

Influencia del sexo, tabaquismo y antecedente familiar de enfermedad coronaria en la edad de aparición del primer infarto agudo de miocardio

MARIO CIRUZZI ^Δ, PATRICIA SORIA*, MARIO FORTUNATO,
HORACIO ZYLBERSZTEJN, SILVINA TALAMONA, ESTELA GAGLIARDI,
JULIO O. LAZZARI ^Δ, TCA. ALEJANDRA GARCILAZO

División Cardiología. Hospital Pirovano

^Δ Miembro Titular SAC

* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/94. Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Dr. Julio O. Lazzari, División Cardiología, Hospital Pirovano, Monroe 3555, (1430) Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

Los factores de riesgo coronario influyen en forma distinta en el hombre y en la mujer. El presente estudio se realizó para determinar la influencia del tabaquismo, del antecedente familiar de cardiopatía coronaria y del sexo sobre la edad de aparición del primer infarto de miocardio.

Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva los antecedentes clínicos de todos los pacientes que ingresaron a nuestro Servicio con el diagnóstico de primer infarto de miocardio, entre 1981 y 1993. Se consideró ex-fumadores a los que no fumaron durante el último año. Como antecedente familiar de cardiopatía isquémica se consignó la presencia de muerte súbita o infarto de miocardio antes de los 55 años de edad en padres o hermanos. Los resultados se analizaron con el método de la varianza y la asociación entre dos variables con el de regresión lineal.

Resultados

Se estudiaron 570 hombres y 201 mujeres con primer infarto de miocardio. En ellos se observó una correlación inversa entre la cantidad de cigarrillos consumidos por día y la edad de aparición del infarto de $r = -0,19$ en los hombres y $r = -0,27$ en las mujeres. Entre los individuos fumadores de 15 cigarrillos o más por día, el evento apareció 9,57 años antes en los hombres y 15,48 años antes en las mujeres, en comparación con los no fumadores. Mientras el antecedente familiar de cardiopatía isquémica no influyó significativamente en los hombres, en las mujeres determinó que la enfermedad se manifestara 8,4 años antes que en las que carecían de ese antecedente.

Conclusiones

El tabaquismo determina que la aparición del infarto de miocardio en la mujer se produzca a edades similares a las del hombre, mostrando la pérdida de la protección natural que tiene el sexo femenino frente a la cardiopatía isquémica. Este estudio pone de manifiesto, por primera vez, la influencia negativa del antecedente familiar de cardiopatía isquémica en la mujer y señala un objetivo de fácil identificación para aplicar medidas preventivas. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (1): 17-23.

Palabras clave Tabaquismo - Primer infarto - Antecedente familiar - Cardiopatía coronaria

La enfermedad coronaria es más frecuente en el hombre que en la mujer, especialmente en los adultos jóvenes. Se ha estimado que su prevalencia, en menores de 44 años, es seis veces mayor en el hombre. (1)

Esta relación tiende a disminuir por encima de esta edad, a expensas del aumento del riesgo a que se encuentra expuesta la mujer menopáusica. Además, se ha comprobado que las manifestaciones de car-

Tabla 1
Tabaquismo en 570 hombres y 201 mujeres con primer infarto de miocardio

Variables	Hombres n (%)	Mujeres n(%)	Total n (%)
No fumadores	157 (27,5)	145 (72,1)	302 (39,2)
Ex-fumadores	98 (17,2)	7 (3,5)	105 (13,6)
Fumadores 1/15 cpd	126 (22,1)	25 (12,4)	151 (19,6)
Fumadores >15 cpd	189 (33,2)	24 (11,9)	213 (27,6)

cpd: cigarrillos por día.

diopatía isquémica comienzan en el sexo masculino 7 a 10 años antes. (2)

Numerosos estudios epidemiológicos han vinculado al tabaquismo con el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. (3-6) Atendiendo a la elevada cantidad de personas que fuman, es considerado el factor de riesgo modificable más importante. (7) Por otro lado, el abandono de dicho hábito reduce el riesgo de aparición de complicaciones cardíacas. (8-11) Observaciones recientes señalan la influencia progresivamente creciente del tabaquismo en la prevalencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. (2, 9, 11)

La historia familiar de cardiopatía coronaria es también un factor de riesgo de enfermedad coronaria extensamente reconocido. (12) Aún cuando no se conoce acabadamente el mecanismo por el cual actúa este antecedente, en la actualidad parece haber consenso acerca de su condición de factor autónomo, independiente de las condiciones ambientales. (13-22)

Ambos factores ejercen su influencia tanto en el hombre como en la mujer. Sin embargo, sus efectos no son iguales en ambos sexos. (2)

Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar la influencia del tabaquismo, de los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y del sexo sobre la edad de aparición del primer infarto de miocardio.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron en forma retrospectiva los antece-

denes clínicos de 771 pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria de nuestro Servicio entre 1981 y 1993 con diagnóstico de primer infarto de miocardio de acuerdo con los criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos clásicos. (23)

La información sobre los antecedentes personales y clínicos así como sobre la evolución y exámenes complementarios de los pacientes estudiados se obtuvieron de la base de datos de nuestro Servicio.

Definiciones

Tabaquismo. Se estratificó a los pacientes en: no fumadores, ex-fumadores, fumadores de 1 a 15 cigarrillos por día y fumadores de más de 15 cigarrillos por día. Se consideraron ex-fumadores aquellos fumadores de uno o más cigarrillos por día que no consumieron cigarrillos durante el último año.

Antecedente familiar de cardiopatía coronaria. Se consignó la existencia de padres o hermanos que hubieran tenido muerte súbita o infarto de miocardio antes de los 55 años de edad.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media y desvío estándar. Los datos numéricos fueron tratados con la prueba de la varianza. La asociación entre dos variables fue analizada por medio de la correlación lineal. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Tabla 2
Edad de aparición del primer infarto de miocardio en 570 hombres y 201 mujeres según el tabaquismo

Variables	Hombres (años \pm DS)	Mujeres (años \pm DS)
Total	57,42 \pm 11,79	68,47 \pm 11,80
No fumadores	62,17 \pm 12,96	72,02 \pm 9,52
Ex-fumadores	60,87 \pm 11,55	71,00 \pm 8,29
Fumadores 1/15 cpd	56,02 \pm 10,31	58,60 \pm 11,93
Fumadores > 15 cpd	52,60 \pm 9,59	56,54 \pm 11,78
P	< 0,00001	< 0,00001

DS: desvío estándar. cpd: cigarrillos por día.

Tabla 3

Edad de aparición del primer infarto de miocardio en 570 hombres y 201 mujeres según el antecedente familiar de cardiopatía coronaria

Antecedente familiar	Total		Hombres		Mujeres	
	N	Años ± DS	N	Años ± DS	N	Años ± DS
Ausente	658	60,96 ± 13	486	57,66 ± 11	172	69,68 ± 11
Presente	113	57,89 ± 11	84	56,01 ± 10	29	61,28 ± 13
P		< 0,01		NS		< 0,001

DS: desvío estándar.

RESULTADOS

El análisis del tabaquismo en la población estudiada indicó que el 47,2% de los pacientes con primer infarto de miocardio era fumador actual, mientras que el 13,6% era ex-fumador. El 39,2% restante era no fumador (Tabla 1).

La estratificación según el tabaquismo mostró, en ambos sexos, una tendencia a que el primer infarto de miocardio apareciera a edad más temprana en relación directa al consumo de cigarrillos. La diferencia de esa edad entre los no fumadores y los que consumían más de 15 cigarrillos por día fue de 9,57 años en los hombres ($p < 0,00001$) y de 15,48 años en las mujeres ($p < 0,00001$) (Tabla 2).

La correlación lineal entre el número de cigarrillos consumidos y la edad de aparición del primer infarto de miocardio en los 315 hombres fumadores, fue $r = -0,19$ ($p < 0,001$) (Figura 1) y en las 49 mujeres fumadoras: $r = -0,27$ ($p = NS$) (Figura 2).

La presencia de antecedente familiar de cardiopatía coronaria determinó que el primer infarto de miocardio apareciera 3,07 años antes ($p < 0,01$). En los hombres, se correspondió con un adelanto del mismo de 1,65 años ($p = NS$). En cambio en las mujeres

tal antecedente coincidió con una anticipación de 8,4 años ($p < 0,001$) (Tabla 3).

DISCUSION

Este estudio muestra diferencias entre los sexos en la prevalencia y edad de aparición del primer infarto de miocardio y en la influencia que ejercen el tabaquismo y el antecedente familiar de cardiopatía coronaria.

En nuestros pacientes, hallamos que el primer infarto de miocardio fue 2,83 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. Esta verificación coincide con distintos relevamientos epidemiológicos que han mostrado la preponderancia de la enfermedad coronaria en el hombre en relación a la mujer, sobre todo en los adultos jóvenes. (1)

Por otra parte, también se ha comprobado que esta relación tiende a disminuir con la progresión de la edad. (2)

Además de la prevalencia del primer infarto de miocardio en el hombre, observamos que el mismo apareció 11 años antes que en la mujer. Este hallazgo coincide con los estudios que señalan que las manifestaciones de enfermedad coronaria en el hombre

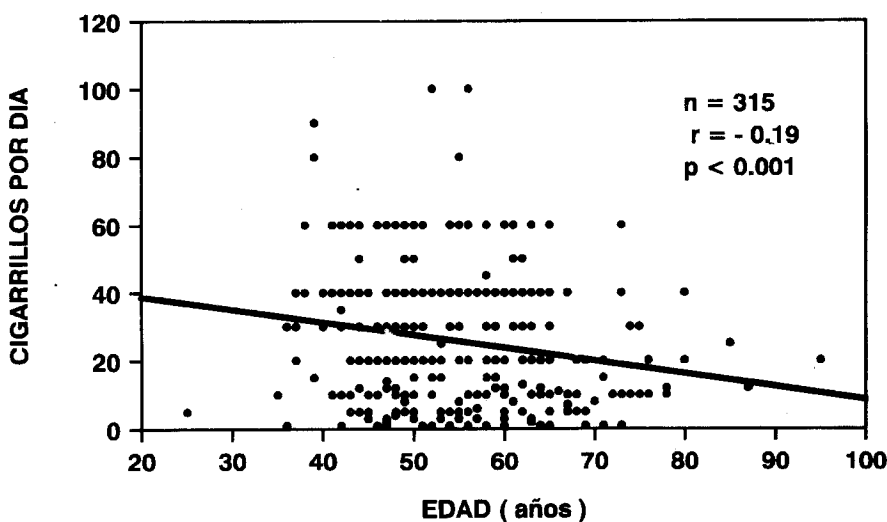


Fig. 1. Correlación entre el número de cigarrillos consumidos por día y la edad de aparición del primer infarto de miocardio en 315 hombres.

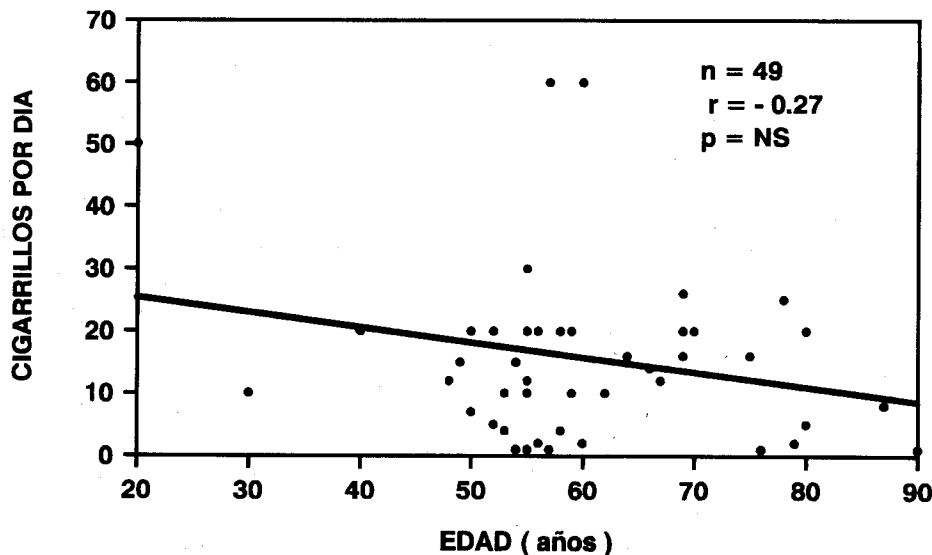


Fig. 2. Correlación entre el número de cigarrillos consumidos por día y la edad de aparición del primer infarto de miocardio en 49 mujeres.

comienzan alrededor de una década antes. (2) Tal comportamiento ha sido atribuido al efecto antiaterogénico de los estrógenos. Por lo tanto, se considera que la mujer, durante su período fértil, se encuentra protegida frente al desarrollo de la enfermedad coronaria.

Tabaquismo, sexo y edad de aparición del primer infarto de miocardio

Se ha señalado que el tabaquismo no sólo se relaciona con la aparición de enfermedad coronaria sino que, además, acelera su desarrollo e influye sobre su severidad en relación con la cantidad de tabaco consumida y, probablemente, también con el tiempo de exposición al tóxico. (3, 5, 7, 8, 10, 24-28)

En nuestra población se comprobó una correlación inversa entre la cantidad de tabaco consumida y la edad de aparición del primer infarto. El análisis estadístico reveló que esa correlación fue significativa en los hombres. En las mujeres, aunque la correlación fue mayor, el número de pacientes fue insuficiente para alcanzar significación estadística.

La edad de aparición del primer infarto en fumadores fue significativamente menor que en los no fumadores. El análisis de la varianza mostró elevada significación estadística de la diferencia de edad entre todos los niveles de estratificación realizados en relación al tabaquismo. Así, mientras en los hombres el fumar 15 o más cigarrillos produjo una anticipación en la aparición del primer infarto de miocardio de 9,57 años en relación con los no fumadores, en la mujer esa anticipación fue de 15,48 años. Estos hallazgos pueden ser comparados con los resultados del Estudio de Framingham. Si bien allí no se hizo distinción entre los sexos, se observó que el tabaquismo determinó que la edad de los pacientes

con infarto fuera inferior en 7 años en relación con los no fumadores. (29) Además de esta coincidencia, nuestros resultados señalan que el tabaquismo causa la pérdida de la protección natural de la mujer frente al desarrollo de enfermedad coronaria. En consecuencia, entre las fumadoras la edad de aparición del infarto tiende a equipararse con la del hombre. (30)

Distintos autores han verificado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de enfermedad coronaria en relación con los que continúan fumando. (8, 9, 11, 31) Aún cuando no se ha determinado la influencia que ejerce la duración de esa interrupción sobre el grado de disminución de la probabilidad de complicación coronaria, existe concordancia en señalar que el efecto beneficioso se manifiesta de inmediato. Al mismo tiempo se estima que después de una década, el riesgo de los ex-fumadores es comparable al de los no fumadores. (11) Entre otras, estas comprobaciones epidemiológicas han sugerido que la vinculación del tabaquismo con la cardiopatía isquémica estaría relacionada con el proceso de coagulación más que con el desarrollo de la aterosclerosis. (32-37) Entre los pacientes de este estudio, la proporción de hombres que habían dejado de fumar fue el doble que la de mujeres. En los hombres ex-fumadores, la aparición del primer infarto de miocardio se adelantó en 1,3 años, en tanto que en las mujeres ex-fumadoras se adelantó en 1,02 años en relación con los individuos no fumadores. Esta escasa diferencia en el tiempo de aparición del primer infarto en relación a los no fumadores, marca una disminución del riesgo en un período relativamente breve luego de la suspensión del tabaquismo.

Infarto de miocardio y antecedente familiar de cardiopatía coronaria

Distintos estudios han mostrado que los familiares en primer grado de pacientes con cardiopatía coronaria tienen entre dos y tres veces más probabilidades de desarrollar esa enfermedad. (13-19, 21, 22, 38-40) Sin embargo, la forma en que ese antecedente ejerce su influencia es desconocida.

Observaciones iniciales señalaron que los familiares de pacientes con cardiopatía coronaria padecían la misma enfermedad a edades más tempranas. Esos mismos estudios sugirieron que el efecto del antecedente familiar estaba mediado por dislipidemia y/o hipertensión arterial. (17, 38) Investigaciones posteriores, en cambio, indicaron que resultaría de una predisposición posiblemente genética, independiente de otros factores de riesgo tales como hipercolesterolemia, tabaquismo o hipertensión arterial. (13, 15, 40) Al menos teóricamente, también se ha planteado que la herencia podría actuar potenciando el efecto de los otros factores de riesgo coronario conocidos. (17)

Estas opiniones diferentes son la consecuencia de la dificultad operativa en la recolección y evaluación de los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria. Así, es difícil controlar al mismo tiempo los distintos factores de riesgo, enfermedades concomitantes, el tipo de antecedente familiar (esto es, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho o muerte súbita) y la cantidad y edad de familiares con esos antecedentes. Por otra parte, una estratificación tan compleja le restaría potencia estadística a cualquier evaluación epidemiológica.

Para obviar esas dificultades, en el presente estudio se consideró la presencia de infarto o muerte súbita en familiares menores de 55 años de edad, sin tomar en consideración la cantidad de parientes con esos antecedentes ni las enfermedades concomitantes.

Analizando la información de esta manera, la presencia del antecedente familiar de cardiopatía coronaria se correlacionó con la aparición del primer infarto de miocardio 3,07 años antes que en aquéllos que carecían de ese antecedente ($p < 0.01$).

Sin embargo, al discriminar según el sexo, se observó que el antecedente familiar no pesaba significativamente en los hombres. En cambio, en las mujeres determinó que el infarto de miocardio apareciera 8,4 años antes, en comparación con las que no tenían parientes en primer grado con cardiopatía coronaria ($p < 0.001$).

En tanto diversos estudios epidemiológicos han coincidido en que los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria constituyen un factor que aumenta en forma variable, pero importante, la probabilidad de padecer esta enfermedad, la presente investigación es la primera en señalar su influencia en la edad de aparición del primer infarto de miocardio.

Por otra parte, este estudio señala un efecto negativo importante, hasta ahora no considerado, de la influencia de los antecedentes familiares sobre la evolución de la cardiopatía coronaria en la mujer. Si bien estas observaciones merecen ser confirmadas por otros estudios, la comprobación de que las mujeres con antecedente familiar de cardiopatía coronaria tienen una susceptibilidad significativamente mayor que los hombres, indica un objetivo de prevención epidemiológica de fácil identificación, sobre el cual concentrar esfuerzos.

CONCLUSIONES

Este estudio confirmó que los hombres tienen su primer infarto de miocardio a edades más tempranas que las mujeres. Al mismo tiempo, mostró que la cantidad de tabaco consumida se relaciona en forma inversa con la edad en la que apareció ese primer infarto y que este efecto es más acentuado en las mujeres. Además, puso en evidencia la especial susceptibilidad de las mujeres a la presencia de antecedente familiar de cardiopatía coronaria, factor que determina una anticipación significativa en la aparición del primer infarto de miocardio. Esta forma simple de identificación de personas con mayor riesgo de cardiopatía coronaria allana el camino para la implementación de medidas de prevención primaria.

Agradecimiento

Este trabajo fue apoyado por la Fundación Vital.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF GENDER, SMOKING AND FAMILY STORY OF CORONARY HEART DISEASE ON THE AGE OF APPEARANCE OF THE FIRST MYOCARDIAL INFARCTION

Background

Coronary risk factors exert a different influence in both men and women. This study was conducted to assess the role of gender, smoking habits and family history of coronary heart disease on the age of appearance of the first myocardial infarction.

Method

The clinical records of 771 patients admitted to the Coronary Care Unit between 1981 and 1993 with a first myocardial infarction were reviewed. Ex-smokers were defined as those who withhold the habit the last year. Sudden death or MI in parents or siblings before age 55, was taken as a family history of coronary heart disease. ANOVA was used to analyze data and the association of two variables was examined using lineal regression analysis.

Results

The number of cigarettes smoked daily correlates negatively with the age of appearance of the first MI: $r = -0.19$ in men and -0.27 in women. Compared with nonsmokers, smoking 15 cigarettes/day anticipates the appearance of MI in males and females by 9.57 and 15.48 years respectively. While a positive family history had no significant influence on males, it anticipates the age of presentation or the first MI in women by 8.4 years.

Conclusions

Smoking lead women to loose their natural protection and then to have their first MI at a similar age of man. This study shows for the first time, the negative effect of a family history of coronary heart disease on the course of the ailment in women and therefore points to a positively identifiable target where protective measures can be exerted.

Key words Smoking - First MI - Family history - Coronary heart disease

BIBLIOGRAFIA

- Lerner DJ y Kannel EB. Patterns of coronary heart disease, morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2099.
- Doll R y Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years observation on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1525-1536.
- Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
- United States Department of Health and Human Services. Cardiovascular disease. A report of the Surgeon General. The health consequences of smoking. Public Health Service; 1983.
- Kannel WB, Mc Gee DL, Castelli WP. Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Cardiac Rehabil* 1984; 4: 267-277.
- Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, D'Avanzo B, Negri E, Parazzini F y col. Smoking and myocardial infarction in women: a case-control study from Northern Italy. *J Epidemiol Com Health* 1989; 43: 214-217.
- Rosenberg L, Kaufman DW, Helmerich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511-1514.
- Hermanson B, Omenn GS, Kronmal EA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1365-1369.
- Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R. Smoking and acute heart disease: a comparative study. *Br Heart J* 1988; 60: 465-469.
- Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-217.
- Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, Negri E, Nobili A, Ledda A y col. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. *Circulation* 1992; 85: 2065-2072.
- Nora JJ, Lortscher RH, Spangler RD, Nora AH, Kingerling WJ. Genetic-epidemiologic study of early-onset ischemic heart disease. *Circulation* 1980; 61: 503-508.
- Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-969.
- Snowden CB, Mc Namara PM, Garrison RJ, Feinleib M, Kannel WB, Epstein FH. Predicting coronary heart disease in siblings. A multivariate assessment. The Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 217-222.
- Barrett-Connor E y Khaw K. Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. *Circulation* 1984; 69: 1065-1069.
- Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N, Daly L. Is a family history of coronary heart disease an independent coronary risk factor? *Br Heart J* 1985; 53: 378-381.
- Perkins KA. Family history of coronary heart disease: is it an independent risk factor? *Am J Epidemiol* 1986; 124: 182-193.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 48-58.
- Khaw K y Barrett-Connor E. Family history of heart attack: a modifiable risk factor? *Circulation* 1986; 74: 239-244.
- Hopkins PN, Williams RR, Kuida H, Stults BM, Hunt SC, Barlow GK y col. Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988; 62: 703-707.
- Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; 64: 555-559.
- Ischemic Heart Disease Registers. Report of the Fifth Working Group. Copenhagen, 26-29 April 1971. Copenhagen. World Health Organization. 1971.
- Vlietstra RE, Kronmal R, Oberman A, Frye RL, Killip III T. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. *JAMA* 1986; 255: 1023-1027.
- La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Pampallona S, Tognoni G. Risk factors for myocardial infarction in young women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 832-842.
- McGill HC. The cardiovascular pathology of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 250-257.
- Schargrotsky H, Rosloznik J, Ciruzzi M, Pramparo P, Hirschon Prado A, Cesar J y col. Cigarette smoking and acute myocardial infarction: a case-control study from Argentina. *Tobacco Control* 1993; 2: 127-131.
- Goldberg RJ, Ockene JK, Kristeller J, Kalan K, Landon J, Hosmer DW. Factors associated with heavy smoking among men and women: the physician-delivered smoking intervention project. *Am Heart J* 1993; 125: 818-823.
- Sparrow D, Dawber TR, Colton T. The influence of cigarette smoking on prognosis after myocardial infarction. A report from the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1978; 31: 425-433.
- Hansen EF, Andersen LT, Von Eyben FE. Cigarette smoking and age at first acute myocardial infarction, and influence of gender and extent of smoking. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1439-1442.
- Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R. When does the risk of acute coronary heart disease in ex-smokers fall to that in non-smokers? A retrospective study of patients admitted to hospital with a first episode of myocardial infarction or unstable angina. *Br Heart J* 1989; 62: 16-19.
- Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease. Epidemiologic clues to pathogenesis. The Framingham Study. En: Wynder EL, Hoffmann D (eds). *Toward a less harmful cigarette*. Monograph 28. Bethesda, Md, National Cancer Institute, 1968: 9-20.

33. Bengtsson C. Ischaemic heart disease in women: A study based on a randomized population sample of women and women with myocardial infarction in Goteberg, Sweden. *Acta Med Scand* 1973; suppl 549.
34. Oliver MF. Ischaemic heart disease in young women. *Br Med J* 1974; 4: 253-259.
35. Libow M, Schlant RC. Smoking and heart disease. *Prog Cardiol* 1982; 11: 131-161.
36. Martin JL, Wilson JR, Ferraro N, Laskey WK, Kleaveland JP, Hirshfeld JW. Acute coronary vasoconstrictive effects of smoking in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1984; 54: 56-60.
37. Ramsdale DR, Faragher EB, Bray CL, Bennett DH, Ward C, Beton DC. Smoking and coronary artery disease assessed by routine coronary angiography. *Br Med J* 19485; 290: 197-200.
38. Rissanen AM. Familial occurrence of coronary heart disease: effect of age at diagnosis. *Am J Cardiol* 1979; 44: 60-66.
39. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Frye RL. Strong family history and cigarette smoking as risk factors of coronary artery disease in young adults. *Br Heart J* 1982; 47: 78-83.
40. Ten Kate LP, Boman H, Daiger SP, Motulsky AG. Familial aggregation of coronary heart disease and its relation to known genetic risk factors. *Am J Cardiol* 1982; 50: 945-953.