

# Actualización

## Prevención primaria de la enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en el hemisferio occidental, donde alcanza el 30% de la mortalidad global<sup>1</sup>.

En los últimos cuarenta años, la enfermedad coronaria ha experimentado en algunos países de Europa y de EE.UU. una declinación de la mortalidad de alrededor del 40 %, y la mayor parte de la misma se atribuye a esfuerzos en la prevención primaria mediante el control de los factores de riesgo coronarios<sup>2-3</sup>. Otros factores como mejoras en el tratamiento y la prevención secundaria, recientemente han contribuido también a la disminución de la mortalidad<sup>4</sup>.

A pesar de que las medidas de prevención primaria son fundamentales en el control y desarrollo de la enfermedad coronaria, y ésta sigue siendo la primera causa de muerte, los recursos económicos están orientados hacia el manejo y tratamiento de los pacientes enfermos. El Centro de Control y Prevención de las Enfermedades en EE.UU. (CDC), utiliza en ella, menos del 3% de su presupuesto.

La presente actualización, que revisa el impacto de los factores de riesgo principales para la prevención primaria, se realizó mediante una búsqueda manual y en MEDLINE.

### Abandono de tabaquismo

Es la causa prevenible más importante, se le puede atribuir responsabilidad directa en más del 20% de las muertes cardiovasculares. Un 25% de la disminución de la mortalidad experimentada en las últimas décadas es adjudicable al abandono del hábito de fumar. La evidencia deriva de una gran cantidad de estudios caso-control y prospectivos de cohortes que incluyeron a más de 20 millones de personas/año de seguimiento.

La incidencia de enfermedad coronaria se duplica con el tabaquismo. El riesgo relativo\* de eventos cardiovasculares fatales en los fumadores de más de 20 cigarrillos comparado con los no fumadores es del 5,5, existiendo una muy clara relación dosis/ respuesta<sup>5</sup>.

Fisiopatológicamente contribuye tanto al desarrollo de la placa arterioesclerótica como a su activación, promoviendo la ruptura y trombosis. Existe una clara relación entre el tabaquismo y los síndromes coronarios agudos.

Para la mujer el tabaquismo tiene un riesgo mayor, ya que aquellas que fuman antes de la menopausia tienen el mismo riesgo de enfermedad coronaria que los hombres de su misma edad y esto significa que pierden la protección que le confieren los estrógenos<sup>6</sup>.

El riesgo de muerte coronaria disminuye rápidamente al abandonar el hábito, después de tres a cinco años es similar a aquellos que nunca han fumado<sup>7-8</sup>. Este beneficio es independiente tanto de los años del hábito, como de la cantidad de cigarrillos fumados previamente. Por este motivo todos los esfuerzos para disminuir el consumo de tabaco desde distintos niveles tiene un gran impacto sobre la salud pública. La reducción del riesgo de muerte por enfermedad coronaria estimada luego de cinco años de abandonarlo es entre el 50 al 70%.

### Reducción del colesterol

La relación entre niveles elevados del colesterol y la enfermedad coronaria está sustentada por importantes estudios epidemiológicos con una gran cantidad de pacientes, que establecen una relación de riesgo lineal. La dieta reduce el colesterol en no más del 10% y ningún estudio tuvo el poder suficiente para demostrar reducción de eventos coronarios. Posteriormente un metaanálisis de 22 estudios randomizados y controlados que incluía tratamiento con dieta y fi-

bratos, mostró una reducción del riesgo de enfermedad coronaria del 23%, sin reducción de la mortalidad total<sup>9</sup>. El aporte más importante proviene de dos estudios que utilizaron estatinas.

El WOSCOPS<sup>10</sup> incluyó hombres en edad media de la vida, con un colesterol total promedio de 270mg%, y LDL superior a 155mg%. Recibieron pravastatina o placebo, y fueron seguidos por 4,9 años. Logró una reducción de infarto no fatal y muerte cardiovascular del 31% (IC 95% 17-43%  $p < 0,001$ ), y una tendencia no significativa hacia la reducción de la mortalidad global. El beneficio estuvo relacionado con un porcentaje de reducción de colesterol independiente del nivel inicial.

El AFCAPS/TEXCAPS<sup>11</sup>, estudió el efecto de la disminución del colesterol en pacientes con niveles similares a la de la población general. Siguió por 5, 2 años, a 5608 hombres y 997 mujeres con un colesterol total promedio de 221, LDL 150 y HDL de 36 (31-41), que recibieron lovastatin ó placebo. El resultado mostró una reducción de eventos coronarios fatales y no fatales del 37% (IC95% 21-50  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en la mortalidad global, y la mayor parte de la misma en ambos grupos obedeció a una causa no cardiovascular. Los resultados de estos estudios confirman que la reducción del colesterol disminuye la mortalidad cardiovascular y que las estatinas son drogas seguras. Los beneficios son mayores cuanto más factores de riesgo coronario tienen los pacientes, ya que la probabilidad de eventos es alto y el impacto es más importante. El AFCAPS/TEXCAPS muestra además beneficio en los pacientes sin factores de riesgo, aunque fue más importante en aquellos con mayor riesgo. Si esto fuera cierto los beneficios se extenderían a la mayor parte de la población adulta, lo que significa un impacto inusitado desde el punto de vista sanitario y económico. Por este motivo, está pendiente un análisis de los subgrupos del estudio que logre estratificar mejor el riesgo. Deben estudiarse más otros factores, como por ejemplo el verdadero efecto en la mujer ya que los estudios de prevención primaria incluyen solamente un 15% de ellas.

### Tratamiento de la hipertensión

Estudios prospectivos observacionales demostraron que la hipertensión está asociada en forma independiente con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad coronaria y que este riesgo está directamente relacionado con la magnitud de la hipertensión. Los estudios demuestran una reducción del ACV; los beneficios son menores para la enfermedad coronaria, y sólo pudieron demostrarse en un metaanálisis de 17 estudios randomizados y controlados por placebo con un seguimiento promedio de cinco años. Este estudio, que analizó el uso de diuréticos y de beta bloqueantes, reportó que la presión diastólica (PAD) se redujo entre 5 a 6 mmHg<sup>12</sup>, la incidencia de ACV disminuyó un 40% (IC 95%, 31-45%;  $p < 0,001$ ) y la de enfermedad coronaria un 16% (IC 95%, 8-23%;  $p < 0,001$ ) en el grupo tratado.

La hipertensión sistólica también es un predictor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Es poco común antes de los 60 años, para luego aumentar en forma sostenida, afectando el 30% de todos aquellos entre 65 y 74 años, es más prevalente en mujeres que en hombres. En el estudio SHEP, (Programa de hipertensión sistólica en el anciano), incluido en el metaanálisis, se logró una disminución del 36% de ACV y un 27% para infarto fatal y no fatal<sup>13</sup>.

Se puede estimar de los estudios que por cada disminución de un 1 mmHg. de la presión arterial diastólica en los hipertensos leves a

moderados, el riesgo de enfermedad coronaria fatal y no fatal se reduce un 2 a un 3%.

En la práctica clínica, se consigue habitualmente una mayor disminución de la presión arterial que la conseguida en los estudios de investigación (frecuentemente se logran reducciones de 20 mmHg). Un estudio reciente, comparó la reducción de la presión en distintos niveles, mediante un esquema de tratamiento escalonado; randomizaron tres grupos, cuyo objetivo era conseguir una PAD <90mmHg., <85mmHg. y <80mmHg<sup>14</sup>. No se encontraron diferencias entre los grupos, pero la reducción de la PAD conseguida fue mayor a 20 mmHg., y la tasa global de eventos fue significativamente inferior a la conseguida en el grupo tratamiento del metaanálisis comentado anteriormente. Estos datos llevan a reconsiderar aspectos del manejo habitual de la hipertensión, teniendo en cuenta que una proporción no mayor al 50% de los hipertensos tratados tiene controlada la presión.

### Actividad física

Una gran cantidad de estudios observacionales mostraron una relación protectora del mantener una actividad física activa durante la vida sobre la mortalidad cardiovascular. De cualquier manera existe un punto difícil de evitar; los estudios son observacionales y por lo tanto no es posible randomizar la intervención, y saber si los más activos son de por sí más sanos.

Un metaanálisis que seleccionó los estudios más importantes y metodológicamente más serios, mostró que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria era aproximadamente el doble en aquellas personas con una vida sedentaria que las que llevaban una actividad física activa, RR 1,9 (IC95% 1,6-2,2)<sup>15</sup>.

Un estudio que evaluó el efecto del cambio en la actividad física, mostró que aquellos que dejaron de ser sedentarios con respecto a los que permanecieron sedentarios, disminuyeron un 45% el riesgo de muerte, RR 0,55 (IC 95%, 0,36-0,84)<sup>16</sup>.

El Centro de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) en base a estudios epidemiológicos, recomienda pasar de una vida sedentaria a tener una actividad física moderada de 30 minutos todos los días. La mayor reducción de la mortalidad cardiovascular se observa con esta variación ya que con mayores niveles de ejercicio la curva de reducción del riesgo tiende a aplanarse y el beneficio no es mucho mayor<sup>17</sup>. La actividad física moderada es aquella que alcanza entre 3 a 6 METS, por ejemplo: caminar a paso rápido sobre una superficie plana o manejar una bicicleta a ritmo normal.

Este concepto ha sido cuestionado por algunos autores quienes sostienen que estas recomendaciones pueden desalentar a hacer deportes más vigorosos. Probablemente el objetivo de las recomendaciones tiene que ver más con abarcar una mayor cantidad de personas que con un cambio no muy grande puedan obtener un beneficio significativo.

### Evitar la obesidad

En la sociedad contemporánea el porcentaje de personas con sobrepeso y obesidad está en aumento, siendo actualmente de un 30% en hombres y un 35% en mujeres.

La obesidad está relacionada en forma directa con el riesgo de enfermedad coronaria. En gran medida este efecto está mediado por la asociación e interrelación de la obesidad con otros factores como intolerancia a la glucosa, hipertensión, HDL bajo e hipertriglicéride-

mia. Dos importantes estudios epidemiológicos, realizaron ajustes adecuados con estos factores de riesgo. El estudio de las enfermeras (Nurses health study), que siguió durante dieciséis años a 115000 mujeres, evaluó la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y mortalidad<sup>18</sup>. Mostró un aumento de la mortalidad total en aquellas con IMC superior a 27, siendo muy importante cuando era mayor de 32. La variación de peso superior a 10 kg. estuvo relacionada con un incremento en la mortalidad.

Un estudio en hombres de características similares mostró resultados muy parecidos, la mortalidad con un IMC >30 fue alta pero menor que en el estudio en mujeres<sup>19</sup>.

El efecto de la reducción de peso es de alguna manera incierto, conseguir que los pacientes bajen de peso y lo mantengan es uno de los problemas más difíciles de la práctica clínica cotidiana. Los tratamientos de la obesidad tienen una tasa de fracasos de entre el 60 al 90%. No hay estudios que hayan podido evaluar directamente los efectos de la intervención de bajar de peso con una disminución de la mortalidad cardiovascular.

La reducción del riesgo estimada de comparar aquellos que mantienen un peso ideal con respecto a los obesos, es entre el 35 y el 55%.

### Mantenimiento de una glucemia normal en diabéticos

La diabetes está asociada a un marcado incremento del riesgo de enfermedad coronaria, particularmente en mujeres, el mecanismo es un proceso de arterioesclerosis precoz y acelerado. La tasa de mortalidad por enfermedad coronaria ajustada por edad es con respecto a los no diabéticos, dos a tres veces mayor en hombres, y tres a siete veces mayor en mujeres. Estudios en diabéticos insulino dependientes (DID), muestran que un tratamiento intensivo con inyecciones múltiples o bomba de infusión continua, comparado con el tratamiento tradicional, previene el desarrollo de retinopatía y nefropatía (microangiopatía)<sup>20</sup>. Una investigación reciente comparó en diabéticos no insulino dependientes (DNID), dos tratamientos intensivos: uno con sulfonil ureas y otro con insulina contra el tratamiento tradicional, por un período de 10 años<sup>21</sup>. Encontró una disminución significativa de microangiopatía en el tratamiento intensivo; el grupo asignado a tratamiento con insulina, tuvo mayor aumento de peso y más hipoglucemias. No hubo diferencias en las complicaciones macroangiopáticas. El estudio lamentablemente no incluyó tratamiento con biguanidas, que tienen un efecto favorable sobre la hiperinsulinemia, que a su vez es un factor de riesgo aterogénico.

No se sabe si un mejor control de la glucemia en sangre disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, es probable que los efectos sobre las arterias sean precoces y se necesiten estudios con un seguimiento mucho más prolongado que los disponibles hasta ahora para demostrar alguna diferencia. Actualmente, el objetivo de mantener la glucemia dentro de valores normales, es impedir las complicaciones microvasculares tanto en pacientes con DID como con DNID, y esto también probablemente pueda ser beneficioso para la prevención de la enfermedad coronaria.

La presencia de diabetes produce un sinergismo en el riesgo coronario causado por otros factores que frecuentemente están asociados como hipertensión, tabaquismo y dislipemia. El impacto de éstos factores es dos a tres veces mayor en los diabéticos que en los no diabéticos, por lo cual es conveniente mantener un bajo umbral para su manejo y tratamiento.

### Terapia de reemplazo hormonal

La enfermedad coronaria comienza a manifestarse en la mujer entre diez a doce años después que en el hombre. Este retraso puede adjudicarse a la protección conferida por los estrógenos y es por este motivo que su utilización en la mujer post menopáusica resulta atractivo. Numerosos estudios epidemiológicos de tipo observacional han mostrado que la terapia de reemplazo hormonal TRH con estrógenos reduce significativamente el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad total. El estudio de las enfermeras (Nurses Health Study), siguió una cohorte numerosa de mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos solos<sup>22</sup> y otras con útero intacto, que utilizaban TRH combinada (estrógenos y progesterona)<sup>23</sup>. El estudio encontró una disminución en el riesgo de eventos coronarios mayores significativos del 50% al 61%. El número total de eventos fue bajo, por lo que la reducción absoluta fue pequeña.

Estos estudios observacionales están sujetos a la presencia de posibles sesgos. Las pacientes que adhieren a la TRH cumplen con más frecuencia los cuidados preventivos, visitan más veces al médico y tienen un mejor estado de salud, todo lo cual podría explicar las diferencias encontradas. El único estudio randomizado y controlado en TRH, fue en prevención secundaria, y cuestiona mucho los resultados de los estudios observacionales en prevención primaria. El estudio HERS<sup>24</sup>, siguió por 4,1 años a mujeres con enfermedad coronaria y no encontró diferencias con respecto al placebo. Sin embargo, no siempre los resultados en prevención secundaria son completamente trasladables a la prevención primaria. El grupo asignado a TRH tuvo claramente mayor mortalidad al comienzo del estudio, adjudicable a un efecto procoagulante de las hormonas. Pasada esta etapa inicial la tendencia se revierte. Si se siguieran los pacientes por más tiempo, la TRH podría demostrar efectos beneficiosos a largo plazo. En pacientes sin coronariopatía el efecto procoagulante inicial es menos importante. Quedan entonces interrogantes que serán resueltos en los próximos años por estudios randomizados y controlados.

### Consumo de bajas dosis de alcohol

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que un consumo moderado de alcohol de entre 10 a 30 gr. de etanol por día (equivalente a 350-500 ml. de cerveza o uno a dos vasos de vino), está asociado a una reducción relativa del riesgo de mortalidad cardiovascular de entre 30-40%<sup>25-26</sup>. Este beneficio está en principio relacionado con un aumento del HDL y una disminución de la agregación plaquetaria. Clásicamente se describe en los estudios sobre consumo de alcohol una curva de mortalidad tipo J; en ésta se observa menor mortalidad en la población que consume dosis moderadas de alcohol mientras que la mortalidad es algo mayor en los que no consumen y mucho mayor en los que consumen dosis altas. Estos estudios incluyeron sujetos muy sanos, donde los efectos deletéreos del alcohol son menores que en la población general. La aparición reciente de un megaestudio, que responde estos interrogantes, investigó una cohorte de 500000 sujetos, con un seguimiento de nueve años. Encontró una reducción de la mortalidad global a expensas de la enfermedad cardiovascular, pero que en términos absolutos era pequeña y dependía básicamente del riesgo cardiovascular subyacente<sup>27</sup>. En el presente estudio se observó la curva J sólo en la población con bajo riesgo cardiovascular; a medida que el riesgo aumenta el beneficio del consumo moderado de alcohol es mayor. Esto significa que

si la probabilidad de enfermedad cardiovascular es muy alta el beneficio del alcohol supera ampliamente sus efectos negativos. En conclusión, el alcohol da protección y beneficio a aquellos con mayor riesgo cardiovascular, pero su prescripción no puede basarse en una recomendación generalizada. Debería individualizarse según los atributos especiales de cada paciente, de acuerdo al riesgo de patologías relacionadas con el alcohol.

### Consumo de bajas dosis de aspirina

La aspirina ha demostrado en forma categórica, reducir la mortalidad en prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular tanto en la fase aguda como crónica. Por lo tanto resulta atractiva la posibilidad de extender este beneficio a la prevención primaria. La evidencia sobre el efecto de la aspirina en prevención primaria parte de cuatro grandes estudios, que siguieron por entre cuatro a cinco años a más de 50000 sujetos, utilizando distintas dosis de aspirina entre 75 a 500 mg. día.

### Resultados

Estudio	Infarto no fatal RR IC95%	ACV no fatal RR IC95%	Mortalidad total RR IC95%	Dosis de aspirina
PHS <sup>28</sup>	0,6 (0,48-0,75)	1,2 (0,9-1,6)	0,95 (0,79-1,16)	325mg. día por medio
BDT <sup>29</sup>	0,97 (0,65-1,65)	1,13(0,7-1,83)	0,88 (0,71-1,09)	500mg./día
HOT <sup>14</sup>	0,64 (0,48-0,86)	0,99(0,78-1,25)	0,93 (0,79-1,1)	75mg./día
WA <sup>30</sup>	0,67 (0,51-0,89)	0,78(0,48-1,25)	1,06 (0,86-1,3)	75mg./día
Total	0,67 (0,58-0,77)	1,04(0,88-1,21)	0,95 (0,87-1,05)	

Los resultados de los estudios muestran en forma consistente, que reducen el riesgo de padecer un infarto de miocardio no fatal. Sin embargo por ser los eventos pocos frecuentes, se necesitarían tratar 1000 sujetos sanos para salvar a 6 de padecer un infarto. No se demuestran beneficios en la reducción de ACV. La falta de diferencias en la mortalidad total, pueden explicarse porque se trató de poblaciones sanas que inclusive tuvieron menos eventos de los esperados, por lo que se necesitaría más tiempo y más pacientes para detectar una diferencia potencial. El riesgo algo mayor de hemorragia cerebral probablemente contribuye a diluir el efecto beneficioso. El riesgo de accidentes hemorrágicos que necesitaron transfusiones también fue significativo, pero menor en aquellos que usaron menos dosis de aspirina.

No puede recomendarse la utilización de aspirina en prevención primaria en forma generalizada, por la posibilidad de efectos adversos graves y los nulos efectos sobre la mortalidad global.

### Conclusión

Habitualmente, los factores de riesgo coronarios no se encuentran aislados y en conjunto actúan en forma sinérgica, por lo cual el enfoque de prevención debe ser global. Periódicamente debe evaluarse la evidencia sobre la eficacia de la modificación de estos factores. La prevención primaria es difícil y a menudo se cometen errores y aunque es mucho más fácil darle aspirina a un paciente que hacer que deje de fumar, no podemos olvidar que esta intervención representa el factor modificable de mayor impacto. La declinación de la mortalidad por enfermedad coronaria dependerá en gran medida de las estrategias utilizadas para controlar los factores de riesgo en la población entre las que, el consultorio del médico de atención primaria, representa una de las más efectivas.

## Efecto de la modificación de los factores de riesgo en la prevención primaria

Intervención	Fuentes	Reducción del riesgo de enfermedad coronaria
Abandono del tabaquismo	Estudios de cohortes prospectivos	50 a 80% entre 2 a 5 años luego de dejar de fumar.
Reducción de los niveles de colesterol	- Metaanálisis de trials randomizados (fibratos)	- 2 a 3% por cada 1% de reducción de colesterol total en hombres.
	- Estudio de pravastatina vs. Placebo	- 31% de reducción de eventos coronarios exclusivamente en hombres.
	- Estudio de lovastatina vs. Placebo	- 25% de reducción de eventos coronarios en pacientes con colesterol LDL, total, TGC normales y HDL bajo.
Tratamiento de la hipertensión	- Metaanálisis de estudios randomizados	- 16% de reducción de eventos coronarios - 1% de reducción de eventos coronarios por cada 2-3 mmHg. de disminución de la presión diastólica.
	- Estudio de hipertensión sistólica en ancianos	- 27% de reducción de infarto no fatal y muerte coronaria.
Mantenimiento de normoglucemia en diabéticos	- Estudios randomizados actualmente en ejecución	- Datos insuficientes para proveer estimaciones de evidencia.
Mantenimiento del peso ideal	- Estudios observacionales, prospectivo de cohortes	- Reducción del riesgo del 35 a 55% con IMC entre 19-27.
Actividad Física	- Metaanálisis de estudios de seguimiento de cohortes prospectivos	- Reducción del riesgo de un 23 a un 45% con respecto a aquellos con una vida sedentaria.
Terapia de reemplazo hormonal	- Metaanálisis de estudios de seguimiento de cohortes prospectivo	- Reducción del riesgo 44% con estrógenos solamente.
	- Distintos estudios de cohortes prospectivos (no metaanálisis)	- Reducción del riesgo 31 a 61% con estrógenos y progesterona.
	- Estudio randomizado y controlado, en prevención secundaria	- No encontró diferencias
Ingesta de alcohol leve a moderada (entre 10 a 30gr. diarios)	- Estudios de cohortes prospectivos	- Reducción del riesgo 20 a 45% comparado con aquellos que no beben.
Bajas dosis de aspirina	- Metaanálisis de estudios randomizados	- Reducción del 33% en hombres de infarto no fatal - Sin reducción en la mortalidad total

**Dr. Augusto Granel**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Referencias

- Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 4th. Edition, 1992
- Goldman L, Cook EF. The Decline in Ischemic Heart Disease Mortality Rates: An Analysis of the Comparative Effects of Medical Interventions and Changes in Life Style. *Ann Intern Med.* 1984; 101 :125
- Vartiainen E, Puska P, et al. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease. *BMJ.* 1994 ; 309 :23-27
- Hunink M, Goldman L, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease 1980-1990. *JAMA.* 1997 ; 277 :535-542
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking :20 years of observation in male British doctors. *BMJ* 1976 ;2 :1535-36
- Thomas J, Bruas P. Coronary artery disease in women. *Arch. Intern. Med.* 1998 ;158 :333-37
- Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N. Engl. J. Med.* 1985 ;313 :1511-1514
- Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among the women who stop smoking. *N. Engl. J. Med.* 1990 ;322 :213-7
- Yusuf S, Wittes J, Fridman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. *JAMA* 1988 ;260 :2259-63
- Sheperd J, Cobbes SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995 ;333 :1301-7
- Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level. AFCAPS/TEXCAPS. *JAMA* 1998 270 ;1615-22
- Herbert P, Moser M, et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1993 ;153 :578-581
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug therapy in older persons with isolated hypertension.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension :principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998 ; 351 :1755-62
- Berlin JA, Colditz GA. A meta analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1990 ; 151 : 478-4
- Wanametee S, Shaper A, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1998 ;351 :1603-8
- Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health. *JAMA* 1995 ;273 : 402-7
- Manson JE, Willet M, et al. Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 333 ;678 :85
- Shaper A, Wanametee S, Walker M. Body weight implications for the prevention of coronary heart disease. *BMJ.* 1997 ;314 :1311-17
- The Diabetes Control Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications insulin dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 :977-86
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease : 10 year follow up from the Nurses's Health Study. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 325 :756-62
- Grodstein F, Stampfer M, Manson J., et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996 ;335 :453-6
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research group. randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 :605-613
- Doll R., Peto R., Hall E., et al. Mortality in relation to consumption of alcohol :13 years observations on male British doctors. *BMJ* 1994 ; 309 : 911-918
- Camargo C, Hennekens C, Graziano M, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch. Intern Med.* 1997 ;157 ;79-85
- Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle aged US adults. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 337 :1704-14
- Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians health study. *N. Engl. J. Med.* 1989 ;321 :129-35
- Peto R, Gray R, Collins R., et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988 ;26 :313-16
- The Medical Research Council General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial :randomised trial of low intensity anticoagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998 ; 351 :233-41