

## بررسی ارزش افزودن داده‌های نوار قلب به پرسشنامه رز در پیش‌بینی خطر بیماری‌های عروق قلبی: ۱۰ سال پیگیری در یک جمعیت در خاورمیانه (مطالعه قند و لیپید تهران)

گیتا شفیعی<sup>۱\*</sup>، داود خلیلی<sup>۲</sup>، نوشین فهیم‌فر<sup>۳</sup>، فرهاد شیخ‌الاسلامی<sup>۴</sup>، آرش قنبریان<sup>۳</sup>، فریدون عزیزی<sup>۴</sup>، فرزاد حدائق<sup>۳\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هدف از مطالعه حاضر ارزیابی توانایی نوار قلب غیر طبیعی در زمان استراحت (ECG) در مقابل پرسشنامه رز و ارزش افزودن آن در پیش‌بینی خطر ۱۰ ساله بیماری‌های عروق قلبی (CHD) در یک جمعیت شهری ایرانی با شیوع بالای این بیماری می‌باشد.

**روش‌ها:** در این مطالعه کوهورت، ۵۱۰۱ فرد  $\leq 30$  سال (۲۲۰۱ مرد و ۲۹۰۰ زن) بدون سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی از سال ۱۳۸۰ تا سال ۱۳۸۸ در تهران بررسی شدند. سپس افراد به چهار گروه براساس داده‌های پرسشنامه رز و یافته‌های ایسکیمی در نوار قلب تقسیم شدند:  $Rose^+/ECG^+$ ،  $Rose^-/ECG^+$ ،  $Rose^+/ECG^-$ ،  $Rose^-/ECG^-$ . خطر نسبی بروز CHD نسبت به گروه  $Rose^-/ECG^-$  به عنوان رفرانس در یک مدل رگرسیونی کاکس محاسبه گردید. به منظور ارزیابی ارزش افزودن ECG به پرسشنامه رز در پیش‌بینی CHD، از (Integrated Discrimination Improvement) IDI استفاده شد.

**یافته‌ها:** در طی پیگیری، تعداد ۳۸۷ واقعه بیماری عروق کرونری مشاهده شد. در تجزیه و تحلیل چند متغیره خطر نسبی برای مردان و زنان با  $Rose^+/ECG^-$  به ترتیب معادل  $2/59(1/71-3/91)$  و  $2/26(1/48-3/44)$  و برای مردان و زنان با  $Rose^-/ECG^+$   $2/09(1/40-3/12)$  و  $1/36(0/90-2/05)$  بود. اختلافی بین مدل‌های رز به تنهایی و رز با ECG در پیش‌بینی وقایع CHD به خصوص در مردان (در آماره C،  $P=0/179$  و IDI نسبی،  $P=0/537$ ) یافت نشد.

**نتیجه‌گیری:** پرسشنامه رز به عنوان یک ابزار ساده غربالگری است که از نظر کلینیکی اهمیت یکسانی در پیشگویی بروز CHD در مردان و زنان دارد. افزودن یک نوار قلب غیر طبیعی به پرسشنامه رز خطر بروز بیشتر وقایع CHD در آینده را بیان نمی‌کند.

**واژگان کلیدی:** پرسشنامه رز، نوار قلبی، بیماری عروق قلبی

۱- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن و صعب‌العلاج، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* **نشانی:** تهران، اوین، جنب بیمارستان طالقانی، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۴۸۴، نمابر: ۰۲۲۴۰۲۴۶۳، پست الکترونیک: fzhadaegh@endocrine.ac.ir

## مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) علت عمده ناتوانی و مرگ زودهنگام در جهان و عامل مؤثری در افزایش هزینه‌های خدمات سلامت هستند. از میان این بیماری‌ها، بیماری‌های عروق قلبی (CHD) بیشترین میزان ناتوانی و مرگ را در اکثر جوامع ایجاد می‌کند [۱،۲]. اگرچه روش‌هایی با هزینه بالا و زمان‌بر مانند تست ورزش و آنژیوگرافی برای تشخیص این بیماری وجود دارد، ولی در مطالعات اپیدمیولوژیک روش‌های ساده، کم هزینه و غیرتهاجمی برای تخمین شیوع CHD نیاز است [۳].

برای نخستین بار Rose در سال ۱۹۶۲ برای درد سینه به منظور یکسان‌سازی و استاندارد کردن تشخیص آنژین در مطالعات اپیدمیولوژیک پرسشنامه‌ای را تنظیم کرد که از آن به بعد در ابعاد گسترده در جهان مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفت [۴]. این پرسشنامه برای بیان آنژین تپیک در مطالعات مبتنی بر جمعیت مورد استفاده قرار می‌گیرد و به طور گسترده در کشورهای مختلف ترجمه شده است و جهت بررسی شیوع و تاریخچه بیماری‌های ایسکیمیک قلبی و مقایسه با جمعیت‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵،۶]. مشخص شده است که پرسشنامه رز می‌تواند میزان ناتوانی و مرگ ناشی از CHD را در کنار سایر یافته‌های بالینی در جمعیت اروپایی پیشگویی نماید [۷،۸].

روش دیگر جهت تخمین شیوع CHD در جوامع مختلف کدگذاری نوارهای قلبی براساس روش مینه‌سوتا می‌باشد [۹]. مطالعات نشان داده‌اند که عوامل فرهنگی ممکن است بر روی پرسشنامه رز به عنوان یک ابزار ساجکتیو در جوامع مختلف اثر گذارد ولی ECG استاندارد روش ابجکتیوتری برای رخدادهای CHD می‌باشد [۱۰]. در بسیاری از مطالعات گزارش شده است که پرسشنامه رز در زنان اعتبار کمتری دارد [۱۱،۱۲] هرچند گزارش‌هایی مبنی بر مرگ بیشتر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در زنان با آنژین رز وجود دارد [۱۳،۱۴]. شناخت زودهنگام آنژین صدری در مراقبت اولیه مهم است زیرا خطر رخدادهای قلبی عروقی آتی افزایش می‌یابد [۱۵،۱۶]. از آنجایی که استفاده از نوارقلب نسبت به

پرسشنامه رز روشی سخت‌تر، گران‌تر می‌باشد، در این مطالعه به ارزیابی افزودن داده‌های ECG به پرسشنامه رز برای پیشگویی رخدادهای CHD مستقل از سایر عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر در جمعیت ایرانی که شیوع بالای بیماری‌های عروق قلبی دارد [۱۷]، پرداخته است.

## روش‌ها

مطالعه قند و لیپید تهران یک مطالعه آینده‌نگر است که در منطقه ۱۳ تهران و با هدف تعیین شیوع و روند بیماری‌های غیرواگیر در جریان است [۱۸]. فاز اول یا مرحله جمع‌آوری اطلاعات پایه این مطالعه از بهمن ماه ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۰ ادامه یافت. جامعه هدف در این مطالعه افراد ۳ ساله و بالاتر بودند که با روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شدند. کل جمعیت شرکت کننده در مطالعه ۱۵۰۰۵ نفر بودند که جزئیات بیشتر منتشر شده است [۱۹].

پژوهش حاضر بر روی ۸۰۷۱ فرد ۳۰ ساله و بالاتر وارد مطالعه شده که در نهایت ۷۶۲۷ نفر بدون سابقه قلبی بیماری قلبی عروقی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از بین آنان افرادی که اطلاعات الکتروکاردیوگرام یا اطلاعات پرسشنامه رزشان از دست رفته بود (۱۹۷۵ نفر) و یا افرادی که در پیگیری سالانه حضور نداشتند (۵۵۱ نفر) از تحقیق خارج شدند و در نهایت ۵۱۰۱ نفر (۲۲۰۰ مرد و ۲۹۰۰ زن) باقی ماندند. این افراد تا سال ۱۳۸۸ به مدت ۹/۳ سال مورد پیگیری قرار گرفتند.

همه افراد شرکت کننده پس از امضای رضایت‌نامه ورود به طرح، توسط یک پرسشگر آموزش دیده و با استفاده از یک پرسشنامه پیش‌آزمون شده، مورد مصاحبه قرار گرفته و اطلاعات بالینی، سوابق بیماری، داروهای مصرفی، عادات مربوط به مصرف سیگار و سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی-عروقی، و دیابت ثبت شد. با استفاده از پرسشنامه فارسی رز، سابقه آنژین صدری در مصاحبه سنجیده شد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل وزن و قد بود. وزن بیماران با حداقل لباس و بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد (سکا۷۰۷). برای اندازه‌گیری قد، بیمار باید به طور عمودی روی یک سطح افقی سفت و بدون حرکت با حداقل لباس بایستد به طوری که پشت

قبلی یا فعلی از سیگار تعریف شد. پرفشاری خون، در صورتی که فشار خون سیستولیک مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار خون دیاستولیک مساوی یا بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه و یا مصرف داروهای ضد پرفشاری خون، در نظر گرفته شد. افرادی که میزان کلسترول تام آن‌ها مساوی یا بیشتر از ۲۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد و یا داروهای پایین آورنده چربی خون استفاده کنند، افراد با هیپرکلسترولمی در نظر گرفته شد.

متغیرهای اصلی مطالعه پرسشنامه رز و ECG است. نسخه فارسی پرسشنامه رز در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت که اخیراً اعتبار و پایایی آن در بررسی آئزین صدری در جمعیت ایرانی سنجیده شد [۲۱]. وجود نشانه‌هایی از آئزین صدری در پرسشنامه رز به عنوان رز مثبت ( $Rose^+$ ) در نظر گرفته شد.

الکتروکاردیوگرام مبین بیماری عروق قلبی (CHD) براساس کدگذاری مینه‌سوتا و معیار وایت‌هال تعریف شده است که افراد به ۳ گروه تقسیم می‌شوند: بیماری قلبی محتمل (هرگونه کد مینه‌سوتا ۱.۱ تا ۱.۱.۷ و یا ۱.۲.۱ تا ۱.۲.۸) و امکان بیماری قلبی (هرگونه کد مینه‌سوتا ۱.۳.۱ تا ۱.۳.۶، ۱.۱.۱ تا ۴.۴، ۵.۱ تا ۵.۳ یا ۷.۱.۱ تا ۷.۱.۲). در این مطالعه، هر دو گروه محتمل و امکان بیماری قلبی را در گروه بیماران قلبی با نوار قلب مثبت ( $ECG^+$ ) قرار دادیم. افراد بدون بیماری قلبی نیز افرادی بودند که نوار قلبی آنها بدون کدهای ذکر شده بود [۲۲]. افراد در این مطالعه به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه اول: بدون علامت در پرسشنامه رز و الکتروکاردیوگرام نرمال ( $Rose^+/ECG^-$ )، گروه دوم: دارای نشانه‌های بیماری قلبی در پرسشنامه رز ولی با الکتروکاردیوگرام نرمال ( $Rose^+/ECG^-$ )، گروه ۳: دارای نشانه‌های بیماری قلبی در الکتروکاردیوگرام ولی بدون علامت در پرسشنامه رز ( $Rose^+/ECG^+$ )، گروه ۴: دارای نشانه‌های بیماری قلبی در پرسشنامه رز و الکترو-کاردیوگرام با شواهد بیماری قلبی ( $Rose^+/ECG^+$ ).

### نحوه پیگیری و ثبت پیامدها

افراد مورد مطالعه پس از جمع‌آوری اطلاعات اولیه و معاینات، سالانه از نظر هر گونه حوادث پزشکی پیگیری

سر، شانه‌ها، و پاشنه‌ها با سطح عمودی اندازه‌گیری قد مماس باشد. قد در حالت ایستاده، بدون کفش با استفاده از استادیومتر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی از طریق تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. فشار خون در وضعیت نشسته و پس از ۱۵ دقیقه استراحت و با استفاده از فشار سنج جیوه‌ای استاندارد شده، در دو نوبت اندازه‌گیری از دست راست و میانگین آنها به عنوان فشار خون فرد در نظر گرفته شد. برای تهیه الکتروکاردیوگرام ابتدا فرد باید راحت بر روی تخت دراز بکشد. الکتروکاردیوگرام به وسیله دو تکنسین دوره دیده براساس پروتکل‌های استاندارد سلامت عمومی دانشگاه مینوسوتا توسط دستگاه PC-ECG 1200 ضبط شد. دو پزشک به صورت جداگانه براساس کدهای مینه‌سوتا نوارهای قلب را کدگذاری کردند [۲۰]. سپس برای اطمینان از دقت، پزشک سوم ۱۰٪ از تمام الکترو-کاردیوگرام دوباره کدگذاری نمود.

پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی یک نمونه خون وریدی جهت اندازه‌گیری قند و چربی‌های سرم گرفته شده و تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه تحقیقاتی TLGS در همان روز نمونه‌گیری انجام شدند. قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید با استفاده از روش کالری‌متری آنزیمی اندازه‌گیری شدند. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا بعد از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B به وسیله اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری گردید. تمامی آزمایش‌ها با استفاده از کیت‌های تجاری مربوطه (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و دستگاه اتوآنالایزر انجام شدند. درصد ضرایب تغییرات درون و برون آزمونی در تمامی آزمایشات کمتر از ۲/۲ درصد بود.

### تعریف واژه‌ها

بیماران در صورت گزارش دیابت و دریافت هرگونه داروی ضد دیابت و یا قند خون ناشتای مساوی و یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان بیمار دیابتی در نظر گرفته شدند. سابقه فامیلی زودرس بیماری قلبی عروقی در وابستگان درجه یک مونث زیر ۶۵ سال و مذکر زیر ۵۵ سال معین شد. مصرف سیگار به صورت استفاده مداوم

CVD زودرس، دیابت، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، نسبت TG/HDL<sup>4</sup> و حضور در گروه مداخله تعدیل گردید. به دلیل چولگی و توزیع غیر طبیعی تری‌گلیسرید، از لگاریتم طبیعی آن استفاده شد. تست والد برای مقایسه نسبت خطر در گروه‌های Rose+/ECG- و Rose-/ECG+ در مدل‌های تعدیل شده برای سن استفاده شد.

تمامی آنالیز آماری در مردان و زنان به طور جداگانه انجام شد. اگرچه برای آشکار شدن اختلاف احتمالی در میان هر دو جنس، در مورد نسبت خطر گروه‌های Rose/ECG، ما آنالیزهای تعدیل شده برای سن را برای محاسبه اثر متقابل گروه‌های Rose/ECG و جنس در کل افراد نشان دادیم.

برای تعیین این که استفاده از ECG فرای پرسشنامه رز یک پیشگویی کننده خطر بیشتری است یا خیر، ما مناسب بودن برازش<sup>5</sup> و قدرت تمایز<sup>6</sup> مدل‌های تعدیل شده برای سن شامل متغیر رز به تنهایی و رز به همراه ECG را محاسبه کردیم. به همین منظور، از AIC<sup>7</sup> و آماره‌ی C<sup>8</sup> استفاده شد. AIC نسبت تشابه<sup>9</sup> یک مدل را در مقابل پیچیدگی‌های آن می‌سنجد و هر چه مقدار آن کمتر باشد مدل مناسب‌تر است. قدرت تمایز مدل‌ها با استفاده از آماره C محاسبه شد به طوری که عدد ۱ نشان دهنده تمایز کامل و عدد ۰/۵ نشان دهنده تمایز بر مبنای شانسی است. آماره C با ۰/۹۵ فاصله اطمینان در مدل‌های کاکس با دستور "Somersd" در نرم‌افزار STATA محاسبه شد.

برای درک توانایی بهبود تمایز ECG در مدل‌ها از IDI<sup>10</sup> استفاده کردیم [۲۴]. این معیار جدیدی برای ارزیابی توانایی یک مارکر جدید که به مدل اضافه می‌شود تا اثر پیشگویی خطر را اصلاح بخشد و به صورت (EY1-1)-(EX1-EX0)/EY0 بیان می‌شود که X1 نشان دهنده احتمال پیشگویی رخداد براساس مدل بدون مارکر جدید برای کسانی است که رخداد را تجربه کرده‌اند. X0 نشانه ارزش متناظر برای غیر رخداد است، Y1 و Y0 نشانه همان ارزش‌ها در مدل با اضافه شدن مارکر جدید می‌باشد. با

شدند. یک پرستار آموزش دیده با تماس تلفنی هرگونه وقایع پزشکی را پرسش نموده و سپس یک پزشک آموزش دیده، اطلاعات تکمیلی در خصوص پیامد مورد نظر را از منابع مختلف از جمله بیمارستان محل بستری جمع‌آوری نمود. سپس داده‌های گردآوری شده به وسیله کمیته پیامدها شامل متخصصان غدد درون‌ریز، قلب و عروق، اپیدمیولوژی و در صورت نیاز سایر تخصص‌ها بررسی و برای هر رخداد تشخیص نهایی براساس کرایتریای و طبقه‌بندی انجمن قلب آمریکا برای پیامدهای قلبی-عروقی تعیین گردید [۱۹،۲۳]. در مطالعه حاضر رخداد مورد نظر، اولین واقعه بیماری عروق قلبی (ICD-10: ۱۲۵-۱۲۰) در نظر گرفته شد.

## تحلیل آماری

مشخصات پایه‌ای افرادی که وارد مطالعه شدند و آن‌هایی که به علت نقص در اطلاعات از مطالعه خارج شدند به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای متغیرهای کمی و به صورت درصد برای متغیرهای کیفی نشان داده شد. همچنین در گروه‌های مختلف Rose/ECG داده‌های کمی به کمک آزمون تی و متغیرهای کیفی با آزمون مجذور خی مقایسه شدند.

به منظور اندازه‌گیری نسبت خطر (HR)<sup>1</sup> بیماری عروق قلبی در گروه‌های مختلف Rose/ECG از مدل خطر متناسب کاکس استفاده شد. در این آنالیز زمان بقا از زمان شروع مطالعه تا زمان وقوع اولین پیامد CHD و یا زمان حذف شدن در نظر گرفته شد. افرادی که تا پایان مطالعه (اسفند ۱۳۸۸) پیامدی نداشتند، به هر دلیل غیر از CHD فوت شدند و یا کسانی که محل زندگی خود را تغییر دادند، به عنوان گروه سانسور شده در نظر گرفته شدند. فرض خطرهای متناسب<sup>2</sup> در مدل کاکس با استفاده از روش گرافیکی و آزمون شیفلد<sup>3</sup> ارزیابی شد و در کل این فرضیه برای تمامی متغیرهای مدل کاکس برقرار بود.

نسبت خطر براساس سن به تنهایی و نیز سن به همراه سایر عوامل خطر معمول شامل مصرف سیگار، سابقه خانوادگی

4- Ratio Triglyceride to high-density lipoprotein  
5- Goodness of fit  
6- Discrimination ability  
7- Akaike information criterion  
8- C index  
9- Likelihood ratio  
10- Integrated Discrimination Improvement

1- Hazard ratio  
2- The proportional hazard assumption  
3- Sheffield Test

استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ و STATA نسخه ۱۰ تجزیه و تحلیل ها انجام شد و  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۲۲۰۱ مرد با میانگین سنی  $(\pm 12/8)$  و ۴۸/۳ و ۲۹۰۰ زن با میانگین سنی  $(\pm 11/4)$  شرکت داشتند. جدول ۱ نشان می‌دهد که تفاوت معنی داری در مورد سن و سایر عوامل خطر بین گروهی که وارد مطالعه شدند و کسانی که به دلیل نقص در داده‌ها از مطالعه خارج شدند، وجود نداشت. تنها در بین مردانی که وارد مطالعه شدند درصد هیپرکلسترولمی به طور معنی داری بیشتر بود ( $P=0/02$ ).

در طی مدت پیگیری، در ۲۱۸ مرد و ۱۶۹ زن رخداد عروق قلبی (CHD) اتفاق افتاد و انسیدانس آن به ترتیب ۱۱/۱ و ۶/۵ در ۱۰۰۰ شخص-سال در مردان و زنان بود. اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک، معاینات بالینی و آزمایش‌های شرکت کنندگان هر چهار گروه به تفکیک جنس در جدول ۲ آمده است. اختلاف معنی داری بین دو گروه  $Rose^+/ECG^-$  و  $Rose^+/ECG^+$  در متغیرهای سن، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی و دیابت در مردان و متغیرهای سن و هیپرکلسترولمی در زنان دیده شد.

جدول ۳ نسبت خطر برای وقوع CHD را در هر گروه به تفکیک جنس نشان می‌دهد. در مدل تعدیل شده برای سن، خطر بیشتر وقوع CHD در گروه  $Rose^+/ECG^-$  در مقایسه با گروه مرجع در هر دو جنس می‌باشد [ $1/01$ - $4$ ]. نتایج مشابه برای گروه  $Rose^+/ECG^+$  مشاهده شد

$HR=1/63(1/09-2/45)$  در مردان و  $2/21(1/48-3/29)$  در زنان]. به طور کلی می‌توان نشان داد که خطر بیشتر بروز CHD در مردان گروه‌های  $Rose^+/ECG^+$  و  $Rose^+/ECG^-$  وجود دارد و این خطر نسبتاً مشابه است. پس از تعدیل برای عوامل خطر معمول در گروه  $Rose^+/ECG^-$  نسبت خطر  $(1/71-3/91)$  در مردان و  $2/59(1/71-3/44)$  در زنان می‌باشد. در گروه  $Rose^-/ECG^+$  نسبت خطر چند متغیره  $(0/90-2/05)$  در مردان و  $2/09(1/40-3/12)$  در زنان می‌باشد. در مدل‌های تعدیل شده برای سن، مقایسه نسبت‌های خطر (HRs) در دو گروه  $Rose^+/ECG^-$  و  $Rose^+/ECG^+$  با استفاده از تست والد  $P=0/069$  در مردان و  $P=0/625$  در زنان را نشان می‌دهد. همین مقایسه بین  $Rose^+/ECG^-$  و  $Rose^+/ECG^+$  نشان می‌دهد که اختلافی بین هر دو جنس وجود ندارد ( $P=0/873$  در مردان و  $P=0/550$  در زنان). در کل داده‌ها، نتیجه تداخل جنس همان نسبت‌های خطر برای گروه  $Rose^+/ECG^-$  در هر دو جنس را نشان می‌دهد ( $1/30$ - $0/58$ ). هرچند در گروه  $Rose^+/ECG^+$  نسبت خطر در مردان کمتر از زنان بود ( $1/11-0/36$ ) ( $HR=0/64$ ) ولی معنی دار نمی‌باشد ( $P=0/11$ ). در گروه  $Rose^+/ECG^+$ ، نسبت خطر در این تداخل  $(1/81-0/21)$  می‌باشد. طبق جدول ۴، ارزیابی مدل‌ها با استفاده از آماره C، و IDI نسبی هیچ اختلافی بین مدل‌ها با رز تنها و رز با ECG در مردان در پیشگویی رخداد‌های بیماری‌های کرونری قلب نشان نمی‌دهد. افزودن ECG به مدل رز تنها به طور مختصر ۱۰ واحد کاهش در AIC نشان می‌دهد. ولی افزایش غیر معنی داری در آماره C ( $P=0/094$ ) و IDI نسبی ( $P=0/309$ ) را نشان می‌دهد.

جدول ۱- مقایسه مشخصات افرادی که وارد مطالعه شدند با افرادی که به دلیل داده‌های ناقص از مطالعه خارج شدند\*

متغیر	افرادی که وارد مطالعه شدند	افرادی که به دلیل داده‌های ناقص وارد مطالعه نشدند	P value†
مردان (تعداد)	۲۲۰۱	۱۱۰۰	
سن (سال)	۴۸/۳(۱۲/۸)	۴۷/۹(۱۳/۹)	۰/۴۵۵
نسبت لگاریتم تری‌گلیسرید به کلسترول HDL	۱/۴۸(۰/۶۸)	۱/۴۹(۰/۷۳)	۰/۶۹۵
سابقه مصرف سیگار (درصد)	۴۵/۰	۴۵/۹	۰/۶۱۳
سابقه فامیلی CVD (درصد)	۱۴/۴	۱۳/۱	۰/۳۲۲
دیابت (درصد)	۹/۴	۹/۱	۰/۷۷۰
پرفشاری خون (درصد)	۲۳/۴	۲۳/۶	۰/۹۴۰
هیپرکلسترولمی (درصد)	۲۳/۶	۲۰/۱	۰/۰۲۲
مداخله زندگی (درصد)	۳۸/۴	۳۸/۳	۰/۹۴۷
زنان (تعداد)	۲۹۰۰	۱۴۲۶	
سن (سال)	۴۶/۵(۱۱/۴)	۴۷/۰(۱۲/۹)	۰/۱۶۵
نسبت لگاریتم تری‌گلیسرید به کلسترول HDL	۱/۲۶(۰/۶۷)	۱/۲۴(۰/۶۷)	۰/۴۵۵
سابقه مصرف سیگار (درصد)	۶/۹	۸/۴	۰/۰۶۵
سابقه فامیلی CVD (درصد)	۱۸/۵	۱۷/۳	۰/۳۳۱
دیابت (درصد)	۱۰/۴	۱۰/۶	۰/۸۷۸
پرفشاری خون (درصد)	۲۷/۴	۲۹/۷	۰/۱۲۰
هیپرکلسترولمی (درصد)	۳۳/۹	۳۳/۲	۰/۶۶۷
مداخله زندگی (درصد)	۳۸/۶	۳۶/۲	۰/۱۳۲

\* داده‌ها به صورت میانگین (انحراف معیار) و یا درصد نشان داده شده است.

† P value برای مقایسه گروه‌ها تست t و یا تست  $\chi^2$  مناسب است.

HDL: کلسترول با دانسیته بالا، CVD: بیماری‌های قلبی - عروقی

جدول ۲- مشخصات افراد براساس پرسشنامه رز و ECG آنان\*

متغیر	گروه Rose/ECG			
	Rose+/ECG+	Rose+/ECG-	Rose-/ECG+	Rose-/ECG-
مردان				
تعداد	۲۳	۱۱۷	۱۶۷	۱۸۹۴
سن (سال)	۶۰/۸(۹/۸)	۵۰/۴(۱۲/۷)	۵۶/۵(۱۳/۴)	۴۷/۲(۱۲/۵)
نسبت لگاریتم تری‌گلیسرید به کلسترول HDL	۱/۷۷(۰/۷۲)	۱/۵۰(۰/۶۳)	۱/۵۸(۰/۷۱)	۱/۴۷(۰/۶۸)
سابقه مصرف سیگار (درصد)	۴۳/۵	۵۳/۰	۴۳/۱	۴۴/۷
سابقه فامیلی CVD (درصد)	۱۳/۰	۱۶/۲	۱۳/۲	۱۴/۴
دیابت (درصد)	۳۰/۴	۱۰/۳	۱۸/۶	۸/۳
پرفشاری خون (درصد)	۶۰/۹	۲۸/۲	۴۹/۱	۲۰/۴
هیپرکلسترولمی (درصد)	۳۹/۱	۲۲/۲	۳۴/۱	۲۲/۶
مداخله زندگی (درصد)	۲۶/۱	۳۵/۹	۳۸/۹	۳۸/۶
زنان				
تعداد	۳۵	۲۴۲	۲۴۷	۲۳۷۶
سن (سال)	۵۴/۵(۱۲/۱)	۴۷/۹(۱۰/۸)	۵۲/۷(۱۱/۶)	۴۵/۵(۱۱/۱)
نسبت لگاریتم تری‌گلیسرید به کلسترول HDL	۱/۵۳(۰/۷۸)	۱/۳۵(۰/۶۵)	۱/۳۶(۰/۶۲)	۱/۲۴(۰/۶۷)
سابقه مصرف سیگار (درصد)	۱۴/۳	۷/۴	۷/۳	۶/۶

ادامه جدول در صفحه بعد

ادامه جدول صفحه قبل

۰/۳۶۲	۳۱/۴	۲۱/۱	۱۷/۸	۱۸/۲	سابقه فامیلی CVD (درصد)
۰/۳۴۰	۱۷/۱	۱۲/۴	۱۵/۴	۹/۶	دیابت (درصد)
۰/۱۴۱	۶۲/۹	۳۷/۲	۴۳/۷	۲۴/۱	پرفشاری خون (درصد)
۰/۰۲۳	۴۸/۶	۳۷/۲	۴۷/۴	۳۱/۹	هیپر کلسترولمی (درصد)
۰/۵۸۴	۲۵/۷	۳۸/۰	۳۵/۶	۳۹/۱	مداخله زندگی (درصد)

\* داده‌ها به صورت میانگین (انحراف معیار) و یا درصد نشان داده شده است.

† ‡ P value برای مقایسه Rose+/ECG- با Rose-/ECG+ استفاده از تست t و یا تست  $\chi^2$  مناسب است.

HDL: کلسترول با دانسیته بالا، CVD: بیماری‌های قلبی-عروقی، Rose: پرسشنامه رز، ECG: نوار قلب

جدول ۳- نسبت خطر برای رخداد CHD براساس گروه‌های Rose/ECG

متغیر	CHD تعداد (بروز)*	نسبت خطر تعدیل شده برای سن	نسبت خطر تعدیل شده چند متغیره †	روند P- Value ‡
مردان				
Rose-/ECG-	۱۵۵(۷/۵)	۱	۱	<۰/۰۰۱
Rose-/ECG+	۲۹(۱۵/۷)	$1/63(1/09-2/45)^{\ddagger}$	$1/36(0/90-2/05)$	
Rose+/ECG-	۲۷(۲۰/۵)	$2/66(1/76-4/01)^{\ddagger}$	$2/59(1/71-3/91)$	
Rose+/ECG+	۷(۳۰/۴)	$2/48(1/15-5/35)^{\ddagger}$	$1/66(0/77-3/60)$	
زنان				
Rose-/ECG-	۱۰۱(۳/۸)	۱	۱	<۰/۰۰۱
Rose-/ECG+	۳۳(۱۲/۲)	$2/21(1/48-3/29)^{\ddagger}$	$2/09(1/40-3/12)$	
Rose+/ECG-	۲۸(۱۰/۶)	$2/50(1/65-3/81)^{\ddagger}$	$2/26(1/48-3/44)$	
Rose+/ECG+	۷(۱۸/۹)	$3/23(1/49-7/00)^{\ddagger}$	$2/58(1/18-5/62)$	

\* میزان بروز: تعداد نمونه‌ها در ۱۰۰۰ شخص - سال

† تعدیل شده برای سن، سیگار، بیماری قلبی - عروقی زود هنگام، دیابت، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی، لگاریتم نسبت تری‌گلیسرید به کلسترول با دانسیته بالا و مداخله بر زندگی

‡ روند P، برای در نظر گرفتن Rose/ECG به عنوان یک متغیر توصیفی در مدل چند متغیره می‌باشد.

£ مقایسه نسبت‌های خطر Rose+/ECG- با Rose-/ECG+ با تست والد: P=۰/۰۶۹ در مردان، P=۰/۶۲۵ در زنان. همچنین مقایسه Rose+/ECG- با Rose+/ECG+ به ترتیب ۰/۸۷۳ و ۰/۵۵۰

CHD: بیماری کرونری قلب، Rose: پرسشنامه رز، ECG: نوار قلب

جدول ۴- ارزش پیشگویی رز به تنهایی در مقابل رز به همراه ECG برای رخداد‌های بیماری‌های کرونری قلب در مدل تعدیل شده برای سن

مدل‌های کاکس	آماره $\chi^2$			نسب IDI ‡		
	AIC*	شاخص	P	۹۵٪ فاصله اطمینان	درصد	P
مردان						
Rose	۳۱۸۳/۵	۰/۷۱۳	۰/۶۷۲-۰/۷۵۵			
Rose+ECG	۳۱۸۱/۹	۰/۷۱۷	۰/۶۷۵-۰/۷۵۹	۰/۱۷۹	۴/۰۱	۰/۵۳۷
زنان						
Rose	۲۴۷۹/۹	۰/۷۷۰	۰/۷۲۹-۰/۸۱۱			
Rose+ECG	۲۴۶۹/۹	۰/۷۸۶	۰/۷۴۷-۰/۸۲۵	۰/۰۹۴	۸/۷۸	۰/۳۰۹

\* AIC: نسبت تشابه یک مدل را در مقابل پیچیدگی‌های آن می‌سنجد و هرچه مقدار آن کمتر باشد مدل مناسب‌تر است.

† آماره  $\chi^2$  برای استفاده از قدرت تمایز مدل‌ها استفاده می‌شود. به طوری که عدد ۱ نشان دهنده تمایز کامل و عدد ۰/۵ نشان دهنده تمایز بر مبنای شانس است.

‡ IDI نسبی: برای درک توانایی بهبود تمایز در مدل‌ها با یا بدون یک متغیر جدید

## بحث

براساس اطلاعات ما، این مطالعه اولین تحقیق در جمعیت خاورمیانه است که تاکید می‌کند بر این که در هر دو جنس پرسشنامه رز مثبت حتی در غیاب الکتروکاردیوگرام مبین ایسکمی، می‌تواند پیش‌بینی کننده برای CHD باشد. همچنین آنژین رز مثبت مستقل از سایر عوامل خطر قلبی-عروقی در پیشگویی پیشرفت CHD در جامعه ایرانی حائز اهمیت است. توانایی پیش‌بینی آنژین رز در زنان به همان خوبی مردان است. علاوه بر این، اگرچه در زنان آنژین رز یا CHD خاموش ارزش پیشگویی کننده یکسانی داشت، با این حال به نظر می‌رسد در مردان حضور آنژین رز ارزش پیش‌بینی کننده بیشتری نسبت به CHD خاموش داشته باشد ( $P=0/069$  به صورت بینابینی معنی‌دار است). مطالعه حاضر به وضوح بیان می‌کند که الکتروکاردیوگرام مبین ایسکمی قدرت آنژین رز را در پیش‌بینی CHD بهبود نمی‌بخشد.

صرف نظر از حضور ایسکمی خاموش، شیوع آنژین در بین زنان و مردان ایرانی به ترتیب ۹/۵ و ۶/۴ درصد بود ( $P$  کمتر از ۰/۰۰۱). اخیراً در یک مرور نظام‌مند و متآنالیز، Hemingway و همکاران نشان دادند که شیوع آنژین به طور گسترده‌ای از ۰/۳۷ تا ۱۴/۴ درصد در زنان و از ۰/۷۶ تا ۱۵/۱ درصد در مردان می‌باشد [۲۵]. علاوه بر این در تجزیه و تحلیل داده‌های ما، شیوع تغییرات ایسکمی در الکتروکاردیوگرام بدو مطالعه، صرف نظر از حضور آنژین به ترتیب ۹/۷ و ۸/۶ درصد در زنان و مردان بدون هیچ گونه تفاوت معنی‌داری بود ( $P=0/201$ ).

شواهد اپیدمیولوژیکی قوی وجود دارد که افرادی با آنژین در خطر بیشتر پیشرفت CHD در آینده هستند [۲۶، ۲۷]. با این حال بروز و پیش‌آگهی آنژین رز در میان اقوام گوناگون یکسان نیست. اخیراً زمان و همکاران [۲۸] نشان دادند که مردم جنوب آسیا نسبت به سفید پوستان شیوع تجمعی بیشتری از آنژین دارند و در نتیجه در آن‌ها خطر بالاتری از نظر انفارکتوس میوکارد منجر به مرگ یا بدون مرگ وجود دارد. در طول ۲۰ سال پیگیری در غرب اسکاتلند، Morphy و همکاران [۱۶] در یک تجزیه و تحلیل چند متغیره نشان دادند که خطر مرگ و یا بستری

در بیمارستان ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در مردان با آنژین رز ۴۹ درصد و در زنان با آنژین رز ۳۸ درصد افزایش می‌یابد. اخیراً، مطالعه‌ای در مناطق شهری نروژ نشان داد که آنژین رز با مرگ و میر بالا ناشی از CHD با نسبت خطر تعدیل شده (۱/۹۳-۱/۱۶) در مردان و (۳/۰۲-۱/۳۰) در زنان ارتباط دارد [۲۹]. تفاوت خطر نسبی آنژین رز بین مردان و زنان یک تعامل بین جنس و آنژین رز در پیش‌بینی CHD را پیشنهاد می‌کند. در این مطالعه، پس از محاسبه این تعامل ما هرگونه اختلافی بین ارزش پیشگویی آنژین رز در مردان و زنان نیافتیم ( $P=0/99$ ). ما قبول داریم که این مقایسه در مدل تعدیل شده برای سن باید انجام شود، زیرا یک مدل چند متغیره که آنژین رز و تغییرات الکتروکاردیوگرام به عنوان نشانه و علامتی که رخداد عروق کرونری را پیشگویی می‌کنند نه علت CHD مناسب نیست. بنابراین، ما مقایسه نسبت خطر آنژین رز و الکتروکاردیوگرام را در مدل‌های تعدیل شده برای سن انجام دادیم.

در جامعه ما، همانند گزارشات قبلی [۳۰، ۳۱]، CHD خاموش بر پایه تغییرات ایسکمی الکتروکاردیوگرام اولیه در تجزیه و تحلیل تعدیل شده برای سن، یک پیشگویی کننده قوی رخداد‌های عروق کرونری در هر دو جنس می‌باشد. با این وجود، در تجزیه و تحلیل‌های چند متغیره، CHD خاموش فقط در زنان پیشگویی کننده بروز رخداد‌های عروق کرونری بود. می‌توان به این صورت بحث کرد که در مردان الکتروکاردیوگرام مثبت بعد از تعدیل برای سایر متغیرها اهمیت خود را از دست می‌دهد، در صورتی که در زنان الکتروکاردیوگرام مثبت راه‌های علیتی را در کنار سایر متغیرهای تعدیل شده سرعت بخشیده و به طور معنی‌داری بعد از تعدیل‌ها باقی می‌ماند.

در نهایت در مطالعه ما، افزودن الکتروکاردیوگرام به آنژینی که توسط پرسشنامه رز تعریف می‌شود به خصوص در مردان اثر پیشگویی کنندگی بهتری برای رخداد CHD را ایجاد نمی‌کند. علاوه بر این به نظر می‌رسد افرادی که هم آنژین رز و هم تغییرات در الکتروکاردیوگرام دارند در مقایسه با افرادی که یکی از این دو را دارند خطر بیشتری برای ایجاد CHD ندارند. به همین دلیل در مقایسه با



تحلیل‌ها کمتر از ۸۰ درصد بود. این مورد به خصوص برای تعیین خطر نسبی معنی‌دار در مدل‌های چند متغیره برای مردان  $Rose^+/ECG^+$  و  $Rose^-/ECG^+$  مهم می‌باشد و می‌بایست در تفسیر آن با احتیاط عمل کرد.

از نقاط قوت این مطالعه این است که جمعیت نمونه از هر دو جنس می‌باشد و از بیماران مراجعه کننده به سطح دوم یا سوم مراقبت انتخاب نشده است. همچنین، جمعیت مورد مطالعه به صورت مداوم مورد بازبینی برای پیامدهای قلبی - عروقی قرار می‌گرفته است.

در نتیجه یافته‌های ما تاکید می‌کند که در جمعیت شهری ایرانی با شیوع بالای CHD، پرسشنامه رز به عنوان یک روش غربالگری بالینی ساده و با ارزش، اهمیت یکسانی در پیشگویی بروز CHD در هر دو جنس دارد. همراهی الکتروکاردیوگرام غیر طبیعی با آنژین رز خطر بیشتری برای بروز CHD بوجود نمی‌آورد. اگرچه انجام الکتروکاردیوگرام در ارزیابی افراد با رز منفی به خصوص در زنان باید در نظر گرفته شود.

### سپاسگزاری

نویسندگان از کارکنان محترم واحد قند و چربی‌های خون، کمیته پیامدها، تمامی افرادی که در این مطالعه شرکت داشته‌اند و همچنین اساتید محترم دانشکده بهداشت به ویژه آقای دکتر حاتمی ریاست محترم دانشکده بهداشت کمال تشکر و قدردانی را دارند. این پژوهش بخشی از پایان‌نامه در مقطع دوره‌های عالی بهداشت عمومی (MPH) دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بوده است.

مطالعات انجام شده در آمریکا و انگلستان [۳۲]، ما نمی‌توانیم از این فرضیه که خطر CHD در افرادی که هم دارای آنژین رز مثبت و هم دارای الکتروکاردیوگرام غیر طبیعی هستند بیشتر است، حمایت کنیم. با توجه به این یافته، ما می‌توانیم چنین استدلال کنیم که افراد بیشتر از ۳۰ سال با آنژین رز جهت تایید ایسکیمی برای پیش‌بینی خطر CHD نیاز به الکتروکاردیوگرام ندارند. در صورتی که یک فرد با رز منفی باید الکتروکاردیوگرام برای تایید یا رد تشخیص برای او انجام شود.

در این مطالعه یک سری محدودیت‌هایی وجود داشت که باید آنها را در هنگام تفسیر نتایج در نظر گرفت. اولاً، ما از الکتروکاردیوگرام مبین بیماری قلبی به عنوان معیار برای تعریف بیماری قلبی خاموش استفاده کردیم. بنابراین وجود انفارکتوس قلبی بدون بالارفتن ST و یا مداخلات انجام شده برای کاهش انسداد در عروق کرونری ممکن است باعث تضعیف تغییرات ایسکمی در الکتروکاردیوگرام اولیه گردد. ثانیاً، همانند مطالعات دیگر، در این مطالعه فقط از یک الکتروکاردیوگرام در زمان استراحت جهت طبقه‌بندی CHD استفاده شد. ثالثاً، تمامی تجزیه و تحلیل‌های مطالعه ما براساس الکتروکاردیوگرام غیر طبیعی شاخص (یعنی موج Q یا QS مازور و یا بلوک کامل شاخه‌ای چپ) بود. در صورتی که الکتروکاردیوگرام غیر طبیعی مینور (مانند موج Q یا QS کوچک، پایین آمدن موج ST یا موج T) ارزش پیشگویی الکتروکاردیوگرام را افزایش می‌دهد. هرچند این موارد ممکن است در سایر حالت‌های پزشکی مانند اضطراب، هیپرونتیلیاسیون، تغییر وضعیت یا خوردن غذا نیز به وجود آید که می‌تواند منجر به تضعیف ارزش تغییرات الکتروکاردیوگرام در پیشگویی بروز CHD گردد [۳۱]. در نهایت، قدرت آماری در تعدادی از تجزیه و

### مأخذ

1. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76:4-12.
2. Keil U. [The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives]. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1:S38-45.
3. De Backer G. New European guidelines for cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 138-42.
4. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 1962; 27:645-58.

5. Singh RB, Sharma JP, Rastogi V, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary risk factors in rural and urban populations of north India. *Eur Heart J* 1997; 18:1728-35.
6. Marmot MG, Syme SL, Kagan A, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975; 102:514-25.
7. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, et al. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease events in men. *Eur Heart J* 1998; 19:63-73.
8. Rose G, Hamilton PS, Keen H, et al. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1977; 1:105-9.
9. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, et al. Coronary Heart Disease among Minnesota Business and Professional Men Followed Fifteen Years. *Circulation* 1963; 28:381-95.
10. Fischbacher CM, Bhopal R, Unwin N, et al. The performance of the Rose angina questionnaire in South Asian and European origin populations: a comparative study in Newcastle, UK. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1009-16.
11. Harris RB, Weissfeld LA. Gender differences in the reliability of reporting symptoms of angina pectoris. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:1071-8.
12. Nicholson A, White IR, Macfarlane P, et al. Rose questionnaire angina in younger men and women: gender differences in the relationship to cardiovascular risk factors and other reported symptoms. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:337-46.
13. Feinleib M, Lambert PM, Zeiner-Henriksen T, et al. The British-Norwegian migrant study-analysis of parameters of mortality differentials associated with angina. *Biometrics* 1982; 38 Suppl: 55-74.
14. Hart CL, Watt GC, Davey Smith G, et al. Pre-existing ischaemic heart disease and ischaemic heart disease mortality in women compared with men. *Int J Epidemiol* 1997; 26:508-15.
15. Rosengren A, Wilhelmsen L, Hagman M, et al. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. *J Intern Med* 1998; 244:495-505.
16. Murphy NF, Stewart S, Hart CL, et al. A population study of the long-term consequences of Rose angina: 20-year follow-up of the Renfrew-Paisley study. *Heart* 2006; 92:1739-46.
17. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, et al. Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *East Mediterr Health J* 2009; 15:157-66.
18. Azizi F, Emami H, Majid M. Tehran lipid and glucose study: Rational and design. *CVD prevention* 2000; 3:242-7.
19. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, et al. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: *Tehran Lipid and Glucose Study phase II. Trials* 2009; 10:5.
20. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification. *Boston, MA: Wright-PSG*, 1982.
21. Najafi-Ghezalje T, Kassaye Tessama M, Yadavar-Nikraves M, et al. The Iranian version of Angina Pectoris characteristics questionnaire: reliability assessment. *J Clin Nurs* 2009; 18:694-9.
22. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000; 139:371-7.
23. Harati H, Hadaegh F, Momenan AA, et al. Reduction in incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention in a Middle Eastern community. *Am J Prev Med* 2010; 38:628-36.
24. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27:157-72.
25. Hemingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006; 295: 1404-11.
26. Croft PR, Thomas E. Chest pain and subsequent consultation for coronary heart disease: a prospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57:40 e 4.
27. Bodegard J, Erikssen G, Bjornho It JV, et al. Possible angina detected by the WHO angina questionnaire in apparently healthy men with a normal exercise ECG: coronary heart disease or not? A 26 year follow up study. *Heart* 2004; 90:627 e 32.
28. Zaman MJ, Shipley MJ, Stafford M, Brunner EJ, Timmis AD, Marmot MG, Hemingway H. Incidence and prognosis of angina pectoris in South Asians and Whites: 18 years of follow-up over seven phases in the Whitehall-II prospective cohort study. *J Public Health (Oxf)* 2011; 33:430-8.
29. Graff-Iversen S, Selmer I R, et al. Rose angina predicts 23-year coronary heart disease mortality in women and men aged 40-49 years. *Heart* 2008; 94: 482-6.
30. Denes P, Larson JC, Lloyd-Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and minor ECG abnormalities in asymptomatic women and risk of cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2007; 297:978-85.
31. Daviglius ML, Liao Y, Greenland P, et al. Association of nonspecific minor ST-T abnormalities with cardiovascular mortality: the Chicago Western Electric Study. *JAMA* 1999; 281:5 30e 6.
32. Hemingway H, Shipley M, Britton A, et al. Prognosis of angina with and without a diagnosis: 11 year follow up in the Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 895.