

- *De traditionelle biologiske og fysiologiske markører omhandler fire komponenter: funktionen af hjerte, kredsløb og lunger (f.eks. blodtryk); kroppens størrelse og sammensætning (f.eks. relativ vægt); musklernes funktion (f.eks. muskelstyrke); fedt- og sukkerstofskiftet.*
- *Markørerne afspejler et samspil mellem individets genetiske disposition, opvækst, livsstil og levevilkår.*
- *Stigende blodtryk medfører øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom og tidlig død fra værdier på 115/75 mmHg. God kondition og god lungefunktion nedsætter risikoen for udvikling af hjerte-kar-sygdom.*
- *Fedme – specielt fedme i bughulen – er en vigtig markør for udvikling af hjerte-kar-sygdom, diabetes og en række kræftformer samt tidlig død.*
- *Der er en positiv sammenhæng mellem en persons muskelstyrke og livslængde.*
- *Faldende kolesterol medfører nedsat risiko for udvikling af hjertesygdom uden nogen tydelig nedre grænse. Blodsukker viser ikke samme lineære sammenhæng, men personer med begyndende eller manifest diabetes har en overrisiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom.*
- *Der foregår et intensivt forskningsarbejde med at identificere nye markører, som vil supplere eller erstatte de traditionelle markører.*

Årsager til kroniske sygdomme skal ses i et årsagsnet, som strækker sig fra socioøkonomiske faktorer over livsstil, over biologiske og fysiologiske markører til kronisk sygdom (1). De biologiske og fysiologiske markører afspejler et samspil mellem individets genetiske disposition, opvækst, livsstil og levevilkår. Betydningen af biologiske og fysiologiske faktorer er i langt overvejende grad blevet analyseret i relation til udvikling af hjerte-kar-sygdom og tidlig død, men betydningen for udvikling af andre kroniske sygdomme bliver i stigende grad belyst. Dette forhold afspejles i kapitlet, som overvejende omhandler hjerte-kar-sygdom og død. Oplysninger om biologiske og fysiologiske mål kræver en klinisk undersøgelse af et udsnit af den generelle befolkning efter en skabelon, hvilket er mere omkostningstungt end spørgeskema- og registerundersøgelser. Sådanne undersøgelser er foregået i Danmark siden 1964 (2,3).

Biologiske og fysiologiske markører afspejler en persons helbredsrelaterede fitness og deles op i fire komponenter, som beskriver status af kroppens forskellige funktioner: den kardiopulmonale komponent, som omhandler funktionen af hjerte, kredsløb og lunger; den morfologiske komponent, som omhandler kroppens størrelse og sammensætning; muskelkomponenten, som omhandler skeletmuskulaturens tilstand; og den metaboliske komponent, som omhandler fedt- og sukkerstofskiftet (4).

Inden for de seneste år er der sket en kraftig ekspansion i antallet af nye biomarkører, hovedsagelig for udvikling af hjerte-kar-sygdom. Betydningen af disse mange nye markører er fortsat usikker og afventer resultater fra store prospektive undersøgelser med henblik på, om de kan tillægges selvstændig betydning for udvikling af kroniske

sygdomme. I dette kapitel vil hovedvægten blive lagt på de traditionelle markører delt op på de fire ovennævnte komponenter, mens enkelte nyere markører vil blive kort berørt i de relevante afsnit.

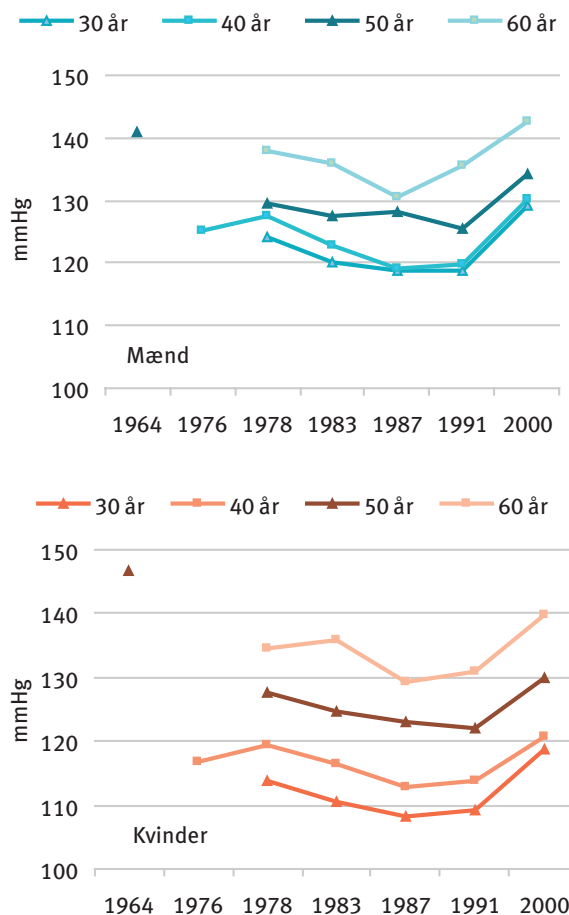
Funktionen af hjerte, kredsløb og lunger

Blodtryk

Højt blodtryk var en af de første faktorer, som blev forbundet med hjerte-kar-sygdom, og beskrives allerede i 1950'erne (5). Adskillige undersøgelser har siden dokumenteret, at højt blodtryk er en væsentlig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom og tidlig død. Der skelnes mellem det systoliske blodtryk, som er trykket i pulsårerne, når hjertermusklen er trukket helt sammen, og det diastoliske tryk, som er trykket i pulsårerne, når hjertermusklen er helt afslappet. Både det systoliske, det diastoliske og deres indbyrdes forskel (pulstrykket) synes at have betydning for sygdomsudvikling. WHO har defineret en grænse på 140/90 mmHg for forhøjet blodtryk. Dette skal imidlertid betragtes som en arbitrær grænse. I en analyse af knap en mio. personer fra 61 observationelle studier, blev det vist, at der i alle 10-års aldersgrupper mellem 40 og 89 år var en sammenhæng mellem blodtryk og død af hjerte-kar-sygdom helt ned til 115 mmHg i systolisk blodtryk og 75 mmHg i diastolisk blodtryk. Under disse værdier sås ikke yderligere reduktion i sygdomsudvikling. Sammenhængen ses både for apopleksi, blodprop i hjertet og andre hjerte-kar-sygdomme (6). I alle disse studier baseres blodtrykket på en enkelt eller to målinger (klinikblodtryk). Imidlertid varierer blodtrykket i løbet af døgnet, og døgnblodtryksmålinger har vist en bedre prognostisk værdi, hvad angår udvikling af hjerte-kar-sygdom, end klinikblodtrykket (7). Imidlertid er måling af døgnblodtryk omkostningstungt og vil næppe afløse klinikblodtrykket.

I Danmark er det systoliske blodtryk faldet fra 1964 til midten af 1980'erne, hvorefter udviklingen stagnerede frem til 1991 (figur 15.1). I alt er der sket et fald på ca. 15 mmHg over knap 30 år blandt 50-årige mænd, mens det tilsvarende tal for 50-årige kvinder er 25 mmHg. Mange lande har observeret et lignende fald op gennem 1980'erne, nogle steder helt op til 15 mmHg over en 10 års periode. Faldet i blodtryk er forbundet med et fald i forekomsten af hjerte-kar-sygdom i samme periode (8). I løbet af 1990'erne ser det ud som om, der er sket en stigning i blodtrykket herhjemme. Stigningen

Figur 15.1. Udviklingen i det gennemsnitlige systoliske blodtryk blandt 30-60 årige mænd og kvinder i perioden 1964-2000.



Kilde: Data stammer fra syv befolkningsundersøgelser ved Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (1964: 1914-kohorten; 1976: 1936 kohorten; 1978: Helbred78; 1982-84: MONICA 1; 1986-87: MONICA 2; 1991-92: MONICA 3; 1999-2001: Inter99).

skyldes muligvis, at andelen af overvægtige personer er steget fra begyndelsen af 1990'erne til i dag.

En stor andel af midaldrende og ældre har højt blodtryk. Andelen af mænd, som har indløst en recept på blodtryks-sænkende medicin i 2004 er på ca. 25 % blandt de 56-65 årige, ca. 40 % blandt de 66-75 årige og ca. 45 % blandt de 76-årige eller derover i Region Hovedstaden. Tilsvarende tal for kvinder er 20 %, 35 % og 45 %. Noget af denne medicin gives dog også for andre tilstande, men samtidig er det vigtigt at vide, at en del af befolkningen har uerkendt

blodtryksforhøjelse. Ved en befolkningsundersøgelse i Københavns Amt i 2000, blev det vist, at ca. 50 % af 60-årige mænd og 40 % af 60-årige kvinder enten har blodtryksforhøjelse eller er i behandling for det.

Flere studier har vist, at medikamentel nedsættelse af blodtrykket er effektivt og reducerer forekomsten af hjerte-kar-sygdom. Imidlertid er behandlingen i daglig praksis ikke optimal, hvilket ses både internationalt (9) og i Danmark. Ovennævnte befolkningsundersøgelse i 2000 viste, at blandt de, som angav at tage medicin mod forhøjet blodtryk, havde kun 33 % opnået behandlingsmålet. Mange tilfælde af apopleksi og blodprop i hjertet kunne være undgået, hvis alle med et forhøjet blodtryk opnåede behandlingsmålet på under 140/90. Det er beregnet, at en sænkning af det systoliske tryk med 10 mmHg ville ændre risikoen for blodprop i hjertet med 16 % (10), og at forekomsten af hjerte-kar-sygdom ville halveres, hvis det systoliske blodtryk var 20 mmHg lavere i befolkningen end i dag (6). Det skal dog understreges, at der er tale om teoretiske beregninger. Blodtryk er således en enkeltfaktor, som er nem at måle, og som har stor betydning for folkesundheden, hvorfor der er al mulig grund til at skærpe opmærksomheden på blodtryksforhøjelse og forebyggelse og behandling af denne.

En ny biomarkør "Brain Natriurid Popyptide" (BNP), som formentlig afspejler den belastning, som hjertemusklen har været udsat for, kan vise sig at blive en ny lovende biomarkør. Højt BNP er relateret til for højt blodtryk og medfører øget forekomst af hjerte-kar-sygdom.

Kondition

Kondition fortæller noget om hvor meget ilt, kroppen kan tage til sig og sende ud til musklerne. Jo mere ilt, der kan blive sendt ud til musklerne, jo bedre virker de. Lav kondition er forbundet med øget forekomst af hjerte-kar-sygdom, kræft og tidlig død (11). Sammenhængen mellem lav kondition og kronisk sygdom er temmelig markant, idet personer med en kondition i den laveste fjerdedel 2-3 gange så hyppigt udvikler kronisk sygdom, som personer med en kondition i den højeste fjerdedel. Det kan ikke afgøres, om sammenhængen skyldes konditionen i sig selv, eller om personer med god kondition har nemmere ved at være mere fysisk aktiv, hvilket så igen medfører en reduktion i forekomsten af kronisk sygdom (11). Det er temmelig omkostningsfyldt at måle konditionen i den generelle befolkning, hvorfor der ikke findes valide data om udvikling i

kondition over tid. Der foreligger heller ikke interventionsstudier på befolkningsniveau, hvor det undersøges, hvorvidt en øgning af konditionen nedsætter risikoen for udvikling af kronisk sygdom. Derimod er det vist, at en øgning af den fysiske aktivitet medfører en reduktion i udvikling af kronisk sygdom (se kapitel 19).

Lungefunktion

Blandt lungeraske personer ses der en omvendt sammenhæng mellem lungefunktionen og udvikling af kronisk sygdom, således at personer med den laveste lungefunktion har flerfold risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom, diabetes og tidlig død sammenlignet med personer med den højeste lungefunktion (12-14). Denne sammenhæng ses både for rygere og aldrigrygere. Lungefunktionen aftager med alderen, hvilket sker hurtigere hos rygere end ikke-rygere. Der er ikke nogen entydig forklaring på, hvorfor lungefunktionen er en markør for kronisk sygdom og tidlig død, men det er vist, at lungefunktion er korreleret til muskelstyrke (13), hvorfor en god lungefunktion kan være udtryk for generel muskelstyrke og godt generelt helbred.

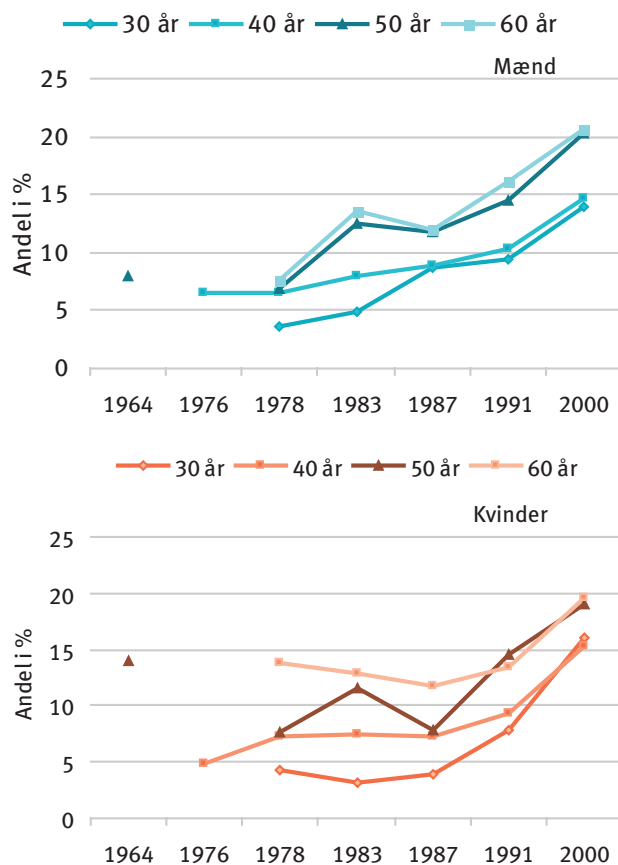
Kroppens størrelse og sammensætning

Relativ vægt

Den relative vægt udtrykkes oftest som body mass index (BMI – kg/m²) og er en markør for udvikling af kroniske sygdomme som diabetes, hjerte-kar-sygdom og en lang række kræftformer (15,16). Den relative vægt er også en indikator for tidlig død, hvor der ses en U-formet sammenhæng med BMI, således at både lavt og højt BMI er associeret til tidlig død, senest illustreres i en amerikansk kohorte på mere end en ½ mio. personer, som blev fulgt i 10 år (17). Den U-formede kurve sås i alle aldersgrupper, i begge køn og blandt forskellige etniske grupper. Overdødeligheden var fordoblet blandt personer med et BMI over 30, men sås også for personer med et BMI mellem 25 og 30. Overvægtige og fede personer har et højere kolesterol og højere blodtryk end normalvægtige personer. Når der tages højde for blodtryk og kolesterol, har BMI ingen eller kun en ganske lille effekt på dødelighed og udvikling af hjerte-kar-sygdom (10). Det kan siges, at fedmen medierer sin effekt gennem disse to biomarkører. Den relative vægt er således en god og nem markør for risikoen for kronisk sygdom.

Fedmeepidemien startede i 1980'erne i USA og flere andre lande fulgte efter (8). Herhjemme tog fedmeepidemien fat i 1990'erne (figur 15.2), og selvrapporterede data viser, at andelen med et BMI over 30 er steget til 10-12 %, men da overvægtige personer ofte fejlrapporterer, er andelen formentlig højere. Ved befolkningsundersøgelser i Københavns Amt fra 2000, hvor deltagere blev målt og vejede, var andelen af 50-60 årige med et BMI over 30 på ca. 20 % (figur 15.2). Denne fedmeepidemi har påvirket blodtryk i uheldig retning (figur 15.1). Observationelle studier tyder ikke på, at vægttab reducerer risikoen for død (18), og da det samtidig er svært at vedligeholde et vægttab, bør den generelle anbefaling være at undgå at blive overvægtig.

Figur 15.2. Udvikling i andel med et BMI over 30 blandt 30-60 årige mænd og kvinder i perioden 1964-2000.



Kilde: Data stammer fra syv befolkningsundersøgelser ved Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (1964: 1914-kohorten; 1976: 1936-kohorten; 1978: Helbred78; 1982-84: MONICA 1; 1986-87: MONICA 2; 1991-92: MONICA 3; 1999-2001: Inter99).

Fedtfordeling

Betydningen af kroppens fedtfordeling for udvikling af kroniske sygdomme har i mange år haft stor bevågenhed. Interessen har især samlet sig om fedmen i bughulen. Et groft mål for denne er livvidden, som undertiden sættes i forhold til hofteomfang. Både livvidden i sig selv og forholdet mellem livvidden og hofteomfanget har en veldokumenteret association til hjerte-kar-sygdom (19). Der er konsensus om, at en livvidde hos mænd over 102 cm og kvinder over 88 cm (kroppen har "æbleform") medfører øget risiko for hjerte-kar-sygdom og diabetes. Ligesom det gælder for blodtryk, er denne grænse imidlertid kunstig, og meget tyder på, at mænd og kvinder med livvidde henholdsvis i intervallet 94-102 cm og 80-88 cm også er i øget risiko. Livvidden måler en kombination af fedtet i bughulen og det subkutane fedt. For at få et mere nøjagtigt mål for fedtet i bughulen, er der udviklet teknikker, hvor der foretages ultralydsscanning for fedt i bughulen. Betydningen af denne målemetode er endnu ikke dokumenteret. En anden parameter, som har påkaldt sig opmærksomhed, er kroppens totale andel af fedt. Denne måles ved hjælp af bioimpedans og er i dag installeret i mange af de badevægte, som er almindelig kommercielt tilgængelige. Fedtmængden er positivt korreleret til en række biomarkører for hjerte-kar-sygdom, men der mangler fortsat store prospektive studier til at vurdere, om andelen af kropsfedt har en selvstændig betydning for udvikling af kroniske sygdomme.

Musklernes funktion

Betydningen af muskelkomponenten, i form af muskelstyrke, er kun undersøgt i få prospektive studier. En opsummering af disse studier (20) viser, at et simpelt styrkemål som hånd-underarmsstyrke målt som styrken i et håndtryk, er en stærk prædiktør for en række dagligdags funktionsevner 25 år efter. F.eks. var gangevnen tre gange bedre blandt dem med den bedste styrke, men også forhold som trappegang, løft af genstande (4½ kg), husligt arbejde etc. var bedst hos dem med et kraftigt håndtryk. Derudover blev det vist, at personer med den højeste styrke havde halv så stor dødelighed efter 25 år som personer med laveste styrke. Hånd-underarmsstyrken er ikke sat i relation til udvikling af andre kroniske sygdomme. Der er brug for flere prospektive undersøgelser for at evaluere betydningen af muskelkomponenten i relation til kronisk sygdom.

Fedt- og sukkerstofskiftet

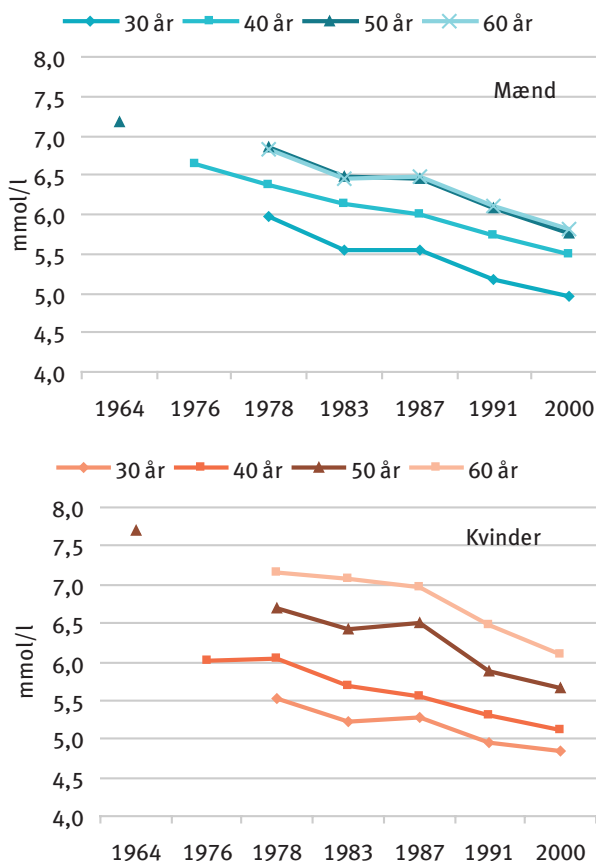
Kolesterol

Højt kolesterol er sammen med højt blodtryk og rygning de klassiske risikofaktorer til hjertesygdom og beskrives allerede i 1950'erne (5). Kolesterol dannes som et led i fedtstofskiftet men indtages også med kosten. Kolesterol føres rundt i blodbanen bundet til bærestoffer (lipoproteiner). Disse bærestoffer har forskellige egenskaber, og i praksis skelnes der mellem de skadelige LDL- og de gavnlige HDL-partikler. Det kolesterol, der er bundet til LDL, afgives blandt andet til karvæggen, som kan forkalke, mens HDL-partiklerne henter overskydende kolesterol fra vævet. I internationale anbefalinger fastslås det, at total-kolesterol skal være under fem mmol/l og LDL-kolesterol under tre mmol/l. Er der tale om patienter med hjertesygdom, er anbefalingen, at værdierne er henholdsvis under 4,5 og under 2,5 (21). Som for blodtryk er der ikke observeret en klar nedre grænse for effekten på udvikling af hjerte-kar-sygdom. Når total-kolesterol øges med en mmol/l øges forekomsten af blodprop i hjertet med 27 %, og når HDL-kolesterol øges med en mmol/l halveres risikoen for blodprop i hjertet (10). Data fra observationelle studier tyder på, at det vil være gavnligt for helbredet både at øge HDL-kolesterol og nedsætte LDL-kolesterol.

I Danmark er total-kolesterol faldet fra 1964 til 2000 (figur 15.3). I alt er der sket et fald på 1,4 mmol/l over knap 30 år blandt midaldrende mænd, mens det tilsvarende tal for 50-årige kvinder var 2 mmol/l. Mange lande har observeret et tilsvarende moderat fald op gennem 1980'erne, mens andre har observeret en stigning på op til en mmol/l over en 10-års periode (8). Som det fremgår af figur 15.3, ligger det gennemsnitlige kolesterol for midaldrende mænd i Danmark over de rekommanderede grænseværdier, hvilket ikke modsvares af behandlingen. I 2004 havde ganske få personer i Region Hovedstaden før 55-års alderen indløst recept på kolesterolsenkende medicin. Blandt de 56-65-årige havde omkring 10 % kvinder og 10 % mænd indløst recept, mens de tilsvarende tal for 66-75-årige var ca. 15 % for kvinder og ca. 20 % for mænd.

Flere studier har vist, at medikamentel nedsættelse af total-kolesterol medfører nedsat forekomst af hjertesygdom. Samtidig er det vist, at fysisk aktivitet øger HDL-kolesterol, mens kostomlægninger reducerer LDL-kolesterol. Kolesterol er således en enkeltfaktor, som er nem at måle, og som har stor betydning for folkesundheden, hvorfor der er al mulig

Figur 15.3. Udvikling i det gennemsnitlige kolesterol blandt 30-60 årige mænd og kvinder i perioden 1964-2000.



Kilde: Data stammer fra syv befolkningsundersøgelser ved Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (1964: 1914-kohorten; 1976: 1936 kohorten; 1978: Helbred78; 1982-84: MONICA 1; 1986-87: MONICA 2; 1991-92: MONICA 3; 1999-2001: Inter99).

grund til at skærpe opmærksomheden på højt kolesterol og forebyggelse og behandling af dette.

Nye biomarkører i form af de såkaldte apolipoproteiner, som indgår i de bærestoffer, som transporterer kolesterol rundt i blodet, synes at være bedre prædiktorer for udvikling af hjertesygdom end kolesterol (22). Måling af apolipoproteiner har desuden den fordel, at personen ikke behøver være fastende som tilfældet er med måling af kolesterol. Det må således forventes, at disse nye markører vil overtage kolesterolens betydning i fremtiden.

Sukkerstofskiftet

Det har været velkendt siden 1950'erne, at personer med diabetes har øget risiko for udvikling af hjerte-kar-sygdom. En person har diabetes, hvis fastebloodsukkeret er over 7 mmol/l, eller hvis bloodsukkeret to timer efter personen har fået en standardiseret mængde sukker er over 11,1 mmol/l. I et større samlet studie af prospektive befolkningsstudier (knap 20.000 personer), hvor personerne er blevet under-

søgt for diabetes (23), tyder resultaterne ikke på, at fastebloodsukker under 7 mmol/l er nogen god markør for udvikling af hjerte-kar-sygdom, og at værdien efter to timer kun prædikterer død af hjertesygdom, hvis prøven viser tegn på begyndende diabetes (IGT) eller diabetes. Fastebloodsukker synes således ikke at vise samme lineære tendens i relation til udvikling af hjerte-kar-sygdom som kolesterol, idet risikoen for hjerte-kar-sygdom først opstår, når individet har udviklet begyndende diabetes eller manifest diabetes.

Litteraturliste

1. Jørgensen T, Willaing I, Thomsen TF. Hjerte-kar-sygdom. Fra epidemiologi til forebyggelse. Ugeskrift for Læger 2005;167(10):1170-3.
2. Jørgensen T. Epidemiologisk forskning gennem 40 år. Befolkningsundersøgelserne i Glostrup - Center for Sygdomsforebyggelse - Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed. Ugeskrift for Læger 2004;166(15-16):1425-8.
3. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG. Individuelle og populationsbaserede risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom. Enogtyve års opfølgning af 12.000 mænd og kvinder fra Østerbroundersøgelsen. Ugeskrift for Læger 2003;165(13):1353-8.
4. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T. Physical Activity, Fitness and Health. Human Kinetics Publishers, 1994.
5. Gordon T, Moore FEJ, Shurtleff D, Dawber TR. Some methodologic problems in the long-term study of cardiovascular disease: observations on the Framingham Study. J Chronic Dis 1959;10:186-206.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360(9349):1903-13.
7. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am J Hypertens 2006; 19(3):243-50.
8. Tunstall-Pedoe H (red.) MONICA. Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Geneva: WHO, 2003.

9. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357(9261):995-1001.
10. Thomsen TF, Davidsen M, Ibsen H, Jørgensen T, Jensen G, Borch-Johnsen K. A new method for CHD prediction and prevention based on regional risk scores and randomized clinical trials; PRECARD and the Copenhagen Risk Score. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8(5):291-7.
11. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6 Suppl): S379-S399
12. Engstrøm G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2002;19(2):167-70.
13. Kannel WB, Hubert H, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1983; 105(2):311-5.
14. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Spirometric findings and mortality in never-smokers. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(9):867-73.
15. McMillan DC, Sattar N, McArdle CS. ABC of obesity. Obesity and cancer. *BMJ* 2006; 333(7578):1109-11.
16. Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ* 2006; 333(7576):1009-11.
17. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355(8):763-78.
18. Mikkelsen KL, Heitmann BL, Keiding N, Sørensen TI. Independent effects of stable and changing body weight on total mortality. *Epidemiology* 1999; 10(6):671-8.
19. Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust* 2003; 179(11-12):580-5.
20. Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13(1):3-8.
21. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(4):S1-S10
22. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5):493-519.
23. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):397-405.

