

Association between the non-high-density cholesterol to high-density cholesterol ratio and the severity of coronary artery disease

Hoang Van Sy^{1,2}, Nguyen Minh Kha^{1,2}, Nguyen Hoang An³, Tran Nguyen Phuong Hai²✉

¹ University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City (UMP)

² Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City

³ Tien Giang General Hospital

► Correspondence to

Dr. Tran Nguyen Phuong Hai
Department of Interventional
Cardiology, Cho Ray Hospital,
Ho Chi Minh City
Email: tnphuonghaibvcr@gmail.com

► Received: 19/6/2023

Accepted: 19/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Hoang VS, Nguyen MK,
Nguyen HA, et al. *J Vietnam
Cardiol* 2023;**106**:24-29

SUMMARY

Introduction: Numerous studies worldwide have demonstrated the correlation between different blood lipid indices and the severity of coronary artery disease, as measured by scales such as Gensini and SYNTAX. However, data on the role of non-HDL-C/HDL-C ratio in predicting the severity of coronary artery disease is limited.

Objective: To describe the relationship between non-HDL-C/HDL-C ratio and the severity of coronary artery disease.

Study population: We evaluated 220 patients diagnosed with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome who underwent coronary angiography.

Study design: This was a cross-sectional descriptive study.

Results: In the study population, the mean age was $65,5 \pm 11$ years and male gender predominated (59.1%). The mean non-HDL-C concentration was $146,5 \pm 48,7$ mg/dL, and the non-HDL-C/HDL-C ratio was $4,4 \pm 1,8$. The Gensini score was non-normally distributed, with a median value of 18 and interquartile range of 8-43. The study showed significant differences in age, systolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, and GRACE score among the severity groups based on the Gensini score. As for lipid indices, significant differences were found in HDL-C concentration and non-HDL-C/HDL-C ratio among the severity groups of coronary artery disease. The group with a high Gensini score had higher HDL-C concentration and non-HDL-C/HDL-C ratio ($p < 0,05$). LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, and non-HDL-C/HDL-C ratio were not significantly correlated with Gensini score.

Conclusion: Our study demonstrated that patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome had significantly higher non-HDL-C/HDL-C ratio in the group with a high Gensini score than in the low Gensini score group. The non-HDL-C/HDL-C ratio was not significantly correlated with the Gensini score.

Keywords: *Non-HDL-cholesterol, acute coronay syndrome, non-HDL-C/HDL-C, Gensini score.*

Mối liên quan giữa tỷ số non-HDL-Cholesterol và HDL-Cholesterol với mức độ nặng của bệnh động mạch vành

Hoàng Văn Sỹ^{1,2}, Nguyễn Minh Kha^{1,2}, Nguyễn Hoàng An³, Trần Nguyễn Phương Hải^{2✉}

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Tiền Giang

► Tác giả liên hệ

TS.BS. Trần Nguyễn Phương Hải
Khoa Tim mạch can thiệp,
Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. Hồ Chí Minh
Email: tnphuonghaibvcr@gmail.com

► Ngày nhận: 19/6/2023

Ngày chấp nhận: 19/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Hoang VS,
Nguyen MK, Nguyen HA,
et al. *J Vietnam Cardiol*
2023;**106**:24-29

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiều nghiên cứu đã công bố trên thế giới cho thấy mối liên quan giữa các chỉ số lipid máu khác nhau và mức độ nặng của bệnh động mạch qua các thang điểm như Gensini, SYNTAX. Còn hạn chế dữ liệu về vai trò của của tỷ số non-HDL-C/HDL-C trong tiên đoán độ nặng của bệnh động mạch vành.

Mục tiêu: Mô tả mối liên quan non-HDL-C/HDL-C và mức độ nặng của bệnh động mạch vành.

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi đánh giá 220 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên được trải qua chụp mạch vành.

Phương pháp nghiên cứu: Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Kết quả: Trong 220 bệnh nhân, tuổi trung bình trong nghiên cứu là $65,5 \pm 11,0$ và tỷ lệ giới nam chiếm ưu thế với 59,1%. Nồng độ non-HDL-C trung bình là $146,5 \pm 48,7$ mg/dL và tỷ lệ non-HDL-C/HDL-C là 4,4. Thang điểm Gensini có phân phối không chuẩn với giá trị trung vị là 18 (khoảng tứ phân vị 8-43). Nghiên cứu cho thấy độ tuổi, huyết áp tâm thu, chức năng co bóp thất trái, điểm GRACE có sự khác biệt giữa các phân nhóm độ nặng theo thang điểm Gensini. Về các chỉ số của lipid máu, nồng độ HDL-C và tỷ số non-HDL-C/HDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm độ nặng của bệnh động mạch vành. Nhóm bệnh nhân có thang điểm Gensini cao có nồng độ HDL-C và tỷ số non-HDL-C/HDL-C cao hơn với $p < 0,05$. Các chỉ số LDL-C, HDL-C, non-HDL-C và tỷ số non-HDL-C/HDL-C có mối tương quan không có ý nghĩa thống kê với thang điểm Gensini.

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên có tỷ số non-HDL-C/HDL-C cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có thang điểm Gensini cao so với nhóm có điểm Gensini thấp. Tỷ số non-HDL-C/HDL-C có mối tương quan không có ý nghĩa thống kê với thang điểm Gensini.

Từ khóa: Non-HDL-C; Hội chứng mạch vành cấp; Non-HDL-C/HDL-C; Thang điểm Gensini.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành hiện là gánh nặng bệnh tật phổ biến nhất trên thế giới với tần suất mắc phải ngày càng tăng. Các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành đã được xác định, trong đó rối loạn lipid máu có mối liên quan đáng kể với tình trạng xơ vữa và bệnh động mạch vành¹. Hiện nay, LDL-C vẫn là mục tiêu điều trị cần đạt đầu tiên ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Tuy nhiên, tỷ lệ mới mắc các biến cố tim mạch ở bệnh nhân bệnh động mạch vành vẫn cao mặc dù nồng độ LDL-C đã đạt mục tiêu điều trị ở những bệnh nhân này².

Non-HDL-C là một chỉ số về bilan lipid gồm các hạt lipoprotein ngoại trừ HDL-C³. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng non-HDL-C có giá trị dự báo tốt nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch sau hội chứng mạch vành cấp. Từ những bằng chứng có được, kiểm soát nồng độ non-HDL-C được xem là mục tiêu thứ hai của điều trị giảm lipid máu ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch do xơ vữa. Gần đây, các tỷ số non-HDL-C/HDL-C và LDL-C/HDL-C ngày càng được quan tâm và chúng có mối liên quan chặt chẽ với hội chứng chuyển hóa. You và cộng sự cho thấy non-HDL-C/HDL-C có liên quan tuyến tính với kết cục tim mạch chính ở bệnh nhân bệnh mạch vành⁴. Tương tự, Gao và cộng sự cũng ghi nhận tỷ số LDL-C/HDL-C có mối tương quan tốt hơn LDL-C và non-HDL-C đối với độ nặng của bệnh động mạch qua thang điểm Gensini⁵.

Dữ liệu về sự tương quan giữa các chỉ số liên quan đến rối loạn lipid máu như non-HDL-C, LDL-/HDL-C và non-HDL-C/HDL-C với độ nặng của bệnh động mạch vành vẫn còn hạn chế. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả mối tương quan giữa các chỉ số lipid máu và mức độ nặng của bệnh mạch vành ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Dân số nghiên cứu bao gồm bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên trong khoảng thời gian từ tháng 10 năm 2016 đến tháng 2 năm 2017. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh

học của Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu đủ 18 tuổi, đồng tham gia nghiên cứu và ký vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều được chụp và/hoặc can thiệp mạch vành cấp cứu hoặc chương trình trong thời gian nằm viện.

Hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên gồm 2 thể lâm sàng gồm đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên. Chẩn đoán hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên dựa theo khuyến cáo về quản lý và điều trị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên của Hội Tim Châu Âu 2015⁶. Chúng tôi loại trừ những trường hợp bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa lipid thứ phát như hội chứng thận hư, Basedow, suy giáp, bệnh nhân không có khả năng nhận thức đầy đủ, thời gian nằm viện <24 giờ.

Các biến số nghiên cứu

Nồng độ các thành phần trong bilan lipid được đánh giá trong vòng 24 giờ sau nhập viện. Nồng độ Non-HDL-C được tính bằng cách tổng nồng độ cholesterol máu trừ cho nồng độ HDL-C. Tỷ số non-HDL-C/HDL-C được tính dựa trên tỷ lệ của các chỉ số thành phần tại cùng thời điểm lấy máu. Nghiên cứu còn thu thập các biến số liên quan nhân trắc như tuổi, giới; biến số lâm sàng như tiền căn bệnh lý, sinh hiệu, BMI; biến số cận lâm sàng gồm BUN, creatinine.

Mức độ hẹp của động mạch vành được đánh giá bằng thang điểm Gensini. Thang điểm này được tính dựa trên kết quả chụp mạch vành với sự thống nhất từ kết quả đánh giá của 2 bác sĩ tim mạch can thiệp có kinh nghiệm.

Xử lý thống kê

Các biến liên tục được thể hiện bằng trung bình ± độ lệch chuẩn nếu phân bố chuẩn và trung vị - khoảng tứ phân vị nếu phân bố không chuẩn. Biến danh định được trình bày dưới dạng tần số (%). Dùng phép kiểm Student-t cho biến liên tục có phân bố chuẩn, phép kiểm Wilcoxon rank-sum cho biến liên tục không có phân phối chuẩn và phép kiểm chi bình phương hoặc chính xác Fisher cho biến phân loại, để so sánh các biến số ở 2 nhóm. Dùng phép kiểm Pearson để đánh giá mối liên quan giữa các chỉ số lipid máu

và thang điểm Gensini. Dữ liệu được nhập và xử theo phần mềm Stata 13 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 220 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên được nhận vào nghiên cứu. Trong đó, số trường hợp đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp

không ST chênh lên có tỷ lệ lần lượt là 56,4% và 43,6%. Điểm Gensini có giá trị trung vị là 18, với khoảng tứ phân vị 8-43. Tỷ lệ bệnh nhân theo độ nặng bệnh động mạch vành qua điểm Gensini với mức độ thấp, trung bình và cao lần lượt là 23,6%, 51,8% và 24,6%. Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 65,5±11,0 và tỷ lệ giới nam chiếm ưu thế với 59,1%. Các đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng của dân số nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1.

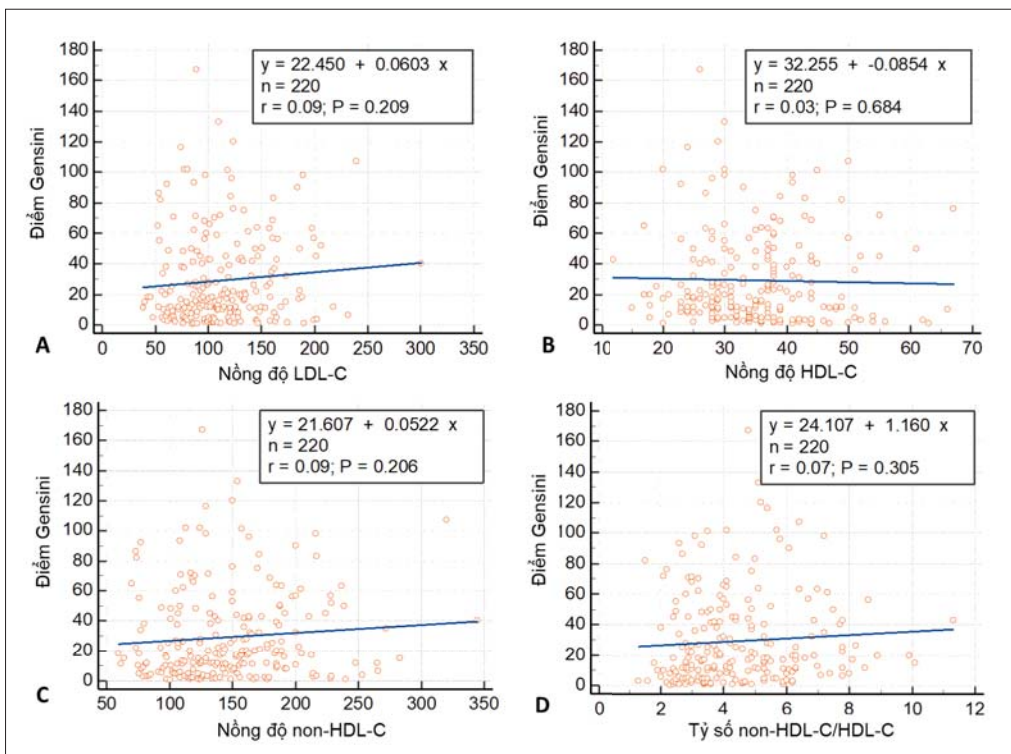
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng theo phân nhóm của thang điểm Gensini

Biến số	Chung N = 220	Gensini thấp (< 8 điểm) n = 52	Gensini trung bình (8 - 43 điểm) n = 114	Gensini cao (> 43 điểm) n = 54	Giá trị p
Tuổi, năm	65,5±11,0	61,0±11,0	65,8±10,8	69,1±10,1	0,001
Giới nam, n (%)	130 (59,1)	36 (69,2)	67 (58,8)	27 (50,0)	0,13
BMI, kg/m ²	22,2±3,1	22,8±3,2	22,0±3,3	21,9±2,7	0,29
Huyết áp tâm thu, mmHg	120,7±22,1	127,3±19,1	120,0±20,0	115,7±27,7	0,023
Tần số tim, lần/phút	81,5±11,1	79,3±10,8	81,0±10,5	84,7±12,1	0,03
Creatinine, mg/dL	1,25±0,25	1,20±0,12	1,27±0,31	1,26±0,19	0,26
LVEF, %	53,8±13,7	59,4±9,4	53,7±12,6	48,3±13,4	<0,001
GRACE	131,7±37,0	106,1±25,0	131,6±33,1	156,8±37,8	<0,001
Gensini	18 (8-43)	3 (1,8-5)	18 (12-26)	65,5 (53- 90)	<0,001*
Cholesterol, mg/dL	181,5±51,2	179,0±50,0	179,2±49,3	188,9±56,1	0,47
LDL-C, mg/dL	113±41,9	108,8±41,6	111,3±40,1	120,5±45,7	0,29
HDL-C, mg/dL	35,0±9,6	38,3 ± 9,8	32,7±8,6	36,6±10,2	0,001
Non-HDL-C, mg/dL	146,5±48,7	140 ± 47,7	146,4±47,5	152,4±52,2	0,47
Non-HDL-C/HDL-C	4,4±1,8	3,9±1,4	4,8±1,9	4,4±1,6	0,009

Giá trị là trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị); * Phép kiểm Wilcoxon rank-sum

Nhận xét: Nghiên cứu cho thấy độ tuổi, huyết áp tâm thu, chức năng cơ bóp thất trái, điểm GRACE có sự khác biệt giữa các phân nhóm độ nặng của thang điểm Gensini. Về các chỉ số của lipid máu, kết quả ghi nhận nồng độ HDL-C và tỷ số non-HDL-C/HDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm độ

nặng của bệnh động mạch vành. Nhóm bệnh nhân có thang điểm Gensini cao có nồng độ HDL-C và tỷ số non-HDL-C cao hơn với p < 0,05. Hai chỉ số khác gồm nồng độ LDL-C và non-HDL-C không ghi nhận có sự khác biệt giữa các nhóm với điểm Gensini thấp, trung bình vào cao.



Ghi chú: A. Nồng độ LDL-C và điểm Gensini; B. Nồng độ HDL-C và điểm Gensini; C. Nồng độ non-HDL-C và điểm Gensini; D Tỷ số non-HDL-C/HDL-C và điểm Gensini.

Hình 1. Mối tương quan giữa các chỉ số về rối loạn lipid máu và độ nặng của bệnh động mạch vành đánh giá bằng thang điểm Gensini

Nhận xét: Cả bốn chỉ số LDL-C, HDL-C, non-HDL-C và non-HDL-C/HDL-C đều có mối tương quan không có ý nghĩa thống kê với thang điểm Gensini với chỉ số $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu trên 220 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên nhập viện được trải qua chụp động mạch vành qua da, chúng tôi nhận thấy nồng độ 2 chỉ số về rối loạn lipid máu gồm HDL-C và non-HDL-C/HDL-C có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm độ nặng của bệnh động mạch theo thang điểm Gensini. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số LDL-C, HDL-C, non-HDL-C và tỷ số non-HDL-C/HDL-C với thang điểm Gensini.

Các nghiên cứu đã công bố cho thấy tình trạng rối loạn lipid máu là yếu tố nguy cơ rõ ràng của bệnh động mạch vành và tăng nồng độ LDL-C giữ vai trò cốt lõi trong cơ chế bệnh sinh của bệnh động mạch vành. Bên cạnh chỉ số LDL-C, non-HDL-C là tổng cholesterol của các hạt lipoprotein chứa apo B, có tiềm năng gây xơ vữa gồm LDL-C, IDL-C, Lp(a), VLDL (cả VLDL thừa), các hạt chylomicron và chylomicron thừa. NCEP ATP III ghi nhận tầm quan trọng của non-

HDL-C trong bệnh sinh xơ vữa, có nhiều bằng chứng đã ủng hộ quan điểm non-HDL-C liên quan đến nguy cơ của bệnh tim mạch do xơ vữa nhiều hơn so với LDL-C, mối quan hệ này được thể hiện rõ ngay ở những người có và không có tăng triglyceride⁷. Non-HDL-C đang dần trở thành mục tiêu điều trị quan trọng trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu của Cui và cộng sự cho thấy non-HDL-C làm tăng nguy cơ tim mạch nhiều hơn so với LDL-C (cùng với mức tăng 30 mg/dL thì non-HDL-C làm tăng nguy cơ tim mạch lên 11% còn LDL-C tăng nguy cơ 8% ở nữ và 19% so với 15% ở nam)⁸. Ngoài ưu điểm vượt trội về mối liên quan đến tim mạch, non-HDL-C còn có ưu điểm vượt trội khác so với LDL-C trong thực hành lâm sàng.

Tỷ số non-HDL-C/HDL-C được tính toán từ 2 chỉ số thành phần đều có liên quan đến tình trạng xơ vữa là non-HDL-C và HDL-C, do vậy ngoại suy ra rằng tỷ số này sẽ có mối liên quan tốt hơn từng chỉ số thành phần của nó. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của các chỉ số lipid máu và tỷ số giữa các

lipoprotein trong đánh giá độ nặng của bệnh động mạch vành, cũng như vai trò trong tiên đoán kết cục^{5,8}. Trong nghiên cứu này, trên đối tượng bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên, kết quả cho thấy tỷ số non-HDL-C/HDL-C có liên quan đến độ nặng của bệnh động mạch vành. Bệnh nhân thuộc nhóm có điểm Gensini cao sẽ có tỷ số trên cao hơn. Điều này có thể do ở phần lớn bệnh nhân bệnh động mạch vành có nồng độ non-HDL-C cao và nồng độ HDL-C thấp, điều này làm gia tăng hình thành mảng xơ vữa. Mỗi liên quan giữa tỷ số non-HDL-C/HDL-C và độ nặng của bệnh động mạch vành qua thang điểm Gensini hoặc bệnh nhiều nhánh động mạch vành và vai trò như là yếu tố tiên đoán độc lập cho mức độ nặng của bệnh động mạch vành đã được mô tả bởi nhiều nghiên cứu trên thế giới. Do đó, tỷ số non-HDL-C/HDL-C không chỉ liên quan đến tăng nguy cơ bệnh động mạch vành mà còn liên quan đến tiến trình xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy mối tương quan đáng kể giữa tỷ số non-HDL-C/HDL-C và độ nặng của bệnh động mạch vành. Ngoài ra, các chỉ số lipid máu khác như LDL-C, non-HDL-C và HDL-C cũng không cho thấy mối tương quan đáng kể với độ nặng của bệnh động mạch vành. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Gao và cộng sự qua phân tích 445 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim, chỉ số LDL-C và non-HDL-C/HDL-C cũng không cho thấy mối tương quan với điểm Gensini qua phân tích hồi qui đa biến⁵. Điều này có thể do phần lớn bệnh nhân đã được chỉ định sử dụng dùng các thuốc hạ lipid máu trước đó.

Nghiên cứu này cũng có một số hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu tại một bệnh viện, có thể có những sai lệch lựa chọn liên quan bản chất nghiên cứu đơn trung tâm và cỡ mẫu nhỏ. Thứ hai, các thuốc nền tảng cho điều trị hạ lipid máu cũng như thuốc điều trị bệnh nền gồm tăng huyết áp, hạ lipid máu không được báo cáo, điều này có thể ảnh hưởng đến mức độ tiến triển và độ nặng của bệnh động mạch vành.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên có tỷ số non-HDL-C/HDL-C cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân có thang điểm Gensini cao so với nhóm có điểm Gensini thấp. Tỷ số non-HDL-C/HDL-C có mối tương

quan không có ý nghĩa thống kê với độ nặng của bệnh động mạch qua thang điểm Gensini.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol*. Jan-Feb 2014;8(1):29-60. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.005
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* (London, England). Nov 13 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/s0140-6736(10)61350-5
3. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. Dec 2012;225(2):444-9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.039
4. You J, Wang Z, Lu G, Chen Z. Association between the Non-high-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Risk of Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7146028. doi:10.1155/2020/7146028
5. Gao P, Wen X, Ou Q, Zhang J. Which one of LDL-C/HDL-C ratio and non-HDL-C can better predict the severity of coronary artery disease in STEMI patients. *BMC Cardiovasc Disord*. Jul 17 2022;22(1):318. doi:10.1186/s12872-022-02760-0
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Jan 14 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
7. Aggarwal DJ, Kathariya MG, Verma DPK. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart J*. Sep-Oct 2021;73(5):544-548. doi:10.1016/j.ihj.2021.07.013
8. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med*. Jun 11 2001;161(11):1413-9. doi:10.1001/archinte.161.11.1413