

Mr sc. dr Olivera Batić-Mujanović
prof. dr Nurka Pranji
mr sc. dr Azijada Beganlić

Faktori rizika za nastanak koronarne bolesti srca

Dom zdravlja Tuzla

Ključne reči

koronarna bolest srca,
faktori rizika

Sažetak

Koronarna bolest srca je jedan od vodećih problema savremene medicine zbog svoje velike učestalosti, snažnog epidemijskog zamaha i velike smrtnosti. Ekstenzivne kliničke i statističke studije su identifikovale nekoliko faktora koji povećavaju rizik za nastanak koronarne srčane bolesti, kao i drugih kardiovaskularnih bolesti. Neki od ovih faktora rizika su nepromenljivi (doba, pol, genetska predispozicija), dok su drugi promenljivi i preventabilni (hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, diabetes mellitus, gojaznost, fizička neaktivnost, nezdrava prehrana sa visokim unosom masnoće), te se na njih može uticati i mogu se modifikovati. Pacijenti sa utvrđenom dijagnozom koronarne bolesti srca u ozbiljnom su riziku od narednih vaskularnih događaja (nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani ishemijski udari i vaskularna smrt), koji mogu biti redukovani efikasnom kliničkom i preventivnom zdravstvenom negom. Lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovi porodične medicine trebalo bi da povećaju napore za identifikaciju svih ljudi sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem i da im se ponudi sveobuhvatan savet i odgovarajući tretman radi redukcije kardiovaskularnog rizika i smanjenja morbiditeta i mortaliteta. Ovo će zahtevati značajne promene u kliničkoj praksi i u sistemu primarne zdravstvene zaštite.

Uvod

Koronarna bolest srca je jedan od najvećih problema savremene medicine zbog velike učestalosti, snažnog epidemijskog zamaha, socijalno-medicinskih posledica, uzrokovanja invaliditeta i velike smrtnosti. Studija *Murray i Lopez* o globalnoj patnji od bolesti je identifikovala koronarnu srčanu bolest i cerebrovaskularne bolesti kao prvi i drugi najčešći uzrok smrti u svetu u 1990. godini. Prema njihovim procenama, do 2020. godine koronarna srčana bolest i cerebrovaskularne bolesti očekivano ostaju vodeća dva uzroka smrtnosti u svetu. Štaviše, procenjeno je da će se najveći procenat (5,9%) u 2020. godini odnositi na koronarnu srčanu bolest, a 4,4% na cerebrovaskularne bolesti, što sugeriše da će do 2020. godine koronarna bolest srca biti najvažniji globalni uzrok smrti i onesposobljenosti¹.

Prema statističkim podacima Svetske zdravstvene organi-

zacije, više od 16 miliona ljudi umire od kardiovaskularnih bolesti svake godine, a 7,2 miliona smrtnih ishoda u 2001. godini je bilo uzrokovano koronarnom srčanom bolesti. Do 2020. godine očekuje se prosečno 25 miliona smrti širom sveta godišnje, od čega će blizu polovina biti uzrokovana koronarnom srčanom bolesti².

Ekstenzivne kliničke i statističke studije su identifikovale nekoliko faktora koji povećavaju rizik za nastanak koronarne bolesti srca, kao i drugih kardiovaskularnih bolesti. Neki od ovih rizičnih faktora su nepromenljivi (doba, pol, genetska predispozicija), dok su drugi promenljivi i preventabilni (hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, diabetes mellitus, gojaznost, fizička neaktivnost, nezdrava prehrana), te se na njih može uticati i mogu se modifikovati. Na osnovu izveštaja Svetske zdravstvene organizacije, tri vodeća faktora rizika - elevirani holesterol, pušenje i visok krvni pritisak, ili kombi-

nacija ovih faktora, odgovorni su za više od 75% svih kardiovaskularnih smrti širom sveta².

Rizični faktori za nastanak koronarne bolesti srca

Prema rezultatima Framinghamske studije, vodeći faktori rizika uključuju pušenje cigareta, hipertenziju, visok nivo holesterola i različitih holesterolskih frakcija u krvi i dijabetes melitus. Pored ovih, faktori rizika su i gojaznost, nezdrava ishrana, fizička neaktivnost, genetska predispozicija, odnosno pozitivna porodična istorija prevmene koronarne srčane bolesti, hipertrigliceridemija, povećanje lipoproteina a, povećan homocistein u serumu i abnormalnosti koagulacijskih faktora³.

Doba i pol

Apsolutni rizik za nastanak koronarne srčane bolesti raste sa starošću i u muškaraca i u žena kao rezultat progresivne akumulacije ateroskleroze koronarnih krvnih sudova koja nastaje starenjem. Činjenica je da većina novonastalih bolesti koronarnih arterija nastaje nakon 65. godine i ovaj trend je posebno naglašen u žena. Prosečno 84% osoba koje umru od koronarne srčane bolesti imaju 65 ili više godina. Rizik za nastanak koronarne srčane bolesti nakon 40 godina života je 49% za muškarce i 32% za žene.

Poznato je da su muškarci u većem riziku od nastanka infarkta miokarda, koji se kod njih javlja u ranijem dobu; iako stopa smrtnosti žena od koronarne srčane bolesti raste nakon menopauze, ona nije tako visoka kao u muškaraca⁴. Rizik od koronarne srčane bolesti, koja je vodeći uzrok smrti i signifikantan uzrok morbiditeta u žena, raste posle 50. godine.

Preko 500.000 američkih žena umire zbog kardiovaskularnih bolesti svake godine, što je dvostruko više nego stopa smrtnosti od svih karcinoma zajedno. S druge strane, žene imaju veću verovatnoću umiranja u prvoj godini nakon infarkta miokarda u odnosu na muškarce. U Sjedinjenim Američkim Državama jedna od pet žena ima neki oblik koronarne srčane bolesti, a 38% žena koje imaju infarkt miokarda umiru u toku prve godine od njegovog nastanka u poređenju sa 25% muškaraca⁵.

Genetska predispozicija

Porodična istorija daje korisne informacije o individualnom rizičnom statusu svake osobe. Porodična istorija prevmene koronarne bolesti srca u srodnika prvog stepena srodstva pre 55. godine za muškarce (otac, brat), odnosno pre 65. godine za žene (majka, sestra), povećava rizik za nastanak koronarne i drugih kardiovaskularnih bolesti.

Podaci iz Framinghamske studije ukazuju da je pozitivna porodična istorija korelirajući faktor rizika koji je većinom posredovan nivoima krvnog pritiska i lipoproteinskim nivoima i da ne može biti ignorisana u kliničkoj evaluaciji pacijenta. Štaviše, ona zahteva evaluaciju i drugih članova porodice koji mogu nositi hereditarne rizične gene. Pozitivan nalaz porodične istorije u smislu koronarne bolesti srca, odražava dvostruki prilaz. To su genetska predpozicija za razvoj hi-

pertenzije, hiperlipidemije i dijabetes melitusa, s jedne strane, i uticaji životne sredine na način ishrane, nastanak stresa i stila života, s druge strane.

Hipertenzija

Visok krvni pritisak predstavlja signifikantan faktor rizika za nastanak koronarne srčane bolesti, cerebrovaskularnog oboljenja, razvoja kongestivne srčane insuficijencije, periferne vaskularne bolesti i renalne insuficijencije. Kardiovaskularni događaji su blisko povezani s povišenjem sistolnog i dijastolnog pritiska. Epidemiološke studije ponavljano demonstriraju da je kardiovaskularni morbiditet i mortalitet supstancijalno viši u hipertenzivnih pacijenata u poređenju s normotenzivnim, bez obzira na pol i doba. Apsolutni rizik za nastanak kardiovaskularnog oboljenja kod hipertenzivnih osoba varira zavisno od istorije prethodnih kardiovaskularnih događaja ili prisustvu drugih faktora rizika koji mogu uticati na apsolutni rizik više nego nivo krvnog pritiska sam po sebi.

Primarni cilj tretmana pacijenata s hipertenzijom je postizanje maksimalne redukcije u totalnom riziku od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, odnosno sniženja krvnog pritiska ispod nivoa od 140/90 mmHg, gde je rizik najniži. Odluka o započinjanju tretmana antihipertenzivnim lekovima zavisi ne samo od nivoa krvnog pritiska, već i od procene totalnog kardiovaskularnog rizika i prisustva ili odsustva oštećenja ciljnih organa. Farmakološki tretman bi trebalo da bude odmah uključen u osoba sa sistolnim krvnim pritiskom ≥ 180 mmHg i/ili dijastolnim ≥ 110 mmHg.

Odluka o izboru klase antihipertenzivnih lekova, koji pored efikasnog snižavanja krvnog pritiska imaju i povoljan sigurnosni profil i u mogućnosti su da redukuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, zavisi od pacijentovog zdravstvenog stanja i donosi se u saradnji s pacijentom. Pet klasa antihipertenzivnih lekova je preporučeno u tretmanu povišenog krvnog pritiska: diuretici, beta-blokatori, ACE inhibitori, blokatori Ca kanala i antagonisti angiotenzin II receptora, a vrlo često su u rutinskoj kliničkoj praksi neophodne kombinacije ovih lekova. S druge strane, izvestan broj pacijenata ima nekoliko bolesti koje zahtevaju određenu farmakološku terapiju, tako da polifarmacija može predstavljati vodeći problem u rutinskoj kliničkoj praksi i zahteva pažljivu kliničku procenu svakog pacijenta.

Skorašnja studija *van den Hoogen* o direktnoj, kontinuiranoj povezanosti između nivoa krvnog pritiska i rizika od smrti zbog koronarne srčane bolesti u različitim delovima sveta, sugerise da je veličina redukcije krvnog pritiska intervencijom verovatno određena veličinom redukcije rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti. Iako tretman sa jednim lekom dovodi do sniženja krvnog pritiska u proseku za 5-10%, terapija sa više od jednog leka može povećati postignutu redukciju krvnog pritiska najmanje za još pola od postignute vrednosti⁶.

Hiperlipidemija

Povezanost između nivoa holesterola i mortaliteta od koronarne bolesti srca prvi put je ustanovljena u Framinghamskoj studiji, gde je zaključeno da su nivoi holesterola u osoba mladih od 50 godina u direktnoj korelaciji s tridesetogodišnjim

preživljavanjem. Analizom rezultata tri velike kohortne studije, koje su ispitivale povezanost nivoa holesterola sa koronarnim, kardiovaskularnim i ukupnim mortalitetom u mladim muškarcima, zaključeno je da je povišen nivo totalnog holesterola u muškaraca 18-39 godina signifikantno povećavao dugotrajni rizik od koronarne bolesti srca i drugih kardiovaskularnih bolesti⁷.

Redukcija ukupnog holesterola za 1% smanjuje rizik od koronarne srčane bolesti za najmanje 2%. Iako je rizik za nastanak koronarne bolesti čvrsto uslovljen nivoom ukupnog holesterola, na bilo kojem nivou holesterola rizik varira od prisustva drugih faktora rizika. Drugim rečima, nema tačno određeno nivoa holesterola na kojem visok rizik nastaje, već je on progresivan s porastom vrednosti ukupnog holesterola i prisustvom drugih faktora rizika.

Positivan odnos između totalnog holesterola i kardiovaskularnog rizika proističe većinom iz aterogene LDL komponente. Budući da LDL-holesterol čini više od dve trećine ukupnog holesterola, koncentracija ukupnog holesterola se koristi kao merilo za LDL-holesterol koji je signifikantan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnog oboljenja.

Nezavisna povezanost između koronarne bolesti srca i hipertrigliceridemije je još uvek predmet razmatranja. Metaanalizom Hokansona i Austina, kojom su analizirani podaci iz 17 prospektivnih studija, pokazano je da je hipertrigliceridemija važan nezavisni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca i da je povećanje nivoa triglicerida za 1,0 mmol/l bilo udruženo s povećanjem incidenata koronarne srčane bolesti za 32% u muškaraca i 76% u žena⁸.

HDL-holesterol je označen kao nezavisni negativni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca. Za svakih 10 mg/dl porasta HDL-holesterola, rizik se smanjuje za 50%. Pacijenti s niskim nivoom totalnog holesterola koji imaju nizak HDL, još uvek su u povećanom riziku od nastanka koronarne bolesti. Framinghamska studija je pokazala da je odnos ukupnog holesterola prema HDL-holesterolu snažan prediktor rizika i da je poželjan odnos < 4,5⁹. Upozoravajući podaci iz razvijenih zemalja sveta sugerišu da nizak nivo HDL holesterola može biti najčešća lipidna abnormalnost opservirana u tim zemljama.

Pušenje

Pušenje deluje sinergistički sa drugim faktorima rizika povećavajući rizik za nastanak koronarnog morbiditeta i mortaliteta. Ono pogoršava i ubrzava razvoj aterosklerotskih lezija u zidu arterija dovodeći do njihovog suženja, postepenog slabljenja krvotoka, čineći ih čvršćim, manje elastičnim i podložnijim rupturama. Tačan mehanizam još uvek nije poznat, ali se misli da nikotin i ugljen-monoksid, koji proizvode hipoksiju endotela, utiču na ovaj proces. Pored toga, pušenje povećava reaktivnost trombocita, kao i koncentraciju fibrinogena u plazmi i hematokrita, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi a uzrokuje i promene u nivou lipida u krvi.

Povezanost pušenja s povećanim rizikom od koronarne bolesti srca je prvi put dokumentovana u posmatračkoj studiji *Mayo klinike*. Nakon toga, brojne epidemiološke studije su potvrdile čvrstu i konzistentnu vezu između pušenja i morbiditeta i mortaliteta od koronarne bolesti srca. Postoji čvrsta povezanost dužine pušenja i broja popušenih cigareta dnevno s rizi-

kom od nastanka koronarne srčane bolesti. Na bazi brojnih epidemioloških studija ustanovljeno je da je relativni rizik od fatalne i nefatalne koronarne bolesti srca povećan dva puta kod blagih i umerenih pušača, a u teških pušača može biti 6-15 puta veći.

U svojoj studiji o pušenjem uzrokovanom mortalitetu u britanskih doktora, *Doll* i sar. su pronašli da su britanski doktori muškog pola i starosti ispod 45 godina, koji su pušili 25 ili više cigareta dnevno, imali rizik od smrti zbog ishemijske bolesti srca 15 puta veći u odnosu na doktore koji nisu pušili. Relativni rizik od smrti u onih koji su pušili do 14 cigareta dnevno je bio 1,5, a za osobe koje su pušile 25 ili više cigareta dnevno bio je 2,3¹⁰. Pušenje je, takođe, glavni uzrok koronarne srčane bolesti među ženama i rizik je direktno uslovljen dužinom pušenja i brojem popušenih cigareta dnevno. *Nurses Health Study* je pokazala da se relativni rizik od fatalnog i nefatalnog koronarnog događaja kretao od 2,1 u žena blagih pušača do 5,4 u žena koje su pušile 25 ili više cigareta dnevno¹¹.

Dijabetes melitus

Dijabetes melitus tip 1 i 2 su udruženi sa ranijim i ekstenzivnijim razvojem aterosklerotičnih promjena, kao dela široko rasprostranjenih poremećaja koji oštećuju vaskularni endotel. Bolesti kardiovaskularnog sistema broje prosečno 50% do 70% od svih smrti u dijabetičara. Diabetes mellitus je posebno značajan rizični faktor za žene i signifikantno poništava protektivni efekat ženskih polnih hormona. Diabetes mellitus tip 2 povećava kardiovaskularni rizik 3 do 7 puta u žena, dok je u muškaraca dijabetičara kardiovaskularni rizik povećan 2 do 3 puta¹².

Pacijenti s dijabetesom često imaju prisutne i druge faktore rizika - učestalije kardijalne komplikacije, a mortalitet zbog koronarne bolesti srca je u njih veći nego u nedijabetičara. Kod dijabetesa melitusa tip 2 (prisutnog u skoro 90% pacijenata s dijabetesom) povećan rizik za nastanak koronarne bolesti srca, koji je veći za žene nego za muškarce, uočljiv je u vremenu postavljanja dijagnoze i nezavisan je od trajanja dijagnostikovanog dijabetesa melitusa.

Redukcija faktora rizika koji se mogu kontrolisati, kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i gojaznost, prioritet je za dijabetičare, budući da su ovi pacijenti u povećanom riziku za nastanak kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta¹³. Rezultati brojnih studija demonstriraju signifikantnu redukciju rekurentnih koronarnih događaja kontrolom drugih faktora rizika u pacijenata s dijabetes melitusom¹⁴.

Gojaznost

Gojaznost povećava rizik za nastanak koronarne srčane bolesti i moždanog udara, dovodeći do srčanog naprezanja, porasta krvnog pritiska i nivoa holesterola u krvi, a povećava i rizik za pojavu šećerne bolesti. Podaci iz Framinghamske studije sugerišu da je gojaznost pozitivno udružena s rizikom za nastanak koronarne srčane bolesti¹⁵. Smanjenje telesne težine je čvrsto preporučeno za gojazne pacijente i pacijente s prekomernom telesnom težinom, kao i za one s povećanom abdominalnom masnoćom, odnosno obimom struka > 102 cm za muškarce i > 88 cm za žene.

Fizička neaktivnost

Fizička neaktivnost je u pozitivnoj korelaciji s rizikom za nastanak koronarne srčane bolesti. Utvrđeno je da u neaktivnih osoba postoji manje kolateralnih krvnih sudova i da je slabija prokrvljenost miokarda, pa je stoga smanjena verovatnoća za preživljavanje u bolesnika koji su preležali infarkt miokarda. Epidemiološke studije koje su pokazale protektivne efekte fizičke aktivnosti za koronarnu srčanu bolest, pokazale su i da je niski nivo fizičke aktivnosti udružen sa značajnim povećanjem stope svih uzroka smrtnosti¹⁸.

Osobe s većim stepenom fizičke aktivnosti imaju manju verovatnoću nastanka koronarne bolesti srca nego oni koji imaju više sedentaran način života; osobe koje povećaju svoju fizičku aktivnost nezavisno od nivoa kojom počinju, smanjuju mogućnost za nastanak koronarne bolesti srca. Povećanje nivoa fizičke aktivnosti može takođe biti deo programa smanjenja telesne težine, regulacije nivoa krvnog pritiska, te poboljšanja lipidnog profila u smislu povećanja nivoa HDL-holesterola i sniženja nivoa triglicerida.

Ishrana

Ishrana bogata saturisanim mastima povećava rizik za nastanak koronarne srčane bolesti, kao i drugih kardiovaskularnih bolesti. S druge strane, rezultati kliničkih studija

sugeriraju da redukcija ili modifikacija količine masnoće unete hranom može uspešno redukovati rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja¹⁹. Ishrana siromašna saturisanim mastima i holesterolom je ključ modifikacije životnog stila i ima za cilj smanjenje koncentracije lipida i LDL-holesterola u krvi, kao i redukciju telesne težine. Odgovor na promenu načina ishrane je veoma varijabilan i genetski uslovljen, tako da je u nekih pacijenata postignuto značajno poboljšanje lipida, dok je u drugih odgovor minimalan.

Zaključak

Pacijenti sa utvrđenom dijagnozom koronarne srčane bolesti su u ozbiljnom riziku od narednih vaskularnih događaja (nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani ishemijski udari i vaskularna smrt), koji mogu biti redukovani efikasnom kliničkom i preventivnom zdravstvenom negom, odnosno kontrolom promenljivih kardiovaskularnih faktora rizika. Lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i timovi porodične medicine trebalo bi da povećaju napore za identifikaciju svih ljudi sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem i da im ponude sveobuhvatan savet i odgovarajući tretman radi redukcije kardiovaskularnog rizika. Ovo će zahtevati značajne promene u kliničkoj praksi i u sistemu primarne zdravstvene zaštite.

Mr sc. dr Olivera Batić-Mujanović
prof. dr Nurka Pranjić
mr sc. dr Azijada Beganlić

Health center Tuzla

Risk factors for development of coronary heart disease

Key words:

Coronary heart disease
Risk factors

Abstract

Coronary heart disease is one of the leading problems in modern medicine because of its high frequency, strong epidemic burden and high mortality. Extensive clinical and statistical studies identified some factors, which increase risk for coronary heart disease, as well as for other cardiovascular disease. Some of these risk factors are not modifiable (age, gender, genetic predisposition), while other risk factors are modifiable and preventable (hypertension, hyperlipidemia, smoking, diabetes mellitus, obesity, physical inactivity, unhealthy diet with high fat ingestion), so we can influence on it and modificate it. Patients with established diagnosis of coronary heart disease are in serious risk for substantial vascular events (non fatal myocardial infarction, non fatal stroke, and vascular death), which can be reduced by effective clinical and preventive health care. General practitioners and family medicine teams should be increase their efforts for identification of all patients with established cardiovascular disease and offer them an appropriate advice and comprehensive treatment to reduce their cardiovascular risk and decrease morbidity and mortality. This will require important changes in clinical practice and primary health care system.

Literatura:

1. Murray CJ, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study*. Lancet 1997;349:1498-1504.
2. Anonymous. World Health Organization. The World Health Report 2002: *Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva. 2002.
3. Grundy SM, Balady G, Criqui M, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. *Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham*. A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97: 1876-1887.
4. Anonymous, American Heart Organization. *Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas. 4-5. 2001.
5. Anonymous. American Heart Association. Womens Health. *Heart disease*. Risk factors for coronary heart disease. 2001.
6. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Naglekerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. *The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world*. N Engl J Med 2000; 1342: 1-8.
7. Stamler J, Davignus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and longevity*. JAMA 2000; 284: 311-318.
8. Hokanson JE, Austin MA. *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based studies*. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-219.
9. Blake GH, Triplett LC. *Management of Hypercholesterolemia*. Am Fam Phys 1995; 4: 1157-1166.
10. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland J. *Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors*. BMJ 1994; 309: 901-911.
11. Willet WC, Green A, Stampfer MJ. *Relative and absolute excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes*. N Engl J Med 1987; 317(21): 303-309.
12. Anonymous. American Heart Association. *Statistical Facts Sheet-Populations*. International Disease Statistics. Dallas. 2003.
13. Anonymous (2003) Third Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J 24:1601-1610.
14. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-1307.
15. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J III. *Hazards of obesity: the Framingham experience*. Acta Med Scand 1988;723:23-36.
16. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenberger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. *Changes in physical fitness and all cause mortality: A prospective study of healthy and unhealthy men*. JAMA 1995; 273:1093-1098.
17. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet heart Study*. Circulation 1999;99:779-785.