

Значение показателей липидного обмена в прогнозировании кардиоваскулярного риска у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца

И. В. Танцырева

Кафедра терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ дополнительного образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, г. Челябинск.

Резюме

Цель исследования: на основе проспективного 10-ти летнего наблюдения произвести оценку прогностической значимости показателей липидного спектра крови у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: обследовано 195 человек из них 167 лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (средний возраст $76,3 \pm 0,5$ года). Произведено комплексное клинико-функциональное исследование, изучение показателей липидных спектров крови, включая показатели аполипопротеинового обмена. За исследуемыми клинической группы осуществлено наблюдение в течение 10 лет с анализом течения заболевания, мониторингом фатальных событий и оценкой кардиоваскулярного риска.

Результаты исследования: достоверно увеличивает вероятность смерти от всех причин снижение уровня ХСЛПВП и аполипопротеина А1 (АПОА I) и ненормальное соотношение АПОВ/АПОА1, отношение шансов смерти составило 3,154 (95%ДИ 1,265-7,604), $p=0,011$; 5,0 (95%ДИ 1,335-15,54), $p=0,01$ и 4,62 (95%ДИ 1,05-21,73), $p=0,02$ соответственно. Сердечно-сосудистая летальность так же достоверно увеличивается при снижении уровня ХСЛПВП, АПОА1 и увеличении концентрации аполипопротеина В. Отношение шансов смерти от сердечно-сосудистых причин составило при снижении уровня ХСЛПВП 3,386 (95%ДИ 1,237-9,266), $p=0,014$, при снижении уровня АПОА1 — 5,833 (95%ДИ 1,556-21,874), $p=0,006$, при увеличении уровня АПОВ — 4,62 (95%ДИ 1,04-24,73), $p=0,019$.

Заключение: у исследуемой группы больных мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС повышенные уровни ОХС, ХСЛПНП, ТГ не сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Сниженные концентрации ХСЛПВП и входящих в их состав АПОА1, а так же ненормальное отношение АПОВ/АПОА1 у исследуемой группы мужчин с ИБС пожилого и старческого возраста являются прогностическими факторами кардиоваскулярной смерти в течение 10-ти летнего периода.

Ключевые слова: прогнозирование риска, липиды крови, ишемическая болезнь сердца.

Сердечно-сосудистые заболевания — одна из актуальнейших проблем общества. По данным ВОЗ (2003), атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти в промышленно развитых странах. 85% умерших от ИБС больных составляют лица старше 65 лет. В структуре причин смертности населения пожилого возраста в Российской Федерации первое

место занимают болезни системы кровообращения, основными из которых являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония и цереброваскулярная болезнь [1-3].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень холестерина является причинным фактором прогрессирования ИБС и смерти от сердечно-сосудистых причин. У мужчин старше 65 лет относительный риск ИБС, связанный с повышением холестерина снижается [4-6]. По мнению ряда авторов, у лиц старше 75 лет смертность от ИБС уже не связана с повышенным уровнем холестерина [7-8]. Существуют данные о снижении смертности с повышением холестерина у лиц старческого

И. В. Танцырева — к. м. н.; зам. гл. врача по медицинским вопросам Муниципального Учреждения здравоохранения Городской Клинической поликлиники №8 города Челябинска, соискатель степени доктора медицинских наук кафедры терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, г. Челябинск.

возраста [9-10]. Так, в ряде популяционных исследований у мужчин пожилого и старческого возраста установлена отрицательная связь между уровнем холестерина и смертностью [11]. Точность прогнозирования риска ИБС повышается при учете уровней холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) [12-14]. В исследовании Corti MC, Guralnik JM 1995, показано, что в пожилом возрасте низкий уровень ХСЛПВП сочетается с повышением риска смерти от ИБС и всех причин [15]. Однако, данных о снижении риска развития ИБС при повышении уровня ХСЛПВП недостаточно. [16-17]. Существуют противоречивые данные относительно прогнозирования риска ИБС в зависимости от уровней триглицеридов (ТГ) и ХСЛПНП: ряд исследователей указывают на наличие, другие — на отсутствие такой взаимосвязи. В связи с этими противоречиями интересны данные о взаимосвязи между различными классами липидов и общей смертностью, полученные в исследовании MESA [Marshfield Epidemiologic Study Area] у пожилых людей, которые наблюдались в течение 10 лет после определения липидного профиля. Было показано, что лишь два показателя играют важную роль в отношении риска смерти у пожилых — это уровень ХСЛВП и индекс атерогенности, рассчитанный как ХС/ХСЛВП. Эти факторы играют важную роль лишь у мужчин, причем в возрасте от 65 до 75 лет, в более позднем возрасте — значимость этих показателей снижается. Однако и эти данные нельзя считать однозначными. В исследовании Muclestein J.B. и соавт. ни ХСЛНП, ни ХСЛВП, ни ТГ не были достоверными предикторами смертности. Роль

аполипопротеинов в прогрессировании атеросклероза и прогнозировании риска ИБС изучена в ряде клинических и эпидемиологических исследований [18]. По данным международного исследования INTERHEART ненормальное отношение аполипопротеин В/ аполипопротеин А-1 является одним из основных факторов риска развития коронарной болезни сердца [19]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучить роль показателей липидного обмена в прогнозировании риска у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

Цель исследования — на основе проспективного 10-ти летнего наблюдения произвести оценку прогностической значимости показателей липидного спектра крови у мужчин пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В соответствии с целями и задачами нами обследовано 195 человек из них 167 лиц пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (средний возраст $76,3 \pm 0,5$ года). Когорта больных ИБС разделена на подгруппы лиц пожилого и старческого возраста: 60-74 года, средний возраст $70,5 \pm 0,42$, $n = 75$ и 75-92 года, средний возраст $81,1 \pm 0,41$, $n = 92$. 28 здоровых мужчин составили группу контроля, средний возраст $37,9 \pm 2,1$. В 60,5% случаев у исследуемых больных ИБС выявлялась стенокардия напряжения различных функциональных классов, 28,7% больных имели в анамнезе инфаркт миокарда (ОИМ), документированный изменениями на электрокардиограмме. В 66,65% ИБС сочеталась с артериальной гипертензией.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС пожилого и старческого возраста ($M \pm m$)

Показатель	Возрастная группа		
	60-74 лет	75-92 лет	60-92 года
Число больных	75	92	167
Пол	муж	муж	муж
Возраст	$70,5 \pm 0,42$	$81,1 \pm 0,41$	$76,3 \pm 0,5$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	24 (32,0)	24 (30,4)	48 (28,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	48 (64,0)	63 (68,5)	111 (66,5)
Стенокардия напряжения, n (%)	48 (64,0)	53 (57,6)	101 (60,5)
ФК ХСН по NYHA	$2,01 \pm 0,09$	$1,95 \pm 0,11$	$1,97 \pm 0,07$
ФК I, n (%)	22 (29,3)	42 (45,6)	64 (38,3)
ФК II, n (%)	36 (48,0)	23 (25,0)	59 (35,3)
ФК III, n (%)	14 (18,7)	17 (18,5)	31 (18,5)
ФК IV, n (%)	3 (4,0)	10 (10,9)	13 (7,8)
ФВ%	$49,88 \pm 1,3$	$47,96 \pm 1,42$	$48,87 \pm 0,96$
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (10,6)	20 (21,7)	28 (16,8)
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	16 (21,3)	30 (32,6)	46 (27,5)

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей липидных спектров крови у мужчин с ИБС пожилого и старческого возраста в зависимости от исходов ($M \pm m$)

Показатель	Контроль, n=28	Умершие, n=115	Выжившие, n=52	Всего с ИБС, n=167
ОХС, мкмоль/л	4.3±0.13***	5,6±0,19	5,32±0,19	5,47±0,11
ТГ, мкмоль/л	1,5±0,07***	2,19±0,11	2,1±0,11	2,16±0,08
ХСЛПВП, мкмоль/л	1,3±0,06***	0,43±0,01**	0,51±0,02	0,46±0,01
ХСЛПНП, мкмоль/л	2,7±0,14***	4,68±0,13	4,39±0,19	4,57±0,11
АПОА1, г/л	0,84±0,05***	0,66±0,03*	0,74±0,02	0,69±0,02
АПОВ, г/л	0,25±0,017***	0,48±0,02*	0,41±0,02	0,45±0,015
АПОВ/АПОА1	0,31±0,035***	0,66±0,03*	0,57±0,03	0,62±0,02

Примечание. * — $p < 0,05$ для умерших по отношению к выжившим; ** — $p < 0,01$ для умерших по отношению к выжившим; *** — $p < 0,001$ для группы контроля по отношению к выжившим и умершим.

Средний ФК ХСН составил $1,97 \pm 0,07$. 28 здоровых мужчин возраста 16–65 лет составили группу контроля, средний возраст $35,9 \pm 1,35$.

Диагноз ИБС устанавливался на основе стандартизованных критериев диагностики ИБС при наличии типичной клинической симптоматики, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, данных ЭКГ, результатов нагрузочных проб и эхокардиографических признаков, холтеровского мониторинга. Функциональный класс недостаточности кровообращения устанавливался (ФК ХСН) по NYHA. Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе APL-35000 СНРОМ, Испания. Холестерин определяли по методу Ильяка, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды на биохимическом анализаторе Automatic Photometr computerized APL-35000 СНРОМ Technomedica Испания с использованием реактивов фирмы «Human» Германия. Концентрацию липопротеидов низкой плотности определяли по формуле ХС-ХСЛПВП-ТГ\5. Аполипопротеины определяли турбодиметрическим методом на протеиновом анализаторе «Турбокс» фирмы «Orion diagnostica» Финляндия с использованием тест-систем этой же фирмы (донорские нормы АПОА I $0,79 \pm 0,13$ г/л, АПОВ $0,33 \pm 0,03$ г/л). За исследуемыми клинической группы осуществлено наблюдение в течение 10 лет с анализом течения заболевания и мониторингом фатальных событий. Летальные исходы устанавливались на основании данных протоколов патологоанатомических вскрытий, журналов регистрации летальности медицинских учреждений, свидетельств о смерти, предоставленных архивом специализированного отдела ЗАГС администрации города Челябинска. Статистическая обработка результатов проведенных исследований проводилась путем вычисления средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения, средней ошибки средней арифметической, критерия Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Сравнение

дискретных величин проводилось с использованием критерия хи-квадрат, непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При параметрических методах исследования применялись методы корреляционного, регрессионного и многофакторного анализов. Для изучения прогностической значимости изучаемых факторов в отношении фатальных событий применяли стандартный комплекс методов анализа выживаемости. Рассчитывали относительный риск смерти, отношение шансов, используя для оценки достоверности различий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера, анализ выживаемости Каплана-Мейера с оценкой межгрупповых различий посредством Log-rang теста. Анализ проводили на персональном компьютере с использованием статистических программ SPSS 13 и STATISTICA 6,0.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов ИБС, включенных в исследование представлена в табл. 1.

В течение 10-ти летнего периода наблюдения у мужчин пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС смертность общая составила 68,8% (n=115), сердечно-сосудистая смертность — 52,1% (n=87). Структура причин смерти была следующая — ХИБС — 23,3%, n=39, ОИМ — 8,4%, n=14, ОНМК — 11,4%, n=19, хроническая церебральная ишемия — 8,4%, n=14, аневризма аорты — 0,59%, n=1, ХОБЛ — 8,9%, n=15, сахарный диабет — 0,59%, n=1, онкопатология 3,6% n=6, насильственная смерть 1,19%, n=2, апостематозный пиелонефрит 0,59%, n=1, острый лейкоз 0,59%, n=1, миеломная болезнь 1,19%, n=2.

В табл. 2 представлены данные о сравнительной характеристике показателей липидных спектров крови у мужчин с ИБС в зависимости от исходов. У умерших отмечено статистически не достоверное увеличение уровня общего холестерина (ОХС), ТГ и ЛПНП, достоверное

Таблица 3. Отношение шансов кардиоваскулярных исходов у мужчин пожилого и старческого возраста в зависимости от показателей липидных спектров крови

Параметр	ХИ-квадрат	Отношение шансов	95% ДИ	P
Все причины смерти				
ХСЛПВП <0,6 мкмоль/л	6,475	3,154	1,265-7,604	0,011
ОХС>5,0 мкмоль/л	0,747	1,425	0,637-3,189	0,387
ТГ>1,7 мкмоль/л	0,031	1,061	0,546-2,061	0,861
ХСЛПНП >4,0 мкмоль/л	0,122	1,136	0,555-2,325	0,727
АПОА1 <0,67 г/л	6,637	5,000	1,335-15,540	0,010
АПОВ <0,47 г/л	1,17	2,58	0,57-12,35	0,27
АПОВ/АПОА1 >0,7	5,38	4,62	1,05-21,73	0,02
Сердечно-сосудистая смертность				
ХСЛПВП < 0,6 мкмоль/л	6,060	3,386	1,237-9,266	0,014
ОХС>5,0 мкмоль/л	1,878	1,850	0,761-4,495	0,171
ТГ>1,7 мкмоль/л	0,103	1,122	0,557-2,258	0,748
ХСЛПНП>4,0 мкмоль/л	0,186	1,181	0,554-2,516	0,666
АПОА1 <0,67 г/л	7,488	5,833	1,556-21,874	0,006
АПОВ > 0,47 г/л	5,43	4,88	1,04-24,73	0,019
АПОВ/АПОА1 >0,7	1,38	2,31	0,47-12,03	0,240
Смертность от ишемической болезни сердца				
ХСЛПВП <0,6 мкмоль/л	0,016	1,074	0,359-3,219	0,898
ОХС>5,0 мкмоль/л	0,094	1,171	0,426-3,215	0,760
ТГ>1,7 мкмоль/л	0,376	0,790	0,371-1,681	0,540
ХСЛПНП >4,0 мкмоль/л	0,002	1,017	0,446-2,318	0,968
АПОА1<0,67 г/л	1,063	2,077	0,509-8,466	0,302
АПОВ <0,47 г/л	0,37	1,62	0,27-9,71	0,542
АПОВ/АПОА1>0,7	0,24	1,5	0,52-8,67	0,610
Смертность от острого инфаркта миокарда				
ХСЛПВП < 0,6 мкмоль/л	2,488	2,400	0,297-19,393	0,115
ОХС>5,0 мкмоль/л	0,105	1,294	0,270-6,197	0,746
ТГ>1,7 мкмоль/л	2,370	2,737	0,727-10,30	0,124
ХСЛПНП >4,0 мкмоль/л	0,455	1,578	0,416-5,986	0,500
АПОА1 <0,67 г/л	6,630	11,931	1,266-112,286	0,010
АПОВ <0,47 г/л	2,19	5,14	0,4-142,2	0,139
АПОВ/АПОА1>0,7	6,8	13,5	1,11-369,38	0,009
Смертность от острого нарушения мозгового кровообращения				
ХСЛПВП < 0,6 мкмоль/л	1,324	3,208	0,403-25,554	0,247
ОХС>5,0 мкмоль/л	0,039	1,143	0,305-4,279	0,843
ТГ>1,7 мкмоль/л	0,021	0,930	0,348-2,481	0,884
ХСЛПНП >4,0 мкмоль/л	1,778	0,512	0,189-1,387	0,182
АПОА1 <0,67 г/л	0,370	1,875	0,241-14,590	0,543
АПОВ <0,47 г/л	3,68	7,38	0,64-193,4	0,055
АПОВ/АПОА1 >0,7	0,85	2,6	0,22-31,38	0,357
Смертность от хронической церебральной ишемии				
ХСЛПВП < 0,6 мкмоль/л	0,446	2,019	0,247-16,448	0,504
ОХС>5,0 мкмоль/л	3,021	2,960	0,368-23,785	0,082
ТГ>1,7 мкмоль/л	0,185	0,778	0,247-1,880	0,667
ХСЛПНП >4,0 мкмоль/л	3,213	5,506	0,691-43,848	0,073
АПОА-1<0,67 г/л	0,228	1,759	0,169-18,275	0,633

снижение ХСЛПВП ($p < 0,01$) и аполипопротеинов А1 (АПОА1) ($p < 0,05$), а так же увеличение уровня аполипопротеинов В (АПОВ) ($p < 0,05$).

По данным однофакторного анализа произведена оценка вероятности смерти в зависимости от показателей липидных спектров крови (табл. 3).

Произведен расчет отношения шансов 10-ти летнего риска смерти в зависимости от показателей липидного спектра крови. Полученные данные представлены в табл. 3. Достоверно увеличивает вероятность смерти от всех причин снижение уровня ХСЛПВП и АПОА1 и ненормальное соотношение АПОВ/АПОА1, отношение шансов смерти составило 3,154 (95%ДИ 1,265-7,604), $p = 0,011$; 5,0 (95%ДИ 1,335-15,54), $p = 0,01$ и 4,62 (95%ДИ 1,05-21,73), $p = 0,02$ соответственно. Сердечно-сосудистая летальность так же достоверно увеличивается при снижении уровня ХСЛПВП, АПОА1 и увеличении концентрации АПОВ. Отношение шансов смерти от сердечно-сосудистых причин составило при снижении уровня ХСЛПВП 3,386 (95%ДИ 1,237-9,266), $p = 0,014$, при снижении уровня АПОА1 — 5,833 (95%ДИ 1,556-21,874), $p = 0,006$, при увеличении уровня АПОВ — 4,62 (95%ДИ 1,04-24,73), $p = 0,019$.

Смертность от острого инфаркта миокарда достоверно увеличивается при снижении уровня АПОА1, отношение шансов составило 11,931 (95%ДИ 1,266-112,286), $p = 0,01$. Отмечена тенденция к увеличению смертности от цереброваскулярной патологии при увеличении ОХС и ХСЛПВП, отношение шансов составило 2,960 (95%ДИ 0,368-23,78), $p = 0,082$ и 5,506 (95%ДИ 43,848), $p = 0,073$. Максимальный риск смерти от острого инфаркта миокарда установлен при ненормальном отношении АПОВ/АПОА1.

Проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера за 10-ти летний период с учетом липидных спектров крови. В табл. 4 представлены данные о вероятном сроке жизни при

повышении пороговых величин липидов крови в течение 10-ти летнего периода у исследуемой группы мужчин с ИБС.

10-ти летнее кумулятивное выживание у исследуемых больных пожилого и старческого возраста с ИБС достоверно увеличилось при повышении уровня ХСЛПВП и составило 63,2% и 33,2%, Log-Rank (Mantel-Cox) хи квадрат=5,078, $p = 0,024$. Уровень ОХС, ТГ, ХСЛПВП достоверного влияния на 10-ти летнюю выживаемость у исследуемой группы больных не оказывал. Снижение концентрации аполипопротеидов А1 сопровождалось снижением кумулятивной доли выживших за 10-ти летний период, она составила 22,2% относительно 62,6%, Log-Rank (Mantel-Cox) хи квадрат=7,750, $p = 0,005$. На рис. 1 и рис. 2 отражена динамика кардиоваскулярных фатальных исходов за 10-ти летний период в зависимости от уровня ХСЛПВП и аполипопротеидов А1.

Заключение

Существуют противоречивые данные относительно прогностического значения повышенной концентрации липидов в крови у пожилых лиц, страдающих ишемической болезнью сердца. Ряд авторов указывают на отсутствие взаимосвязи повышенной концентрации ОХС, ТГ, ХСЛПВП и смертности от сердечно-сосудистых причин у лиц пожилого и старческого возраста [4-8]. Убедительные данные получены относительно альфа холестерина и аполипопротеинов — увеличение смертности при снижении альфа холестерина, аполипопротеинов А1 и ненормальном соотношении АПОВ/АПОА1 [15-17]. Наличие данных противоположного свойства, возможно, связано с тем, что нормальное или даже сниженное содержание холестерина и его фракций в сыворотке крови далеко не всегда отражает выраженность поражения атеросклерозом сосудистой стенки и обусловлено одновременным

Таблица 4. Средние времени дожития мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС за 10-ти летний период в зависимости от показателей липидных спектров крови

Показатель	Средние времени дожития, лет, М±m	95%ДИ
ХСЛПВП <0,6 мкмоль/л	6,42±0,28	5,874-6,99
ХСЛПВП >0,6 мкмоль/л	8,11±0,64	6,852-9,358
ОХС >5,0 мкмоль/л	6,56±0,29	5,99-7,13
ОХС <5,0 мкмоль/л	7,17±0,66	5,88-8,45
ТГ >1,7 мкмоль/л	6,78±0,34	6,11-7,44
ТГ <1,7 мкмоль/л	6,5±5,66	5,66-7,34
ХСЛПВП >4,0 мкмоль/л	6,49±0,32	5,87-7,12
ХСЛПВП <4,0 мкмоль/л	7,0±0,473	6,07-7,93
АПОА-1 <0,67 г/л	5,72±0,69	4,37-7,07
АПОА-1 >0,67 г/л	7,87±0,529	6,84-7,07

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие динамику кардиоваскулярных событий в течение 10-ти летнего периода у мужчин с ИБС пожилого и старческого возраста в зависимости от показателей ХС ЛПВП

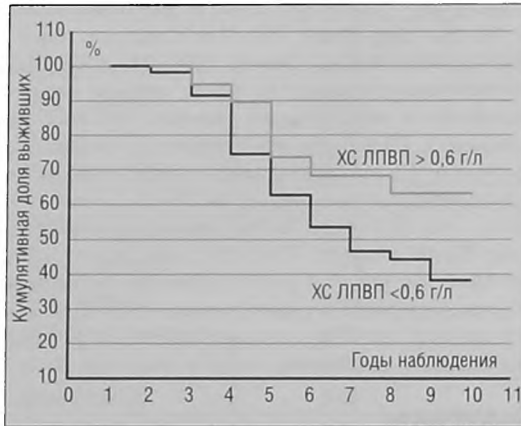
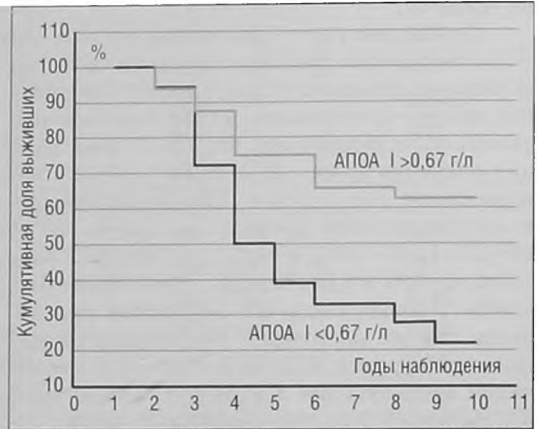


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера, характеризующие динамику кардиоваскулярных событий в течение 10-ти летнего периода у мужчин с ИБС пожилого и старческого возраста в зависимости от показателей АПОА I



воздействием на липидный обмен целой группы заболеваний, свойственной возрасту. В проведенном исследовании получены результаты, позволяющие сделать вывод, что у исследуемой группы больных мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС повышенные уровни ОХС, ХСЛПНП, ТГ не сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин, что соответствует литературным данным. Сниженные концентрации ХСЛПВП и входящих в их состав АПОА1, а так же ненормальное отношение АПОВ/АПОА1 у исследуемой группы мужчин с ИБС пожилого и старческого возраста являются прогностическими факторами кардиоваскулярной смерти в течение 10-ти летнего периода.

Литература

1. Серова Л. Д., Силина З. Д., Кочеткова Л. П., Гаенко О. Н. Причины смертности населения пожилого и старческого возраста. Геронтология и гериатрия 2003; 2: 14-15.
2. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сос. заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5-9.
3. Аронов Д. М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию. Сердце 2002; 1: 3(3) : 109-112.
4. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. Ann Epidemiol. 1992; 2: 161-76.
5. Gordon DJ, Rifkind BM. Treating high blood cholesterol in the older patient. Am J Cardiol. 1989; 63: 48H-52H.
6. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. Arch Intern Med. 1993; 153: 1065-73.
7. Krumholz HM, Seaman TE, Merrill SS, Mendes de Leon CF, Vaccarino V, Silverman DI, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality

and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA. 1994; 272: 1335-40.

8. Hulley SB, Newman TB. Cholesterol in the elderly: is it important? [Editorial] JAMA. 1994; 272: 1372-4.
9. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987; 257: 2176-80.
10. Feidman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH Jr, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. J Clin Epidemiol. 1992; 45: 595-601.
11. Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL. Cholesterol red. and life expectancy. A model incorporating multiple risk factors. Ann Intern Med. 1987; 106: 605-14.
12. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis. 1988; 8: 737-41.
13. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. Br Med J. 1989; 298: 998-1002.
14. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation. 1989; 79: 8-15.
15. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, et al. HDL cholesterol predicts cor. heart disease mortality in older persons. JAMA. 1995; 274: 539-44.
16. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Circulation. 1986; 74: 1217-25.
17. Simon JA, Avins A, Hulley SB. HDL cholesterol and CHD: the cl. trial evidence. Card. Risk Factors. 1993; 3: 305-10.
18. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). Am Heart J. 2004 Oct; 148(4): 596-601.
19. Yusuf, S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects. Paper presented at the European Society for Cardiology Congress 2004, 29 August-1 September, Munich, Germany. Summary prepared by Murphy M.S.A.