterol transport and coronary heart disease (Editorial). *Circulation*, 60: 1, 1979.
  46. Miller, B.J.; Miller, N.E. - Plasma high-densitylipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet*, 1: 16, 1975.
  47. Miller, N.E.; Forde, O.H.; Thelle, D.S.; Mjos, O. D. - High-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. The TromsoHeart-Study. *Lancet* 1: 965, 1977.
  48. Goldbourt, U.; Medalie, J. H. - High-density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease - The Israeli Ischaemic Heart Disease Study. *Am J. Epidemiol.* 109: 296, 1979.
  49. Castelli, W. P.; Gordon, T.; Hjortland, M.C.; Kogan, A.; Doyle, J. T.; Homes, C.G.; Hulley, S. B. Zukel, W.J - Alcohol and blood lipids. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Lancet*, 2: 153, 1977.
  50. Yano, Y.; Irie, N.; Homman, Y.; Tsushima, M.; Takeuchi, I.; Nakaya, N.; Goto Y. - High-density lipoprotein cholesterol levels in the Japanese. *Atherosclerosis*, 36: 173, 1980.
  51. Cheitlin, M. D.; McAllister, H. A.; Castro, C. M. - Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 231: 951, 1975.
  52. Khan, A. H.; Haywood, L. J. - Myocardial infarction in nine patients with radiologically patent coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 291: 427, 1974.
  53. Nixon, J. V.; Lewis, H. R.; Smitherman, T. C.; Shapiro, W. - Myocardial infarction in men in the third decade of life. *Ann. Intern. Med.* 85: 759, 1976.