

# Correlações entre lipoproteínas e apolipoproteínas na doença arterial coronariana

## *Correlating lipoproteins and apolipoproteins in coronary heart disease*

Luciana Moreira Lima<sup>1</sup>, Maria das Graças Carvalho<sup>2</sup>, Marinez de Oliveira Sousa<sup>2</sup>

### RESUMO

<sup>1</sup>Profª Adjunta do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG – Brasil.

<sup>2</sup>Profª Associada do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil.

**Introdução:** os níveis plasmáticos das apolipoproteínas A-I e B têm sido descritos como melhores preditores da doença arterial coronariana (DAC) do que as concentrações de lípidos e lipoproteínas. **Objetivos:** estabelecer as possíveis correlações entre os níveis plasmáticos de lipoproteínas e apolipoproteínas em indivíduos adultos com diagnóstico de DAC estabelecido por angiografia. **Métodos:** os níveis plasmáticos de colesterol total, triglicérides, HDL, LDL e apolipoproteínas A-I e B foram determinados em amostras de sangue de 17 indivíduos angiograficamente normais (controle), 12 apresentando aterosclerose leve/moderada e 28 com aterosclerose grave. **Resultados:** não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os parâmetros dos perfis lipídico e apolipoproteico. Foram constatadas correlações positivas e significativas entre apolipoproteína B e LDL direto ( $r=0,79$  e  $p<0,0001$ ), entre apolipoproteína B e LDL calculado ( $r=0,73$  e  $p<0,0001$ ), entre apolipoproteína A-I e HDL ( $r=0,69$  e  $p<0,0001$ ) e entre LDL direto e LDL calculado ( $r=0,96$  e  $p<0,0001$ ). **Conclusões:** os dados obtidos com este estudo corroboram dados previamente descritos pela literatura. O achado mais importante desta pesquisa foi que a equação de Friedewald, amplamente utilizada na prática clínica para o cálculo do LDL, apresenta correlação fortemente positiva com o LDL dosado pelo método direto, apesar deste estudo ter encontrado médias um pouco mais elevadas nas dosagens do LDL por este último método.

**Palavras-chave:** Lipoproteínas; Apolipoproteínas; Doença da Artéria Coronariana.

### ABSTRACT

**Introduction:** Plasma concentrations of apolipoproteins A-I and B have been reported as better predictors of coronary heart diseases (CHD) than the concentrations of lipids and lipoproteins. **Objectives:** To determine the possible correlations between plasma concentrations of lipoproteins and apolipoproteins in adults with angiography-diagnosed CHD. **Methods:** Plasma concentrations of total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, and apolipoproteins A-I and B were determined for the blood samples of 17 angiographically normal individuals (control group), 12 individuals with mild/moderate atherosclerosis, and 28 individuals with severe atherosclerosis. **Results:** No significant between-group differences were found for the parameters related to lipid and apolipoprotein profiles. Positive, significant correlations were found between apolipoprotein B and direct LDL ( $r=0.79$ ,  $p<0.0001$ ), between apolipoprotein B and calculated LDL ( $r=0.73$ ,  $p<0.0001$ ), between apolipoprotein A-I and HDL ( $r=0.69$ ,  $p<0.0001$ ), and between direct LDL and calculated LDL ( $r=0.96$ ,  $p<0.0001$ ). **Conclusions:** The results of this study corroborate previous reports in the literature. The most important finding of this study is that the Friedewald equation, widely used for LDL calculation in the clinical practice, provides results that are strongly and positively correlated with LDL concentrations found through the direct

Recebido em: 23/02/2011  
Aprovado em: 25/05/2011

Instituição  
Faculdade de Farmácia da UFMG

Endereço para correspondência:  
Prof. Dr.ª Luciana Moreira Lima  
Depto de Medicina e Enfermagem  
Universidade Federal de Viçosa  
Av. PH Rolfs, s/n  
Bairro: Centro  
CEP: 36570-000  
Viçosa, MG – Brasil.  
Email: luciana.lima@ufv.br

*method, even though this study reports slightly higher LDL concentrations found through the latter method.*

*Key words: Lipoproteins; Apolipoproteins; Coronary Heart Disease.*

## INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é hoje a causa mais comum de morte nos países desenvolvidos e em desenvolvimento em todo o mundo<sup>1</sup> e caracteriza-se por lesões ateroscleróticas nas coronárias, potencialmente capazes de evoluir para síndrome coronariana aguda. A doença constitui a causa mais importante de morbidade e mortalidade no Brasil<sup>2</sup> e atinge, principalmente, indivíduos em idade de alta produtividade, gerando perdas econômicas significativas e acentuado consumo de recursos do sistema de saúde. Essa doença apresenta origem multifatorial, considerando que nenhum fator de risco relacionado à doença é estritamente essencial ou suficiente para seu desencadeamento, se analisado de forma isolada.<sup>3</sup>

A relação entre hipercolesterolemia e aterosclerose está bem definida na literatura<sup>4</sup> e as dosagens de colesterol, triglicérides e lipoproteínas têm sido utilizadas como ferramentas para identificar indivíduos que apresentam elevado risco de desenvolver futuros eventos coronarianos.<sup>5</sup> A lesão inicial que leva à formação da placa de ateroma depende do acúmulo de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada no espaço subendotelial, portanto, as alterações no metabolismo lipídico têm relevante papel na evolução da aterosclerose e a avaliação laboratorial das lipoproteínas é de fundamental importância para o diagnóstico e tratamento da mesma.<sup>5</sup>

A principal apolipoproteína constituinte da lipoproteína de alta densidade (HDL) é a apolipoproteína A-I (apoA-I) e da LDL a apolipoproteína B (apoB). Atualmente, os níveis plasmáticos das apolipoproteínas A-I e B têm sido descritos como melhores preditores de doenças ateroscleróticas do que as concentrações de lípidos e lipoproteínas,<sup>6,7</sup> pelo fato de que as dosagens das apolipoproteínas apresentam algumas vantagens metodológicas quando comparadas à quantificação de lípidos e lipoproteínas no plasma.<sup>8</sup> Os níveis plasmáticos das apolipoproteínas sofrem pouca influência de variáveis biológicas, enquanto que os lípidos apresentam flutuação dos níveis plas-

máticos em resposta aos vários estímulos do controle metabólico.<sup>9</sup> Desta forma, as variáveis pré-analíticas exercem menos influência nas dosagens das apolipoproteínas A-I e B, que podem ser quantificadas, inclusive, sem a necessidade de jejum prévio do paciente.<sup>8</sup> Estabelecer a magnitude da correlação entre lipoproteínas e apolipoproteínas torna-se importante para a validação dos testes que não são empregados rotineiramente pelos laboratórios clínicos, como é o caso das dosagens de apoA-I e de apo B para avaliar o perfil lipídico de pacientes com DAC.

O objetivo deste estudo foi caracterizar os perfis lipídico e apolipoproteico, buscando estabelecer as possíveis correlações entre os níveis plasmáticos de lipoproteínas e apolipoproteínas em indivíduos adultos com diagnóstico de DAC estabelecido por angiografia.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

Foram selecionados indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 35 a 65 anos, submetidos à angiografia coronariana no Departamento de Hemodinâmica do Hospital Socor, Belo Horizonte, Minas Gerais. Os critérios de exclusão adotados para o estudo foram uso regular de drogas hipolipemiantes, anticoagulantes orais ou estrógenos e presença de doenças intercorrentes como distúrbios da coagulação, doenças renais, hepáticas, autoimunes, câncer e insuficiência cardíaca, além dos níveis de triglicérides acima de 400 mg/dL.

O protocolo do estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital SOCOR e do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Participaram da pesquisa 57 indivíduos. Após a concordância em participar do estudo e assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os indivíduos foram encaminhados para a coleta de sangue e uma ficha clínica contendo dados importantes para a análise dos resultados foi preenchida em todos os casos. Os participantes foram distribuídos em três grupos: controle (angiograficamente normais, n=17), ateromatose leve-moderada (n=12) e ateromatose grave (n=28), de acordo com o resultado da angiografia coronariana.

## Amostras biológicas

As amostras de sangue venoso foram obtidas com o paciente em jejum 12 a 14 horas, utilizando-se tubos de vácuo sem anticoagulante. As amostras foram centrifugadas a 2.500 rpm por 15 minutos para obtenção do soro, que foi dividido em alíquotas e congelado a -20°C até o momento da realização das análises.

## Análises laboratoriais

As dosagens de colesterol total e triglicérides foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico utilizando-se os reagentes RANDOX® CHOLESTEROL CHOD-PAP e RANDOX® TRIGLYCERIDES GPO-PAP, respectivamente. As determinações do HDL e LDL foram realizadas pelo método enzimático de eliminação usando-se os reagentes RANDOX® HDL CHOLESTEROL DIRECT e RANDOX® LDL CHOLESTEROL DIRECT, respectivamente. As determinações de apo B e de apo A-I foram realizadas pelo método de turbidimetria, empregando-se os reagentes BIOTÉCNICA® APOLIPOPROTEÍNA B TURBIDIMETRIA e BIOTÉCNICA® APOLIPOPROTEÍNA A-I TURBIDIMETRIA, respectivamente. Todas as dosagens foram realizadas no aparelho Cobas Mira Plus®, adotando-se soros-controle para verificar o desempenho dos ensaios.

Foi utilizada a equação de Friedewald<sup>10</sup> com o intuito de se investigar o desempenho de dois processos diferentes para a quantificação de LDL.

## Análise estatística

A análise estatística foi realizada a partir do teste de análise de variância (ANOVA). Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar as associações lineares entre os parâmetros estudados, considerando-se todos os participantes do estudo. Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significante. Nos programas Sigma Stat® versão 1.0 e Prism® versão 3.0 realizaram-se as análises e foram confeccionados os gráficos, respectivamente.

## RESULTADOS

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para todos os parâmetros estudados (Tabela 1).

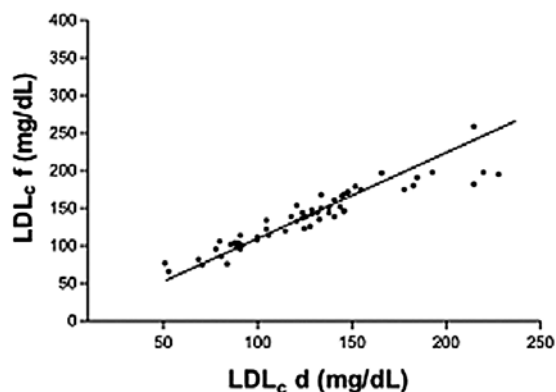
As Figuras 1 a 4 apresentam as correlações positivas observadas entre apo B e LDL-direto ( $r=0,79$  e  $p < 0,0001$ ), entre apo B e LDL-Friedewald ( $r=0,73$  e  $p < 0,0001$ ), entre apo A-I e HDL ( $r=0,69$  e  $p < 0,0001$ ) e entre LDL-direto e LDL-Friedewald ( $r=0,96$  e  $p < 0,0001$ ), respectivamente.

**Tabela 1** - Caracterização dos grupos estudados

	Controle	Ateromatose leve/moderada	Ateromatose grave
n (M/F)	17 (8/9)	12 (8/4)	28 (16/12)
Idade (anos)	58,9 ± 7,7	61,0 ± 11,6	60,9 ± 9,6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,9 ± 4,6	26,1 ± 4,9	24,3 ± 3,2
Colesterol total (mg/dL)	209,1 ± 53,5	212,4 ± 56,3	203,1 ± 42,7
HDL (mg/dL)	50,0 ± 9,2	48,2 ± 7,6	48,1 ± 7,8
LDL calculado (mg/dL)	130,8 ± 43,9	131,6 ± 48,8	124,7 ± 38,3
LDL direto (mg/dL)	139,4 ± 45,7	143,3 ± 50,8	135,8 ± 37,0
Triglicérides (mg/dL)	140,4 ± 62,6	162,9 ± 69,4	155,6 ± 68,5
Apolipoproteína A-I (mg/dL)	125,1 ± 6,7	124,2 ± 5,9	125,9 ± 7,4
Apolipoproteína B (mg/dL)	76,9 ± 16,5	81,3 ± 17,4	79,4 ± 16,4
Índice apoB/apoA-I	0,61 ± 0,1	0,65 ± 0,2	0,63 ± 0,1

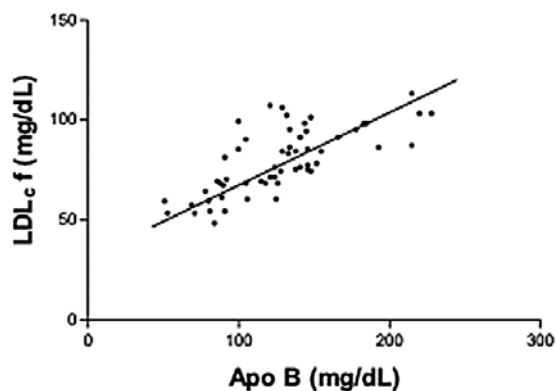
Os dados estão apresentados como média ± desvio-padrão; n = tamanho da amostra; M = sexo masculino; F = sexo feminino; IMC = índice de massa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; apoB = apolipoproteína B; apoA-I = apolipoproteína A-I. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os parâmetros avaliados (ANOVA).

A Figura 1 apresenta a correlação de Pearson obtida com os dados da determinação das concentrações plasmáticas do LDL usando-se a equação de Friedewald e do LDL dosado pelo método direto, expressos em mg/dL. Foi observada correlação positiva na ordem de 96% ( $r=0,96$  e  $p<0,0001$ ), considerando-se  $n=57$ , soma total dos três grupos estudados.



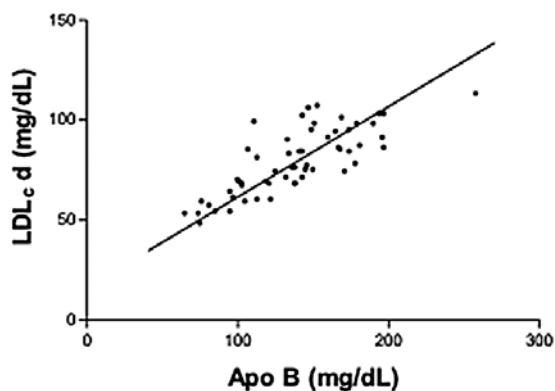
**Figura 1** - Correlação de Pearson entre LDL calculado (LDLc f) e LDL direto (LDLc d)

A Figura 2 demonstra a correlação de Pearson obtida com os dados da determinação das concentrações plasmáticas do LDL usando-se a equação de Friedewald e da apolipoproteína B, expressos em mg/dL. Verificou-se correlação positiva na ordem de 74% ( $r=0,74$  e  $p<0,0001$ ), considerando-se  $n=57$ , soma total dos três grupos.



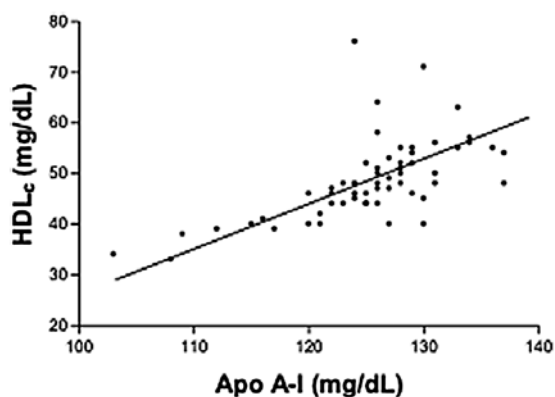
**Figura 2** - Correlação de Pearson entre LDL calculado (LDLc f) e apolipoproteína B (ApoB)

Na Figura 3 realça-se a correlação de Pearson obtida com os dados da determinação das concentrações plasmáticas do colesterol LDL direto e da apolipoproteína B, expressos em mg/dL. Foi encontrada correlação positiva na ordem de 80% ( $r=0,80$  e  $p<0,0001$ ), considerando-se  $n=57$ , soma total dos três grupos.



**Figura 3** - Correlação de Pearson entre LDL direto (LDLc d) e apolipoproteína B (Apo B)

A correlação de Pearson obtida com os dados da determinação das concentrações plasmáticas do colesterol HDL direto e da apolipoproteína A-I, expressos em mg/d, está exposta na Figura 4. Constatou-se correlação positiva na ordem de 69% ( $r=0,69$  e  $p<0,0001$ ), considerando-se  $n=57$ , soma total dos três grupos.



**Figura 4** - Correlação de Pearson entre colesterol HDL (HDLc) e apolipoproteína A-I (Apo A-I)

## DISCUSSÃO

Os três grupos avaliados exibiram homogeneidade em relação à idade, sexo e IMC (Tabela 1). Os participantes não apresentavam sobrepeso ou obesidade, sugerindo a ausência do componente metabólico nesses indivíduos. A porcentagem de homens e mulheres também não se mostrou significativamente diferente nos grupos avaliados. Análise da Tabela 1 permite perceber que os três grupos estudados não tiveram diferenças significativas em relação aos parâmetros dos perfis lipídico e apolipoproteico. Os valores das médias desses parâmetros situam-se pratica-

mente na faixa de valores desejáveis e limítrofes para lípidos e na faixa de referência para apolipoproteínas A-I e B, demonstrando que a maioria dos indivíduos selecionados não apresentou alterações significativas nos perfis lipídico convencional e apolipoproteico, em virtude do próprio desenho do estudo, que excluiu indivíduos em uso de drogas hipolipemiantes e com níveis de triglicérides superiores a 400 mg/dL.

Os dados da Figura 1 mostram correlação positiva na ordem de 96% entre o LDL direto e o LDL calculado pela equação de Friedewald ( $p < 0,0001$ ), apesar das médias obtidas para os valores de LDL direto terem se apresentado aproximadamente 5% mais elevadas em relação ao LDL calculado nos grupos estudados (Tabela 1). Alguns estudos já haviam demonstrado que os valores de LDL obtidos pela equação de Friedewald podem ser subestimados.<sup>11</sup> Lindsey *et al.*<sup>12</sup>, estudando indivíduos com DAC ou com alto risco de desenvolver a doença, relataram forte correlação entre o LDLc direto e o LDLc estimado pela equação de Friedewald ( $r = 0,94$ ,  $p < 0,05$ ), com subestimação de cerca de 20 mg/dL pelo último método.

Os dados da Tabela 1 permitem apreender que os pacientes dos grupos ateromatose leve/moderada e ateromatose grave manifestaram estenose coronariana, mesmo com níveis lipídicos e apolipoproteicos normais ou moderadamente elevados, demonstrando que, apesar da expressiva contribuição das dislipidemias para o desenvolvimento de DAC, outros fatores também contribuíram para a progressão da aterosclerose nesses indivíduos. Está claro na literatura que, apesar da hipercolesterolemia ser fator importante em cerca de 50% dos pacientes com DAC, outros fatores de risco devem ser considerados,<sup>3,13</sup> uma vez que muitos eventos cardiovasculares ocorrem em indivíduos normolipêmicos.<sup>14</sup> No presente estudo, as médias encontradas para os níveis plasmáticos de LDL, determinados pelos dois processos, nos grupos ateromatose leve/moderada e ateromatose grave (Tabela 1) não descartam a hipótese de que o LDL possa ter contribuído para a presença de estenose nesses grupos, considerando-se que as partículas de LDL são heterogêneas em relação ao tamanho e densidade. As partículas de LDL pequenas e mais densas são predominantemente mais aterogênicas,<sup>5</sup> como resultado de mais penetração na parede arterial e de menos afinidade pelo receptor de LDL, prolongando sua meia-vida no plasma, bem como por menos resistência à oxidação.<sup>15</sup> Tal fato indica que o fenótipo das subclasses de LDL do indivíduo também

é relevante, além dos níveis plasmáticos elevados de LDL no desenvolvimento da aterosclerose.

As correlações positivas observadas entre LDL e apo B (Figuras 2 e 3) e entre HDL e apo A-I (Figura 4) são esperadas, uma vez que a principal apolipoproteína constituinte da LDL é a apo B e da HDL é a apo A-I. Entretanto, estabelecer a magnitude das correlações torna-se importante para a validação das dosagens das apolipoproteínas, testes relativamente novos no Brasil. Enquanto alguns estudos demonstraram a utilidade de níveis elevados de apo B como preditores de risco cardiovascular,<sup>16,17</sup> outros atribuíram esse risco à diminuição dos níveis de apo A-I<sup>18</sup>. Entretanto, prevalece consenso na literatura de que o balanço entre as partículas aterogênicas e antiaterogênicas, refletido pelo índice apoB/apoA-I, representa um parâmetro adicional e importante para predição do risco cardiovascular, sendo atualmente considerado superior aos lípidos, lipoproteínas e índices lipídicos convencionais.<sup>19,20</sup> O presente estudo demonstrou ausência de associação entre o índice apoB/apoA-I e a gravidade da DAC estabelecida por angiografia (Tabela 1), contrariando dados da literatura que sugerem a associação entre o índice apoB/apoA-I e estenose coronariana com obstrução superior a 50%<sup>21,22</sup> em estudos angiográficos.

## CONCLUSÕES

O achado mais importante deste estudo foi que a equação de Friedewald, amplamente utilizada na prática clínica para o cálculo do LDL, apresenta correlação fortemente positiva com o LDL dosado pelo método direto, apesar de se terem encontrado médias um pouco mais elevadas nas dosagens do LDL por este último método. Estudos adicionais envolvendo elevado número de participantes podem contribuir para esclarecer, com fidedignidade, a correlação entre lipoproteínas e apolipoproteínas em pacientes com DAC na nossa população.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Health topics. [Citado em 2010 dez 08]. Disponível em: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Informações sobre mortalidade e informações demográficas. Brasília: Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), 2009. [Citado em 2010 dez 12]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.

3. Shah T, Swerdlow D. Detecting, predicting and modifying cardiovascular risk: new and developing strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(11):1519-21.
4. Van Craeyveld E, Gordts SC, Jacobs F, De Geest B. Correlation of atherosclerosis between different topographic sites is highly dependent on the type of hyperlipidemia. *Heart Vessels.* 2011 (*in press*).
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(Supl I): 1-19.
6. Kappelle PJ, Gansevoort RT, Hillege JL, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. *J Intern Med.* 2011; 269(2):232-42.
7. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang Z, Pearson TA, Berglund L. Usefulness of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans. *Am J Cardiol.* 2010; 106(9):1264-9.
8. Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(6):e187-90.
9. Martinez TLR. *Dislipidemias: da teoria à prática.* São Paulo: Atheneu; 2004.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem.* 1972; 18:499-502.
11. Cordova CMM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM. Avaliação da dosagem direta do colesterol-LDL em amostras de sangue de 10.664 pacientes em comparação com o uso da fórmula de Friedewald. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83(6):476-81.
12. Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, Kiroff CG, Freshley A. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(2):167-72.
13. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis an inflammatory disease. *N Eng J Med.* 1999; 340:115-26.
14. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008; 54(1):24-38.
15. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lip Res.* 2003; 44:2193-201.
16. Westerveld HT, van Lennep JE, van Lennep HW, *et al.* Apolipoprotein B and coronary artery disease in women. A cross-sectional study in women undergoing their first coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:1101-7.
17. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J.* 2005; 26:271-8.
18. Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amourel P, Arveiler D *et al.* Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease. The PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1155-61.
19. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004; 255:188-205.
20. Kim HK, Chang SA, Choi EK, *et al.* Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. *Int J Cardiol.* 2005; 101:435-40.
21. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDLc and apolipoprotein A-I and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1995; 16:465-70.
22. Horimoto M, Hasegawa A, Ozaki T, Takenaka T, Igarashi K, Inoue H. Independent predictors of the severity of angiographic coronary atherosclerosis: the lack of association between impaired glucose tolerance and stenosis severity. *Atherosclerosis.* 2005; 182:113-9.