

Cómo identificar a los jóvenes con riesgo para cambiar su modo de vida

How to Identify At-Risk Young People to Change their Lifestyle

La salud es el estado en el cual las funciones necesarias se realizan insensiblemente o con placer.

PAUL VALÉRY

INTRODUCCIÓN

En la clínica habitual tenemos la experiencia de que la mayoría de los que experimentan eventos cardiovasculares tienen una edad promedio que ronda la década de los 60 años en el hombre, y 8 años más en la mujer (década de los setenta), pero alrededor de solo el 10% de todos los individuos que vemos tienen menos de 50 años. Sin embargo, esta aparición inicial tardía de los síntomas oculta el drama de los daños estructurales del sistema arterial que han empezado muchas décadas antes, probablemente en la juventud.

Como expresivamente dicen Sniderman y Furberg “la historia natural de la enfermedad coronaria se asemeja a una tragedia de tres actos. El primer acto presenta y desarrolla los personajes principales –a saber, la dislipoproteinemia aterogénica, la hipertensión, y el cigarrillo– que aparecen a medida que maduramos y, a menos que se haga algo, persisten durante el tiempo de nuestra vida. Durante el segundo acto, que toma lugar en décadas, estos villanos atacan incesantemente y deforman progresivamente la inocente pared arterial. Finalmente, el tercer acto puede ser trágicamente breve: en un instante la placa se rompe, se forma el trombo en la arteria, y el héroe o la heroína muere, todos frecuentemente desconocen el drama que fue representado dentro de sus arterias. ¿Cuál es la diferencia?, se pregunta.

En el drama de la enfermedad coronaria el final no está determinado; si algunos de los personajes son echados de la escena tan rápido como aparecen, el tercer acto falta porque nunca tiene lugar.” (1)

Sin embargo, si queremos detectar el daño cuando aún son jóvenes no podemos hacerlo por un problema: “La predicción del riesgo cardiovascular en esta población es particularmente tramposa porque el puntaje de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la herramienta principal recomendada para determinar la elegibilidad, hace pesar la edad como el único predictor de riesgo más poderoso. Para la población total esto es probablemente apropiado, pero para pacientes más jóvenes el puntaje de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) probablemente infraestima el riesgo.” (2)

El drama de que esta pobre herramienta **no** pronostica el riesgo de los pacientes se debe, como ya expresamos en otra carta, a que: *un factor de riesgo* (que puede ser causal o no) tiene que estar muy fuertemente asociado con la enfermedad para ser considerado seriamente como una posible prueba de rastreo (*screening*). Por ejemplo, la relación de riesgo (riesgo relativo u odds ratio) entre el 20% de la población más alto y el más bajo necesita ser de 50 veces o más.

Prácticamente no existe ningún factor de riesgo aislado con un odds ratio lo suficientemente alto, para calificar como predictor de enfermedad cardiovascular y utilizarlo como prueba de rastreo, y este hecho real no es ampliamente reconocido...

La paradoja que importantes factores de riesgo causales son pobres predictores de la enfermedad que causan, se debe a que están generalmente diseminados en nuestra sociedad, por lo cual casi todos están expuestos a estas causas, aunque no todos sucumben al efecto clínico de la exposición...

Dado que factores de riesgo con RR (u OR) extremadamente altos no se observa en la práctica clínica, se deben combinar múltiples marcadores de riesgo independientes, como se utilizó en el puntaje (*score*) de riesgo de Framingham u otros similares.” (3) Pero sin embargo, de esos puntajes queda solo la variable edad prácticamente como variable predictora. En el *Women’s Health Study* la edad tiene un estadístico de discriminación C (curva ROC) de 0,70 y todos los factores de riesgo restantes, como la presión arterial sistólica, el tabaquismo y los niveles de LDL-colesterol, agregan muy poco; solo llevan la curva ROC a 0,77. (4)

Un reciente registro de pacientes menores de 50 años que experimentaron por primera vez un infarto de miocardio, el “YOUNG-MI”, vuelve a confirmarlo (5). El registro tenía una mediana de edad de los pacientes de 45 años (17% estaba por debajo de los 30 años), el 80% eran hombres y la inmensa mayoría (83%) tenía al menos, un factor de riesgo convencional. A pesar de estos factores de riesgo, la mediana a 10 años del puntaje de riesgo de ECV de la cohorte antes del IM fue sorprendentemente baja, del 4,8%, que significó que solamente el 49% y el 29% hubieran tenido los criterios de elegibilidad para estatinas de las guías del *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* (2013), y las recomendaciones Fuerza de Tareas de los Servicios Preventivos de EE. UU. (2016), respectivamente.

Para Mehta y Anand implica que “..., el hecho de que la mayoría de los pacientes en el registro (83%)

tenía al menos un factor de riesgo convencional (dislipidemia, tabaquismo, hipertensión o diabetes) antes de su infarto de miocardio, sugiere que el tratamiento agresivo de estos factores de riesgo es probablemente tan importante en los pacientes jóvenes como en los pacientes más viejos.” (6)

Por lo tanto, ¿cómo hacemos para resolver este dilema?, necesitamos identificar a los pacientes en riesgo, pero no tenemos herramientas.

EL PUNTAJE DE SALUD CARDIOVASCULAR IDEAL

Quizás, en la prevención primaria es necesario invertir el foco y cambiar el paradigma que utilizamos. En lugar de tratar de detectar con un puntaje la posibilidad de desarrollar la enfermedad –situación que ahora sabemos que es imposible– deberíamos enfocarnos en el modo de vida de las personas, aún jóvenes, con el objetivo nacional de mejorar la salud cardiovascular. (7)

En el año 2010 la *American Heart Association* anunció su Metas de Impacto Estratégico (*Strategic Impact*

Goals), y propuso un nuevo paradigma para mejorar la salud cardiovascular con la medición del *puntaje de salud cardiovascular ideal* (SCVI).

Estableció 7 pautas, 4 conductas de salud y 3 factores de riesgo fisiológicos para definir la salud cardiovascular: conducta con el cigarrillo, índice de masa corporal, contenido dietético, participación en la actividad física, y niveles de presión arterial, colesterol total y glucemia. Para abarcar el espectro entero de salud cardiovascular (desde óptimo hasta incontrolable) cada métrica tiene 3 estratos clínicamente definidos como ideal (2), intermedio (1) y pobre (0) (Tabla 1). (8)

Hay dos metaanálisis de la asociación de la métrica de la *salud cardiovascular ideal* (SCVI) y el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad; el primero es algo menos completo (9) y el segundo, más actualizado. (10)

El último metaanálisis de Guo y Zhang hace la revisión de 13 cohortes prospectivas (publicadas entre 2011 y 2017), con un total de 193.126 personas y un tamaño de muestras desde 2.981 hasta 95.429, y un seguimiento de 4,0 a 18,7 años, la calidad metodológica de los estudios en general era alta.

Métrica AHA de los 7 componentes para la salud cardiovascular			Puntaje de Lloyd-Jones
1. Fumadores	Ideal	nunca fumó o dejó > 12 meses	2
	Intermedio	fumador anterior ≥ 12 meses	1
	Pobre	fumador actual	0
2. Índ. masa corp. (IMC)	Ideal	< 25 kg / m ²	2
	Intermedio	25-29,9 kg / m ²	1
	Pobre	> 30 kg / m ²	0
3. Actividad física	Ideal	moder. ≥ 2,5 h/sem. o vigor. ≥ 1¼	2
	Intermedio	moder. 1 a < 2,5 h/sem. o vigor. 1 a < 1¼	1
	Pobre	ninguno	0
4. Dieta saludable	Ideal	4 a 5 componentes	2
	Intermedio	2 a 3componente	1
	Pobre	0 a 1 componentes	0
5. Colesterol total	Ideal	< 200 mg/dL (sin tratamiento)	2
	Intermedio	< 200 mg/dL (tratado) o 200-239 mg/dL	1
	Pobre	≥ 240 mg/dL	0
6. Presión arterial	Ideal	< 120/<80 mmHg (sin tratamiento)	2
	Intermedio	< 120/80 mmHg (tratado) o 120-139 o 80-89 mmHg	1
	Pobre	≥ 140 o diast. ≥ 90 mmHg.	0
7. Glucosa en ayunas	Ideal	< 100 m/dL (sin tratamiento)	2
	Intermedio	< 100 m/dL (tratado) o 100 a 125 m/dL	1
	Pobre	≥ 126 m/dL	0

ANEXO

Puntaje de dieta saludable (rango de 0 a 5) asignando 1 punto por cada componente		
Consumo de frutas y vegetales	≥ 4, 5 tazas (pocillos) / día	1
Pescados	≥ 2 porciones de 100 gramos por semana	1
Granos enteros ricos en fibra	≥ 3 porciones de 30 gramos por día	1
Ingesta de sodio	< 1.500 miligramos por día	1
Bebidas azucaradas	≥ 1 litro por semana	1

Tabla 1. Métrica de la AHA de los componentes de salud cardiovascular

Se compara la categoría de la métrica mayor con la menor de SCV ideal. Existía heterogeneidad en la clasificación, según las 7 métricas (la mayor tenía fundamentalmente un puntaje 6-7 y otros 5-7, y la menor, repartidas entre 0, 0-1 y 0-2).

La mortalidad de cualquier causa tenía una reducción importante cercana a la mitad, RR 0,54 (IC 95%, 0,41-0,69).

La reducción de la mortalidad cardiovascular era aún mayor, RR 0,30 (0,18-0,51).

La reducción era todavía más grande en los eventos cardiovasculares, RR 0,22 (0,11-0,42).

El accidente cerebrovascular disminuía a un tercio, RR 0,33 (0,20-0,55).

Las distintas formas de mortalidad tenían cierta heterogeneidad (I^2 66%, $p = 0,01$), pero resulta notable que la heterogeneidad se debió a la edad basal de ingreso para mortalidad cardiovascular. Fue mucho menor en los jóvenes; en los menores de 50 años la reducción era del 80% (HR 0,2; 0,11-0,35), y en los mayores de 50 años la reducción fue cercana al 50% (HR 0,53; 0,38-0,75), sin nada de heterogeneidad.

Existía una relación dosis-respuesta lineal inversa y escalonada entre las diferentes maneras de muerte y la métrica de la SCV ideal. En la mortalidad de cualquier causa el riesgo decrecía 11% por cada punto de aumento en la métrica de la SCV ideal y, en la mortalidad cardiovascular decrecía aún más, 19% por punto.

Los autores concluyen: “Nuestro hallazgos sugieren que el estatus de la Salud CardioVascular Ideal (SCVI), y aún 1-punto de incremento en la métrica de la SCVI, puede resultar en una reducción sustancial en el riesgo cardiovascular y la mortalidad. A la luz de la evidencia actual, resaltamos la necesidad de mejorar las métricas de tabaquismo, dieta, actividad física, los niveles de glucosa en ayunas y la presión arterial...”

Los esfuerzos en curso necesitan mejorar las políticas actuales para facilitar la salud cardiovascular y poner el foco sobre las métricas que lograrán los beneficios más altos.” (10)

EL PUNTAJE Fuster-BEWAT

La métrica de la AHA implica que el paciente haya realizado un análisis de laboratorio para tener las mediciones de colesterol y glucemia en ayunas; recientemente ha sido desarrollado y validado un puntaje de riesgo simple, basado en 5 métricas similares a la AHA, pero sin necesidad de utilizar el laboratorio para la predicción del riesgo cardiovascular.

El puntaje Fuster-BEWAT (FBS) que incluye información sobre puntaje de, [B] presión arterial (*blood pressure*), [E] ejercicio (*exercise*), [W] peso (*weight*), [A] alimentación (*alimentation*), y [T] tabaquismo (*tobacco*), se validó comparativamente con la métrica completa de la AHA y predice la presencia de aterosclerosis subclínica de igual forma. (11)

Debido a que el puntaje de riesgo Fuster-BEWAT no se basa en resultados de laboratorio, puede ser utilizado como una herramienta simple de rastreo (*screening*), para identificar a los pacientes más jóvenes que deberían ser el objetivo para una prevención primaria más agresiva. (Tabla 2)

Se validó en un estudio de cohorte prospectiva, llamado PESA, a 4.184 empleados asintomáticos del Banco Santander en Madrid (España), de 40 a 54 años de edad y libres de enfermedad cardiovascular; los datos completos disponibles eran 3.983 participantes (95,2%). La edad promedio era de $45,8 \pm 4,3$ años (62,8% hombres) y el riesgo del puntaje de Framingham a 10 años fue bajo, $5,8 \pm 4,3$.

Tabla 2. Medición del puntaje Fuster-BEWAT

Fumadores	> 1 paquete por día	0
	< 1 paquete por día	1
	no fumador	3
Peso (IMC)	> 30 kg / m ²	0
	25-29,9 kg / m ²	1
	< 25 kg / m ²	3
Ejercicio	< 10 min/semana actividad moderada a vigorosa	0
	< 75 min/semana actividad moderada a vigorosa	1
	>75-149 min/semana actividad moderada a vigorosa	2
	≥ 150 min/semana actividad moderada a vigorosa	3
Alimentación	porción frutas/vegetales diaria	0
	1-2 porciones frutas/vegetales diaria	1
	3-4 porciones frutas/vegetales diaria	2
	> 4 porciones frutas/vegetales diaria	3
Presión arterial	≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg	0
	≥ 130-139 y/o ≥ 85-89 mmHg	1
	≥ 120-129 y/o ≥ 80-84 mmHg	2
	< 120 y < 80 mmHg	3

Cada componente fue hecho dicotómico como ideal (puntaje 3) o no-ideal (puntaje 0 a 2), y los sujetos fueron clasificados como con salud cardiovascular pobre, intermedia, o ideal basado en el número total de componentes ideal (0 a 1 pobre, 2 a 3 intermedia, 4 a 5 ideal).

La aterosclerosis subclínica, detectada con ecovascular en distintos territorios, se realizó en forma dicotómica, como la presencia o ausencia de alguna placa y, la calcificación de las arterias coronarias (CAC) fue hecha binaria como <1 y ≥ 1 unidad Agatston. La prevalencia global de SCVI favorable (al menos 6 métricas ideales) o favorable FBS (al menos 4 métricas ideales) fueron de 17,8% y 31,0%, respectivamente.

Globalmente hay una fuerte asociación inversa entre SCVI y FBS y aterosclerosis subclínica, comparado con los participantes que tienen SCVI pobre (factores ideales 0 a 2) o FBS pobre (factores ideales 0 a 1).

Ambos puntajes (SCVI y FBS) mostraron un valor predictivo bueno y comparable para todos los resultados medidos en la cohorte PESA, que incluía la presencia de alguna placa de aterosclerosis o de calcio en las coronarias, el número o extensión de sitios arteriales afectados y la presencia de la cantidad de calcio en las arterias coronarias. (Tabla 3).

Por lo tanto, los mejores perfiles de conductas de salud y factores de riesgo cardiovascular, reflejados por una métrica mayor del SCVI y FBS, están fuertemente asociados con una menor prevalencia y una extensión más baja de la aterosclerosis subclínica en individuos sanos.

Fernández-Alvira y colaboradores expresan que: "Debido a que el FBS no requiere análisis de laboratorio para ser calculado, y dado el valor predictivo comparable de ambos puntajes, el FBS debe ser considerado una acción práctica y permisible con la cual fomentar la prevención primaria CV en los escenarios donde la facilidad de los datos de laboratorio no está disponible."

¿LOGRAN BENEFICIOS LOS JÓVENES CON MEJOR SALUD CARDIOVASCULAR?

En el ya clásico estudio de corte transversal *INTER-HEART*, realizado en múltiples regiones geográficas, el

riesgo poblacional atribuible (RAP) de los 9 factores de riesgo modificables (que incluían los 7 del SCVI y los 5 del Fuster-BEWAT) fue de 90% en los varones adultos, pero fue aún mayor en los más jóvenes (< 50 años) RAP 93% y en las mujeres (RAP 96,5%); sugiere fuertemente que cuando una conducta o factor de riesgo tradicional prevenible está presente en personas menores de 50 años, su impacto es aún mayor. (12)

En el estudio de cohorte prospectiva *CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)* ($n = 3.538$ individuos de 4 ciudades de EE. UU.), que solo tenían entre 18 y 30 años de edad durante la inclusión, la modificación de 5 factores de estilo de vida saludable (sobrepeso u obesidad, baja ingesta de alcohol, dieta saludable, actividad física, no fumar) estaba asociado con un riesgo más bajo de aterosclerosis subclínica después de un seguimiento de 20 años. (13)

En el estudio Framingham Offspring, con edad media relativamente baja, de 58 años y 55% de mujeres (2.680 participantes), un puntaje de CVH ideal se asociaba con mejores biomarcadores de riesgo conocidos, y una reducción de enfermedad subclínica (≥ 1 de los siguientes: incremento de la íntima-media carotídea o placa, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica, microalbuminuria y reducción del índice brazo-pierna) con un OR de 0,74 por el incremento de 1-unidad del puntaje CVH. Por último, la incidencia de ECV estaba inversamente asociada con el puntaje CVH con una reducción de riesgo (ajustado por edad y sexo), HR 23% por incremento de puntaje CVH de 1-unidad. (14)

Lo que es aún más interesante es que en las diferentes categorías de riesgo genético, la adherencia a un estilo de vida favorable comparado con uno desfavorable, estaba asociado con un riesgo relativo 45% más bajo entre los participantes con riesgo genético bajo, un 47% más bajo en los de riesgo genético intermedio, y también un 46% más bajo en aquellos con riesgo genético alto. Es decir que, a pesar de un perfil genético desfavorable, mantener una medición de salud cardiovascular

Placa sí / no	OR	(IC 95%)	Curva ROC	(IC 95%)
SCVI ideal	0,41	(0,31-0,55)	0,694	(0,678-0,711)
FBS ideal	0,49	(0,36-0,66)	0,692	(0,676-0,709)
CAC ≥ 1				
SCVI ideal	0,41	(0,28-0,60)	0,782	(0,765-0,800)
FBS ideal	0,53	(0,38-0,74)	0,780	(0,762-0,798)
Extensión				
SCVI ideal	0,32	(0,26-0,41)	0,779	(0,759-0,795)
FBS ideal	0,39	(0,31-0,50)	0,773	(0,752-0,795)
Niveles CAC				
SCVI ideal	0,40	(0,26-0,58)	0,881	(0,836-0,925)
FBS ideal	0,52	(0,38-0,72)	0,861	(0,816-0,907)

Tabla 3

favorable disminuye casi a la mitad el riesgo de eventos cardiovasculares. (15)

Por último, deberíamos recordar que, como mostramos en el metaanálisis de Guo y Zhang que implicó a 193.126 personas, la heterogeneidad del metaanálisis desaparece cuando se considera la edad basal, porque el efecto de la mejoría dependía de la edad de ingreso. La reducción de la mortalidad cardiovascular fue significativa y marcadamente mayor en los de menos de 50 años, que tenían mejor índice de salud cardiovascular, una disminución impensada de 80% del riesgo (HR 0,2; 0,11-0,35), comparados con los mayores de 50 años con una reducción aproximada al 50% (HR 0,53; 0,38-0,75), con desaparición de la heterogeneidad del metaanálisis. (10)

DISCUSIÓN

Ahora conocemos que, dadas las condiciones del modo de vida de la sociedad actual, el drama del daño estructural de las arterias comienza en la juventud. Sin embargo, en este momento no podemos predecirlo con los puntajes de riesgo cardiovascular en boga, porque esta herramienta recomendada para elegir en qué pacientes actuar, estima en mucho menos el verdadero riesgo. Se debe a que en ellos el predictor preponderante es la edad, completamente inadecuado para poblaciones jóvenes.

Afortunadamente, si se invierte el paradigma, y en lugar de buscar el posible evento final que presenta la enfermedad, ahora nos podemos concentrar en los parámetros que indican que la salud cardiovascular se mantendrá a lo largo de la vida, con el sencillo *puntaje de salud cardiovascular ideal* de la AHA, o el aún más simple puntaje *Fuster-BEWAT*.

El *puntaje de salud cardiovascular ideal* (AHA) tiene solo 7 ítems (4 conductas de salud y 3 mediciones de factores de riesgo fisiológicos), y el puntaje *Fuster-BEWAT* no necesita ninguna medición de laboratorio y utiliza solamente 5 métricas.

Los metaanálisis con gran número de pacientes indican que, en esta sencilla y práctica clasificación, cuantas más métricas ideales se tenga, más franca y notoria será la reducción de la posibilidad de muerte, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares y accidente cerebrovascular. Además, que estos criterios son aún más válidos en las poblaciones mucho más jóvenes. De esta manera tenemos un método seguro de clasificación de salud cardiovascular y, además conocemos sobre cuáles parámetros hay que actuar para llevarlos lo más cercano posible al estado “ideal” o, en su defecto, tratar a los pacientes con la amplia farmacología preventiva (estatinas, antihipertensivos, antiagregantes) que se dispone para cada situación.

El puntaje *Fuster-BEWAT* ha sido validado comparado con el *puntaje de salud cardiovascular ideal* más estudiado; se encontró la misma seguridad diagnóstica para predecir la presencia y la extensión de la enfermedad aterosclerótica subclínica.

Ahora es el fin de las palabras y el comienzo de las acciones. Es necesario modificar nuestro sistema de atención para que todos los médicos, y fundamentalmente los médicos de atención primaria, hagan la verdadera prevención primaria promoviendo la promoción esencial de la salud cardiovascular. Además, también necesitamos el apoyo de “trabajadores de salud de la comunidad” bien formados, para que lleguen a cada una de las personas en sus casas e inicien y mantengan los cambios de conducta del modo de vida, lleven la medicación, controlen la adherencia y el efecto del tratamiento.

Hernán C. Doval

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* 2008;371:1547-9. <http://doi.org/c3g3p8>
2. Mehta SR, Anand SS. Identifying and Treating Young Patients at Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:303-5. <http://doi.org/cnk4>
3. Doval HC. Es una Realidad o una Ficción la Predicción del Riesgo Cardiovascular ¿Tratar al paciente de riesgo o a la población en riesgo? *Rev Argent Cardiol* 2015;83:490-7. <http://doi.org/bve6>
4. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35. <http://doi.org/dt58nk>
5. Singh A, Collins BL, Gupta A, Fatima A, Qamar A, Biery D, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:292-302. <http://doi.org/gcxb67>
6. Mehta SR, Anand SS. Identifying and Treating Young Patients at Risk for Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:303-5. <http://doi.org/cnk4>
7. Doval HC. Es necesario cambiar el Modo De Vida para hacer desaparecer las Enfermedades Cardiovasculares. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:299-306.
8. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613. <http://doi.org/fk6s9g>
9. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis. *Inter J Cardiol* 2016;214:279-83. <http://doi.org/f8mfzj>
10. Guo L, Zhang S. Association between ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular events or mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Clinical Cardiology* 2017;40:1339-46. <http://doi.org/gcq5dk>
11. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, Sanz J, Fernández-Friera L, Laclaustra M, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2463-73. <http://doi.org/cnk6>
12. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-40. <http://doi.org/fr64r9>
13. Spring B, Moller AC, Colangelo LA, Siddique J, Roehrig M, Daviglius ML, et al. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: Coronary Artery Risk Development

in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2014;130:10-7. <http://doi.org/f5829z>

14. Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, Polak JF, Wollert KC, Januzzi JL, et al. Ideal Cardiovascular Health. Associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of car-

diovascular disease in the Framingham Offspring study. *Circulation* 2014;130:1676-83. <http://doi.org/zcf>

15. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58. <http://doi.org/f9fv94>