

Estenose Aórtica e Doença Coronariana. Análise dos Fatores de Risco

Aortic Stenosis and Coronary Disease. Analysis of Risk Factors

Claudio Magalhães Rangel, Max Grinberg, Raul Cavalcante Maranhão, Laura Inês Ventura
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

OBJETIVO

Analisar aspectos clínico-laboratoriais da presença de doença coronariana em pacientes portadores de estenose aórtica e analisar a influência de fatores de risco para o desenvolvimento de coronariopatia obstrutiva.

MÉTODOS

Estudamos 65 pacientes portadores de estenose aórtica severa com indicação de cirurgia, com idade entre 51 a 85 anos, entre os quais havia 40 mulheres. Da realização da cinecoronariografia resultaram dois grupos: 26(40%) com coronariopatia obstrutiva e 39(60%) sem lesões em artérias coronárias. Foram analisados os antecedentes pessoais para doença coronariana (hábito de fumar, dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, antecedentes familiares, sedentarismo e alcoolismo), eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler e exames laboratoriais (glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, Apo A1 e B, fibrinogênio, lipoproteína(a) e taxa fracional de remoção de triglicérides e colesterol nos dois grupos.

RESULTADOS

Na análise da idade, o grupo com coronariopatia obstrutiva apresentou faixa etária mais elevada com significância estatística ($p < 0,0001$). A identificação de sinais de isquemia em parede anterior no eletrocardiograma apresentou relação significativa com obstrução em artéria interventricular anterior ($p < 0,002$). A análise univariada mostrou diferença significativa entre os grupos em relação às médias das variáveis gradiente aórtico ($p = 0,041$), HDL ($p = 0,042$) e fibrinogênio ($p = 0,047$). O grupo com doença coronariana apresentou média do gradiente e HDL menor que os sem coronariopatia obstrutiva. Na variável fibrinogênio, o grupo sem doença coronariana apresentou média com níveis menores comparados aos dos portadores de coronariopatia. A análise multivariada pelo método da regressão logística mostrou como variável independente para coronariopatia os níveis de fibrinogênio ($p < 0,039$).

CONCLUSÃO

O fibrinogênio foi fator de risco independente para a associação de coronariopatia obstrutiva com estenose aórtica.

PALAVRAS-CHAVE

Estenose da valva aórtica, coronariopatia, fatores de risco.

OBJECTIVE

To analyze clinical laboratorial aspects of the presence of coronary disease in patients with aortic stenosis and evaluate the influence of risk factors in the development of obstructive coronary disease.

METHODS

We studied 65 patients who had severe aortic stenosis with an indication for surgery, ages 51 to 85 years, 40 of them women. The coronary angiography assessment resulted in two groups: 26 (40%) with obstructive coronary disease and 39 (60%) with no coronary artery lesion. Personal antecedents for coronary disease (smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension, family antecedents, sedentarism, and alcoholism) were analyzed. Additionally, the following assessments were made: electrocardiogram, echocardiogram with Doppler, and laboratory tests (blood glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, Apo-A1 and B, fibrinogen, lipoprotein (a) and fraction of triglycerides and cholesterol removal in both groups.

RESULTS

In the age analysis, the group with obstructive coronary disease belonged to an older age range with statistical significance ($p < 0.0001$). Signs of ischemia of the anterior wall identified on the electrocardiogram showed a significant relationship with the obstruction of an anterior interventricular artery ($p < 0.002$). The univariate analysis showed a significant difference between the groups regarding averages of the aortic ($p = 0.041$), HDL ($p = 0.042$), and fibrinogen ($p = 0.047$) gradients. The group with coronary disease presented an average gradient and HDL level lower than the group without obstructive coronary disease. For the fibrinogen variable, the average in the group with no coronary disease was lower compared to that of the coronariopathy group. The multivariate logistic regression analysis showed fibrinogen levels as an independent variable for coronary disease ($p < 0.039$).

CONCLUSION

Fibrinogen was an independent risk factor for the association between obstructive coronary disease and aortic stenosis.

KEY WORDS

Stenosis of aortic valve, coronary artery disease, risk factors.

A estenose aórtica no adulto caracteriza-se por alterações degenerativas das cúspides valvares que dificulta o esvaziamento adequado do ventrículo esquerdo, favorecendo o desenvolvimento de hipertrofia muscular devido à sobrecarga crônica e progressiva de pressão do ventrículo esquerdo. As principais causas de estenose aórtica são a congênita, reumática e a degenerativa ou senil.

Quando analisamos a expressão “fator de risco”¹, descrevemos as características que podem ser encontradas em indivíduos saudáveis, que se associam de forma independente com a manifestação de uma determinada doença. Nesse sentido, um fator de risco pode ser definido como qualquer traço ou característica mensurável de um indivíduo que possa levá-lo a uma maior probabilidade de vir a manifestar uma determinada doença².

Uma metanálise de 33 estudos mostrou 37% de prevalência de doença coronariana em pacientes com estenose aórtica calcificada³. Ainda existem dúvidas em relação aos fatores de risco da doença arterial coronariana no paciente com estenose aórtica. Na análise dos fatores de risco da doença coronariana, não há condições de afirmar qual é o grau de participação desses fatores no desenvolvimento da coronariopatia associada à estenose aórtica. Seria de extrema importância clínica, na análise dos fatores de risco do paciente com estenose aórtica, conhecer qual a probabilidade de esse paciente apresentar doença coronariana associada. As respostas a essas perguntas poderiam facilitar a identificação da probabilidade de o paciente com estenose aórtica ser portador de coronariopatia associada. Poderíamos determinar a relação de cada fator de risco, isolado ou associado, na participação do desenvolvimento da doença coronariana no paciente com estenose aórtica e diminuir a morbimortalidade dessa associação.

MÉTODOS

Participaram da pesquisa 65 pacientes dos quais 40 (61,5%) eram do sexo feminino e 25 (38,5%) do masculino. Os pacientes foram incluídos no protocolo conforme os seguintes critérios de inclusão: presença de estenose aórtica severa, ausência de outra valvopatia, idade \geq 50 anos, sem cirurgia cardíaca prévia e ausência de patologia renal, hepática, hematológica ou neoplásica clinicamente significantes.

Nos pacientes selecionados para o protocolo foi preenchida uma ficha clínica que incluía idade, sexo, índice de massa corpórea, fatores de risco para doença coronariana, dados de anamnese, eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler. No final dessa entrevista era marcado o dia dos exames de laboratório e do cateterismo cardíaco.

Na avaliação do índice de massa foram usadas as medidas antropométricas de peso e altura para posterior cálculo do índice de massa corpórea (IMC) por meio da fórmula de IMC = peso(kg)/altura²(m²)⁴.

Os fatores de risco selecionados foram: tabagismo (hábito de fumar mais de cinco cigarros por dia há pelo menos seis meses⁵), HDL-colesterol abaixo de 35 mg/dl, LDL-colesterol acima de 130 mg/dl⁶, diabetes mellitus (níveis de glicose acima de 140mg/dl após jejum noturno de 12 horas⁷), hipertensão arterial sistêmica (pacientes com pressão arterial sistólica maior que 150 mmHg e diastólica maior que 90 mmHg⁸), antecedentes familiares (pais ou irmãos com história de doença coronariana, com menos de 55 anos para os homens e menos de 65 anos para as mulheres²), sedentarismo (pacientes que referiram atividades como caminhar menos de 30 minutos por semana ou prática de esportes esporádicos²), alcoolismo (homens com ingestão de mais de 4 doses por dia ou mais que 20 doses por semana e mulheres com ingestão de mais de 3 doses por dia ou mais do que 12 doses por semana²).

Os dados de anamnese foram definidos pela classe funcional pela classificação da *New York Heart Association*⁹, angina pela classificação da *Canadian Cardiovascular Society*¹⁰, síncope e sintomas e sinais compatíveis com insuficiência cardíaca congestiva.

Eletrocardiograma foi realizado em todos os pacientes nas 12 derivações, utilizando-se aparelho *Hewlett Packard*, modelo 1700, de acordo com os critérios convencionais. Como existem alterações eletrocardiográficas clássicas da estenose aórtica, analisaremos a associação da presença de isquemia da parede anterior com lesão significativa da artéria descendente anterior. Não analisaremos a relação causal com outras coronárias acometidas, por se confundirem com as alterações eletrocardiográficas clássicas presentes na estenose aórtica severa.

O ecocardiograma com Doppler foi realizado em todos os pacientes, utilizando-se aparelho ATL modelo HDI 3000. Foi analisado o gradiente valvar aórtico máximo aplicando-se a equação modificada de Bernoulli¹¹, e a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo pelo método do Cubo^{12,13}.

Os exames de sangue foram colhidos pela manhã após período de 12 horas de jejum. As dosagens de glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, fibrinogênio, apoA1, apoB e Lp(a) foram realizadas pelo Laboratório Clínico do Instituto do Coração. Foi também incluído neste estudo a realização da cinética de remoção plasmática de quilomicra artificiais, exame feito pelo Laboratório de Lípidos do Instituto do Coração.

O cateterismo cardíaco foi realizado em todos os pacientes incluídos no estudo como um exame pré-operatório, para ser analisada a anatomia coronariana e avaliada a necessidade de revascularização miocárdica associada à troca de válvula aórtica. O exame foi realizado pela técnica de Sones e Shirey¹⁴. Foram considerados coronarianos quando apresentavam pelo menos uma artéria subepicárdica com processo aterosclerótico com mais de 50% de redução do lúmen vascular, quando comparado com o segmento normal mais próximo.

As variáveis classificatórias serão apresentadas descritti-

vamente em tabelas com frequências absolutas (n) e relativas (%). As associações entre essas variáveis e a presença de doença coronariana serão comparadas com o teste qui-quadrado, teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher¹⁵. Para a análise da incidência de doença coronariana por faixa etária, foi utilizado o teste da razão de verossimilhança¹⁵.

As variáveis contínuas estão apresentadas descritivamente em tabelas com médias e desvio-padrão. As médias dessas variáveis em relação à presença de doença coronariana foram comparadas com o teste *t* de Student¹⁶. As variáveis gradiente, glicose, triglicérides, Lp(a) e TRF (CE) foram submetidas à transformação logarítmica para a análise dos parâmetros.

As variáveis que apresentaram significância estatística, na análise univariada, foram utilizadas para ajuste de um modelo de regressão logística múltipla com procedimento de seleção de variáveis *stepwise*¹⁶.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Nos 65 pacientes que participaram do estudo, a idade variou entre 51 e 85 anos (média 68), dos quais 40 (61,5%) eram mulheres. Da realização da cinecoronariografia resultaram 26 (40%) pacientes com coronariopatia obstrutiva e 39 (60%) sem doença coronária obstrutiva.

Observamos maior proporção de incidência de doença coronariana em faixas etárias mais elevadas. Houve diferença ($p < 0,0001$) entre faixas etárias, ou seja, a faixa etária de 71-80 anos apresentou maior proporção

de pacientes com doença em relação às outras faixas.

Houve associação entre isquemia anterior ao eletrocardiograma e lesão da artéria interventricular anterior. Dos 17 pacientes que apresentavam lesão nessa artéria, 11 mostraram isquemia anterior ao eletrocardiograma (64,71%) com $p < 0,002$ (teste de Fisher).

Não houve associação significativa entre os grupos com e sem doença coronariana em relação ao sexo, número de fatores de risco, antecedente familiar, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e alcoolismo. Não se observou associação significativa entre os grupos com e sem doença coronariana para classe funcional, angina, síncope e insuficiência cardíaca.

Observamos diferença significativa entre os grupos em relação às médias das variáveis gradiente máximo ($p = 0,041$), HDL colesterol ($p = 0,042$) e fibrinogênio ($p = 0,047$). Os pacientes com doença coronariana apresentaram média de gradiente e HDL menor do que a dos sem doença coronariana. Na variável fibrinogênio, os pacientes sem doença coronariana apresentavam uma média com níveis menores comparados com os dos portadores de coronariopatia (tab. 1).

A influência dos parâmetros analisados na presença de doença coronariana está descrito na tabela 2. Observa-se que apenas o fibrinogênio exerceu influência significativa ($p = 0,039$) para a presença de doença coronariana.

No modelo de regressão logística para a presença de doença coronariana foram consideradas as variáveis explanatórias: gradiente, HDL e fibrinogênio. Essas variáveis apresentam significância estatística na análise univariada. Após a seleção de variáveis pelo método *stepwise*, a variável fibrinogênio mostrou significância. Na

Tabela 1 – Média, desvio-padrão das variáveis contínuas por grupo (com e sem doença coronariana) e probabilidade de significância (p) do teste *t* de Student

Variável	Doença coronariana						p
	+			-			
	n	média	DP	n	Média	DP	
Idade / anos	26	70,46	9,02	39	65,9	8,38	0,250
IMC	26	21,54	4,39	39	19,62	3,070	0,078
GRAD* mmHg	26	77,35	26,77	39	87,54	24,40	0,041
FE (%)	26	0,665	0,099	39	0,696	0,085	0,174
Glicose* mg/dl	26	125,65	64,68	39	104,67	21,27	0,084
CT mg/dl	26	213,27	39,48	39	206,23	33,87	0,445
HDL mg/dl	26	41,85	13,37	38	47,79	13,23	0,042
LDL mg/dl	25	143,8	37,07	38	134,13	28,84	0,064
VLDL mg/dl	25	26,28	10,08	38	24,21	10,45	0,439
TG* mg/dl	26	146,15	90,67	39	128,38	69,27	0,371
APOA1 g/l	26	1,45	0,25	39	1,55	0,270	0,134
APOB g/l	26	1,38	0,32	39	1,27	0,270	0,141
FIBRIN. mg/dl	26	377,96	72,16	39	341,82	69,45	0,047
Lp(a)* mg/dl	26	30,95	21,74	39	38,65	25,83	0,244
TRF (TG) min	26	0,036	0,021	39	0,040	0,023	0,553
TRF (CE)* min	26	0,012	0,014	39	0,015	0,014	0,492

DP- desvio-padrão; * submetido à transformação logarítma.

Tabela 2 – Variáveis utilizadas no ajuste do modelo: gradiente, HDL, fibrinogênio

Variável	Parâmetro estimado	Erro padrão	p	Odds ratio	Intervalo de confiança (95%)	
Intercepto	-3,280	1,439	0,023			
Fibrinogênio	0,008	0,004	0,039	1,008	1,001	1,016

tabela 2 pode-se observar que o parâmetro estimado para o fibrinogênio é positivo, indicando correlação positiva em relação à probabilidade de doença coronariana (quanto maior o valor do fibrinogênio, maior a probabilidade de doença coronariana).

No gráfico 1, observa-se a distribuição de valores de sensibilidade e especificidade para diferentes probabilidades da doença coronariana. O ponto de valor máximo de ambos os índices é no valor de probabilidade 0,42.

A probabilidade de 0,42 corresponde a um valor de fibrinogênio de 370, ou seja, se os pacientes com valores acima de 370 forem classificados doentes coronarianos e os inferiores como não doentes, obteremos sensibilidade de 57,7% e especificidade de 63,2% (gráficos 1 e 2).

DISCUSSÃO

A incidência de doença coronariana em pacientes submetidos à troca de valva aórtica é estimada entre 7% e 66%^{17,18}. Uma metanálise com 33 estudos mostrou 37% de prevalência de doença coronariana em pacientes com estenose aórtica calcificada³. Em nossa série, a prevalência de 40% de doença coronariana mostrou-se na média da faixa referida, como também se verificou nos estudos bem conduzidos por Lund e cols.¹⁹, Mautner e cols.²⁰ e Paquay e cols.²¹.

A média de 70 anos foi semelhante à de outros autores como Vekshtein²² e Bessone²³. Em nossa série, a média da idade não apresentou diferença estatística entre os dois grupos, apesar de os pacientes com coronariopatia

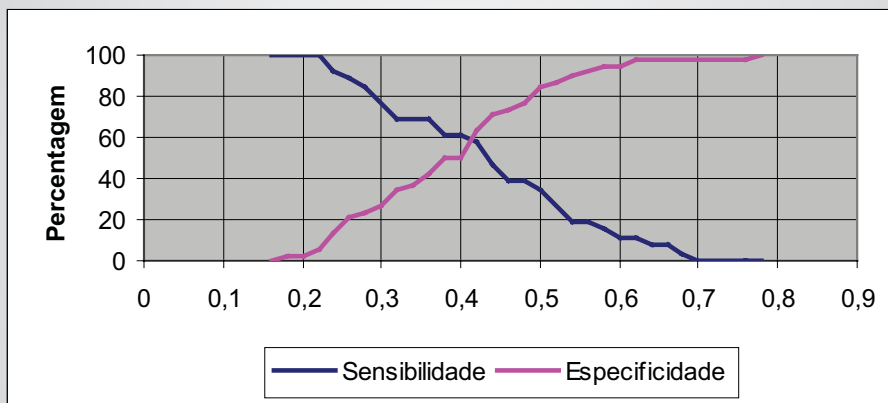


Gráfico 1 - Gráfico de dispersão de sensibilidade e especificidade do modelo de regressão logística

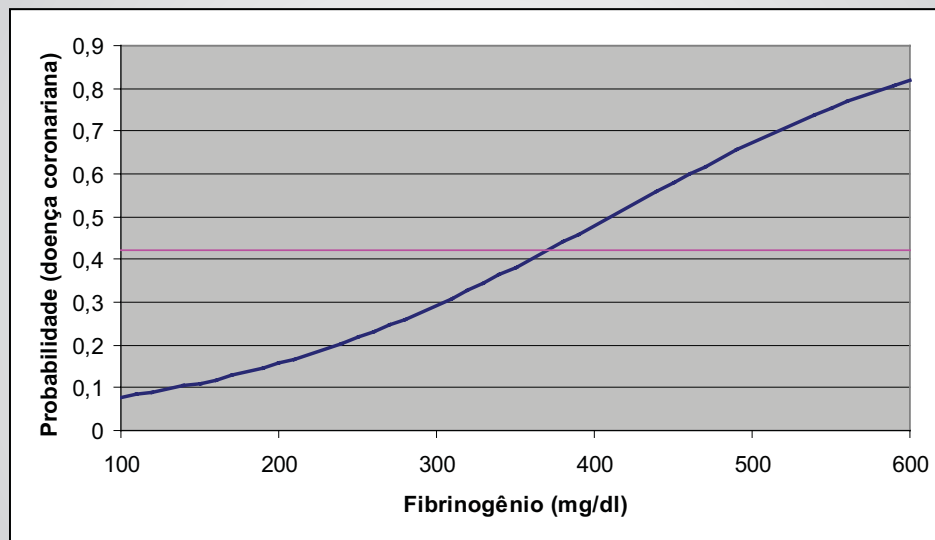


Gráfico 2 - Gráfico de dispersão da probabilidade de doença coronariana pela dosagem de fibrinogênio. A linha rosa representa a probabilidade de 0,42 que corresponde a uma sensibilidade de 57,7% e especificidade de 63,2%.

apresentarem faixa etária mais elevada. Verifica-se uma certa correlação entre idade e taxa de coronariopatia, em que a faixa etária maior tem maior probabilidade de doença coronariana associada a estenose aórtica^{22,23}. Nossa média de idade mais elevada está de acordo com a encontrada na maioria da literatura.

A presença de doença coronariana em pacientes com estenose aórtica tem sido motivo de muitos estudos, e alguns autores têm sugerido a correlação entre fatores de risco e presença de coronariopatia no paciente valvar aórtico^{18,24-26}. Tem sido pouco valorizada a participação dos fatores de risco para doença coronariana como preditivo da presença de coronariopatia no portador de estenose aórtica^{18,24,26,27}. Em alguns trabalhos, a ausência de fatores de risco e angina foram suficientes para excluir doença coronariana com a valvopatia²⁶. De modo contrário, Acar e cols.²⁸ e Pluta e cols.¹⁸ acharam incidência de fatores de risco alta em pacientes com coronariopatia associada a estenose aórtica, enquanto Carstens e cols.²⁹ e Exadactylos e cols.³⁰ não encontraram correlação entre a presença de fatores de risco e a incidência de doença coronariana associada com estenose aórtica. Em nossa casuística, o maior número de fatores de risco não aumentou a incidência de coronariopatia, o que está concordante com os trabalhos de Carstens²⁹ e Exadactylos³⁰.

Alguns autores^{24,31,32} observaram que o gradiente aórtico tende a ser menor em pacientes com angina do que aqueles sem, particularmente quando a angina é severa. Essa observação pode ser causada pela grande prevalência de doença coronariana associada à estenose aórtica moderada. Berndt e cols.³³ demonstraram que o gradiente aórtico foi menor nos pacientes que apresentavam doença coronariana, o que também foi um resultado observado em nossa casuística. Vários outros autores^{18,24,28,31,32} tiveram esse mesmo resultado, levantando a hipótese de que a isquemia miocárdica ou infarto poderia potencialmente diminuir o gradiente pela valva aórtica.

REFERÊNCIAS

1. Doyle J. Risk factors in coronary heart disease. *N Y State J Med* 1963;63:1317-20.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and others Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
3. Mauter GC, Roberts WC. Reported frequency of coronary arterial narrowing by angiogram in patient with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992;69:539-40.
4. Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P. Ed. *Coronary Heart Disease Epidemiology. From Aetiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press, 1992:233-41.
5. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med* 1965;273:775-9.
6. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
7. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Sixteen year follow-up study. Morbidity and mortality in diabetics in Framingham population. *Diabetes* 1974;23:105-11.
8. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão, SP, 12-15 fev. 1998.
9. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Diseases of the Heart and Blood Vessels; Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown, 1964.
10. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
11. Hatle L, Angelsen B, Thomsdal A. Noninvasive assesment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1980;43:284-92.
12. Triulzi MO, Wilkins GT, Gillan LD. Normal adult cross sectional

- echocardiographic valves: LV volumes. *Echocardiography* 1985;2:153-70.
13. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
 14. Sones FM, Shirley EK. Cinecoronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1972;31:735-8.
 15. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd Ed. Boston: PWS Publishers, 1986.
 16. Hosner DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons, 1989.
 17. Nunley DL, Grunkemerer GL, Starr A. Aortic valve replacement with coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:705-11.
 18. Pluta W, Buszman P, Lekston A, Pasyk S. Coronary artery stenosis in patients with vascular heart disease. *Cor Vasa* 1989;31:451-7.
 19. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK, Manussen K, Knudsen MA. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;3:327-37.
 20. Mautner GC, Cannon RO 3rd, Mautner SL, Hunsberger SA, Roberts WC. Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993;72:194-8.
 21. Paquay PA, Anderson G, Diefenthal H, Nordstrom L, Richman HG, Gobel FL. Chest pain as a predictor of coronary artery disease in patients with obstructive aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1976;38:863-9.
 22. Vekshtein VI, Alexander RW, Yeung AC, Plappert T, St John Sutton MG, Ganz P et al. Coronary atherosclerosis is associated with left ventricular dysfunction and dilatation in aortic stenosis. *Circulation* 1990;82:2068-74.
 23. Bessone LN, Pupello DF, Hiro SP, Lopez-Cuenca E, Glatterer MS, Ebra G. Surgical management of aortic valve disease in the elderly: a longitudinal analysis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:264-9.
 24. Vandeplas A, Willems JL, Piessens J, de Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;62: 117-20.
 25. Sheiban J, Trevi GP, Benussi P, Marini A, Accardi R.; Di Bona E et al. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):76-9.
 26. Ramsdale DR, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC, Faragher EB. Angina, coronary risk factors and coronary artery disease in patients with valvular disease. A prospective study. *Eur Heart J* 1984;5:716-26.
 27. Wilson RF. Catheterization of patients with aortic valve disease. In: *The Aortic Valve Disease*. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1991; 7:57-70.
 28. Acar J, Vahanian A, Dicimetiere PH, Berdah J, Aouate PH, Sienczewski JA et al. Should coronary arteriography be performed in all patients who undergo catheterization for valvular heart disease? *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 2):53-60.
 29. Carstens V, Haum A, Grond M, Behrenbeck DW. Incidence of coronary artery disease and necessity for coronary angiography in patients with valvular heart disease. *Z Kardiol* 1986; 75(Suppl 2):83-5.
 30. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1984;20:121-4.
 31. Mandal AB, Gray IR. Significance of angina pectoris in aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1976;38:811-5.
 32. Morrison GW. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980;40:630-7.
 33. Berndt TB, Hancock EW, Shumway NE, Harrison DC. Aortic valve replacement with and without coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1974;50:967-71.
 34. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19:A2-A11.
 35. Manninen V, Huttunen J, Heinimem O, Tenkanen L, Frick M. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsingin Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;63:42H-7H.
 36. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP. Lipoproteins, cardiovascular and death: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-31.
 37. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
 38. Davies C, Rifkind B, Brenner H. A single cholesterol measurement underestimate the risk of CHD. An empirical example from the Lipid Research Clinics mortality follow-up study. *JAMA* 1990;264:3044-6.
 39. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin J. Fibrinogen as a risk factor for and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
 40. Meade T. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. In: Francis Jr R., ed. *Atherosclerosis Vascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York: Marcel Dekker, 1992:1-34.
 41. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;vi:1050-4.
 42. Cremer P, Najel D, Labrot B. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (Grips). *Eur J Clin Invest* 1994;24:444-531.