

Diyet ve Egzersizin Kalp-Damar Hastalıklarından Koruyucu Etkileri İle İlgili Kanıta Dayalı Bilgiler

CURRENT EVIDENCE ABOUT PROTECTIVE EFFECTS OF DIET AND EXERCISE AGAINST CORONARY HEART DISEASE

Serap Çifçili¹, Pemra Cöbek Ünalın²

Özet

Amaç: "Kalp-damar hastalıkları ve bunlardan korunma" günümüzde araştırmacıların en gözde konularından biridir. Çeşitli faktörlerin kalp-damar sağlığı üzerine etkilerini araştıran pek çok geniş çaplı, randomize kontrollü ve kohort çalışma sürdürülmektedir. Bu çalışmada, kalp-damar hastalığı risk faktörleri üzerine diyet ve egzersizin etkisi ile ilgili kanıta dayalı son bilgileri derlemeyi amaçladık.

Yöntem: Kardiyoloji, epidemiyoloji, beslenme ve genel tıp ile ilgili dergiler tarandı. Toplam 35 makale gözden geçirildi. Değişik diyet tipleri, vitamin, antioksidanlar ve egzersiz ile ilgili son kanıtlar derlendi.

Sonuçlar: Akdeniz diyeti ve Japon diyeti gibi dünyada en uzun yaşam beklentisine sahip toplumların diyetleri incelenmiştir. Balık tüketiminin kalp-damar hastalıklarına bağlı mortalitye azalttığı ortaya konmuştur. Antioksidanların gerek diyetle alım miktarının hesaplandığı, gerekse ağızdan verildiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak çalışmaların beta karoten, E vitamini ve C vitamini ile ilgili bulguları çelişkilidir. Folik asitin serum homosistein düzeyini düşürdüğü ve kalp-damar hastalığı riskini azalttığı gözlenmiştir.

Diyette doymuş yağ alımını azaltmak serum total kolesterol düzeyini yaklaşık % 12 oranında düşürmektedir.

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için gereken egzersiz yoğunluğu hakkında tartışmalar sürmektedir ancak halen önerilmekte olan şema; haftada en az 3 gün ve en az 30 dakika süren aerobik egzersizdir.

Anahtar sözcükler: Koroner arter hastalıklarından korunma, kalp koruma diyeti, fizik egzersiz, antioksidanlar

Summary

Objective: Coronary heart diseases and their prevention are some of the most favorite topics of recent years. Many randomised controlled trials and cohort studies are conducted to evaluate effects of different factors on cardiovascular health. In this study we aimed to review the current evidence about effect of diet and exercise on coronary heart disease.

Method: Cardiology, epidemiology, nutrition and general medicine journals searched thoroughly. A total of 35 papers were reviewed. We gathered the most recent evidence about effects of different diet types, antioxidants and physical exercise.

Results: Diets of populations with the longest life-expectancy; such as Mediterenanean diet and Japanese diet, were investigated in many aspects. Fish consumption decreases cardiovascular mortality. Different trials had been conducted about antioxidants by giving both dietary and as supplements. However results of the trials about beta-carotene, Vitamin E and Vitamin C are controversial. High blood concentrations of folic acid consumption decrease serum homocysteine levels and are associated with low incidence of coronary heart disease. Reduction of dietary saturated fat intake, decreases serum total cholesterol level by approximately 12%.

Physical inactivity is an independent risk factor for cardiovascular disease. Discussion about exercise intensity for cardiovascular protection is continuing. Yet, recommended exercise intensity is aerobic exercise at least 30 minutes, three times a week.

Key words: Coronary artery disease prevention, healthy heart diet, physical exercise, antioxidants

* Bu çalışma 27-30 Mart 2002 tarihinde V. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi, Aile Hekimliği Uzmanı

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı, Yard. Doç. Dr.

"Kalp-damar hastalıklarından korunma", üzerinde pek çok hipotez geliştirilen ve çok sayıda araştırma yapılan bir konudur. Konu ile ilgili geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar ve kohortlar planlanmış, çeşitli faktörlerin etkinliği gözden geçirilmiştir. Bu yazıda, kardiyovasküler risk faktörleri üzerine diyet ve egzersizin etkisi ile ilgili son kanıtları gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Circulation, European Heart Journal, American Journal of Clinical Nutrition, dergilerinde son 3 yılda yayınlanan tüm makaleler tarandı. Ayrıca, British Medical Journal, New England Journal of Medicine, American Journal of Epidemiology, American Family Physician, Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine dergilerinde yayınlanan koroner kalp hastalığından korunma ile ilgili makaleler gözden geçirildi. Değişik diyet tipleri, vitamin, antioksidanlar ve fizik egzersizin kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini inceleyen son bilgiler derlendi. Araştırmaların tipi dikkate alınarak oluşturulan "kanıt düzeyi skalası" kullanıldı (Institute for Clinical Integration-ICSI, Tablo 1). Kaynağın derecesi kaynak numarasının yanında parantez içinde belirtildi.

Tablo 1
Kanıt düzeyi skalası (ICSI)

Kanıt düzeyi A	Hakemli bir dergide yayınlanmış randomize kontrollü çalışma
Kanıt düzeyi B	Tarihi kontrolleri ya da randomize edilmemiş kontrolleri kullanan çalışma Prospektif kohort Vaka-kontrol Meta-analiz
Kanıt düzeyi C	Kontrollü olmayan vaka serileri Derlemeler Uzman görüşü

Sonuçlar

Diyet

Ateroskleroz ve tromboz tıkaçıcı damar lezyonlarıdır. Her ikisi de diyetle lipid tüketimi ile ilişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme ile koroner kalp hastalığına bağlı mortalite ve morbiditenin ilişkisi tanımlanmıştır. Diyet ile alınan yağ miktarını sınırladığınız koroner kalp hastalıklarından kaynaklanan ölümleri azalttığı gözlenmiştir (kanıt düzeyi C).¹

Yağ asitleri-balık

Japonlar ve Eskimolarla yapılan eski çalışmalarda omega-3 yağ asitlerinden zengin balık tüketiminin koroner kalp hastalığı (KKH) kaynaklı ölüm oranında azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha sonra bu özellik üzerine pek çok araştırma yapılmış, fakat balık tüketimi fazla olan Finlandiya'da yapılmış olan çalışmada olduğu gibi bazılarında olumlu bir koruyucu etki gözlenmiştir (kanıt düzeyi B).² Bu bulgu doğrultusunda yüksek oranda balık tüketiminin aynı zamanda doymuş yağdan zengin beslenen toplumlarda koruyucu bir etkisinin olmadığı düşünülmüştür.²

Ani kardiyak ölüm riski ile balık tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planlanmış bir prospektif kohortun (20551 olgu) sonuçlarına göre, haftada en az bir kez balık tüketimi erkeklerde ani kardiyak ölüm riskini azaltmaktadır (kanıt düzeyi B).⁴

PUFA (polyunsaturated fatty acids-çoklu doymamış yağ asitleri)

Çoklu doymamış yağ asitleri n-6 ve n-3 çoklu doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılabilir.

Topluma dayalı bir olgu-kontrol çalışmasında primer kardiyak arrest geçirmiş ve daha önce tanısı konmuş kardiyak hastalığı olmayan olgularla sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, her iki grubun da diyet ile n-3 PUFA alımı ve kırmızı hücre membranlarındaki n-3 PUFA miktarı hesaplanmıştır. Sonuç olarak yüksek n-3 PUFA alımının ani kardiyak ölümden koruduğu bildirilmiştir⁴ (kanıt düzeyi B). Ancak n-3 PUFA tüketimi ile ani kardiyak ölüm arasındaki ilişkinin daha çok araştırılmasına gereksinim vardır. Bu etkinin n-3 yağ asitleri ile yapılan hayvan deneylerinde saptanan anti-aritmik etki ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (kanıt düzeyi C).⁵

Soya yağı ve kanola yağı ile pek çok meyve ve sebze bol bulunan ve n-3 PUFA'ların prototipi sayılabilecek linoleik asitin, kalp hastalıklardan koruyucu etkisi prospektif çalışmalarda saptanmıştır (kanıt düzeyi B,B).^{6,7} Ancak 64-84 yaşları arasındaki 667 olgunun izlendiği bir kohortta linoleik asit ile koroner kalp hastalığı riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (kanıt düzeyi B).⁸ Öte yandan 76283 kadının izlendiği bir başka kohortta linoleik asit alımının ölümcül iskemik kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (kanıt düzeyi B).⁹

Soya izoflavonlarının da serum lipid konsantrasyonu üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır (kanıt düzeyi A).¹⁰

Halen kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için gerekli olan optimal diyet konusu tartışmalıdır. Doymuş yağ asitinden fakir, doymamış yağ asitinden zengin diyet

mi (Akdeniz diyeti; bol balık, bol meyve sebze), yoksa doymuş yağ asitinden fakir, kompleks karbonhidrattan zengin diet mi (Japon diyeti; bol balık, bol kompleks karbonhidrat)? Her iki diyetin de dünyada beklenen en uzun yaşam süresine sahip topluluklarda yaygın olduğu bilinmektedir.¹

Ancak karbonhidrattan zengin diyetin postprandiyal lipemiye neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır¹¹ (kanıt düzeyi B). Postprandiyal hipertriasilgiseroleminin aterosklerozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle karbonhidrattan zengin diyet ile trigliserid konsantrasyonu arasındaki ilişkinin netleşmesi önemlidir.

Diyette doymuş yağ asitini azaltmak total kolesterol düzeyini yaklaşık % 12 civarında azaltır. Ancak diyetin KKH üzerindeki tek etkisi yalnızca lipoproteinler üzerindeki etkisi ile sınırlı değildir. Yağ asitlerinin homeostatik faktörleri de etkilediği gösterilmiştir. Örneğin, Akdeniz diyetinde bol miktarda tüketilen zeytinyağı ile çiçek yağının antitrombotik etkilerini karşılaştıran randomize bir çalışmada, zeytinyağı grubunda aktif Faktör VII düzeyleri daha düşük saptanmıştır (kanıt düzeyi A).¹²

Liften zengin diyet

Lifli besinler kabaca ikiye ayrılabilir. Suda çözünebilir ve suda çözünemeyen lifli besinler. Araştırmalarda suda çözünebilir liften zengin (kepekli yulaf ve buğday, sebze-meyve) beslenmenin total ve LDL-kolesterolü düşürdüğü saptanmıştır (kanıt düzeyi B, A).^{13,14} "The Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study" (ATBC) çalışmasında da orta yaşlı erkeklerde liften zengin beslenmenin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (kanıt düzeyi A).¹⁴ Bu ilişki koroner arter hastalığına bağlı ölümler için majör koroner olaylardan daha güçlüdür.

Kahve

Yüksek serum homosistein konsantrasyonları iskemik kalp hastalığı ve diğer vasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Kahve içiminin serum homosistein düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (kanıt düzeyi A).¹⁵ Ancak bir kohortta kahve ve çay tüketiminin iskemik kalp hastalığı açısından etkileri incelenmiş; kafeinli kahve içimi ile miyokard enfarktüsü riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (kanıt düzeyi C).¹⁶ Öte yandan aynı çalışmada çay içen olguların miyokard enfarktüsü riskinin diğer olgulara göre hafifçe düşük olduğu saptanmıştır. Filtre edilmemiş kahvenin filtre kahveye oranla homosistein düzeyini daha çok arttırdığı da öne sürülmüştür. Bu savı inceleyen kontrollü prospektif bir müdahale çalışmasında bol filtre kahve tüketen gönüllülerden olgu ve kontrol grupları seçilmiş, olgu grubu 6 hafta boyunca hiç filtre

kahve kullanmamış ve kan homosistein düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulgulanmıştır (kanıt düzeyi A).¹⁷

Şarap-alkol

Günde ortalama 1-2 kadeh alkol tüketiminin HDL-kolesterol düzeyini yükselttiği bilinmektedir. Daha yüksek miktarda alkol tüketimi tüm nedenlerden ölüm riskini arttırmaktadır. Bu konuda tartışmalar şarabın diğer içki türlerine oranla kardiyovasküler hastalıktan koruma konusunda daha etkin olup olmadığına odaklanmıştır. Bazı çalışmalar bu görüşü doğrulasa da başka bir çok çalışmada şarap içenlerin genellikle daha az şişman kişiler olduğu, egzersiz yapma oranının daha fazla olduğu, ayrıca şarabın genellikle yemekle ancak 1-2 kadeh içildiği gibi karıştırıcı faktörlerden dolayı şarap içenlerde koroner kalp hastalığı riskinin daha düşük olduğu öne sürülmüştür. Diğer içkilerle şarap arasında koruyuculuk bakımından bir fark saptanmamıştır (kanıt düzeyi C).¹⁸

Meyve-sebze, anti-oksidanlar

Günlük diyetteki meyve ve sebze miktarındaki artışın, koroner kalp hastalığı riskini azalttığı pek çok kohort çalışmasında bulgulanmıştır (kanıt düzeyi B, A).^{6,19} Meyve ve sebzelerin anti-oksidanlardan zengin olduğu ve bu koruyucu etkinin bir kısmının anti-oksidanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (kanıt düzeyi B).⁶

- Beta-karotene ait bulgular tartışmalıdır. Bir çok prospektif kohort çalışmasında diyetle birlikte artan miktarlarda alındığında hafif bir koruyucu etkisi gözlenmiştir (kanıt düzeyi C,C).^{20,21} Ancak geniş olgu sayısının kapsandığı deneysel (beta-karotenin preparat olarak verildiği) bazı çalışmalarda belirgin bir fayda gösterilememiştir (kanıt düzeyi B, C).^{23,24} ATBC çalışmasında beta-karoten grubunun tüm nedenlerden ölüm oranı diğer gruplara oranla hafifçe daha fazladır.²⁴
- E vitamini alımı ile KKH arasındaki ilişkiyi araştıran hem diyetle E vitamini alımı hem de E vitamini preparatları ile yapılmış kohort çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (kanıt düzeyi B,C).^{22,23} 87000 kadının izlendiği "Nurses Health Study" sonuçlarına göre yüksek dozda E vitamininin, alanlarda koruyucu bir etkisinin olduğu, ATBC'de ise E vitamininin mortaliteyi azaltmadığı gözlenmiştir (kanıt düzeyi C).²³
- Vitamin C ile yapılmış prospektif çalışmaların bazılarında koruyucu etki saptanmıştır, diğer bir çok çalışmada belirgin bir etki gözlenmemiştir (kanıt düzeyi B,C).^{22,23}

- Folik asit-siyanokoblamın plazma homosistein düzeylerini düşürmek amacı ile tahıl katkısı olarak verildiğinde homosistein düzeylerini düşürdüğü gibi maliyet-etkin olduğu da bildirilmektedir (kanıt düzeyi B).²⁴ Folik asit katkılı kahvaltılıklar ve ağızdan folik asit kullanımının homosistein düzeylerini etkili biçimde düşürdüğü gözlenmiştir (kanıt düzeyi A).²⁵ 2435 olgunun katıldığı bir kohort çalışmasında yüksek doz folat alımının plazma homosistein konsantrasyonunu düşürdüğü ve bu ilişkinin günde 2 kadehten daha az alkol tüketen erkeklerde ve sigara içen erkeklerde daha güçlü olduğu gösterilmiştir (kanıt düzeyi B).²⁶
- Flavonoidlerin (riboflavin gibi) koroner kalp hastalıklarına karşı kuvvetli bir koruyucu etkisinin olmadığı 34789 erkek sağlık çalışmasının izlendiği bir kohortta gözlenmiştir (kanıt düzeyi B).²⁷

Koroner arter hastalığı riskini azaltmayı amaçlayan topluma yönelik bir müdahale çalışmasında koroner kalp hastalığından koruyucu diyet önerilmiş ve çalışma sonunda plazma kolesterol konsantrasyonunun düştüğü, plazma antioksidan konsantrasyonlarının özellikle kadınlarda yükseldiği, plazma homosistein konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir (kanıt düzeyi B).²⁸

Fizik Egzersiz

Fiziksel aktivitenin KKH riskini azalttığı iyi bilinmektedir (kanıt düzeyi B).²⁹ Bu etkinin doğrudan ya da dolaylı fizyolojik mekanizmalar aracılığıyla (örneğin tansiyonu düşürmek, HDL-kolesterol düzeylerini yükseltmek gibi) olması olasıdır.

Egzersiz yoğunluğundaki artış, KKH'dan korunma oranını da arttırmaktadır (kanıt düzeyi B).³⁰ Örneğin koşulan mesafe ile lipid profilindeki değişim arasında doğru bir orantı vardır. HDL-kolesterol artarken, LDL-kolesterol ve trigliseridler azalmaktadır (B).³¹ Fizik egzersiz yaşlılarda da KKH'dan koruyucudur (kanıt düzeyi B).³²

Fiziksel form düzeyi düşük kişilerin KKH kaynaklı ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulgulanmıştır (kanıt düzeyi B).³³ LDL-kolesterol düzeyini düşürmek için verilen diyetle birlikte HDL-kolesterol düzeyleri de düşebilir. "Yalnızca diyet" ile "fizik egzersiz ve diyet" gruplarının karşılaştırıldığı bir müdahale çalışmasında yalnızca diyet yapan grubun LDL-kolesterol düzeyinin anlamlı şekilde düşmediği ancak hem diyet hem egzersiz yapan grupta LDL-kolesterol düzeyi düşerken HDL-kolesterol düzeyinin sabit kaldığı gözlenmiştir (kanıt düzeyi A).³⁴

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmak için gereken egzersiz yoğunluğu hakkında tartışmalar sürmektedir. Halen önerilmekte olan şema; haftada en az 3 gün

tercihen her gün ve en az 30 dakika süreyle aerobik egzersizdir (kanıt düzeyi C).³⁵

Sonuç

Kalp-damar hastalıklarından korunma ancak hem toplumsal önlemlerin hem de bireysel önlemlerin alınması ile olasıdır. Yukarıda derlenen bilgilerin ışığında sağlıklı bireylere ya da risk altında olan kişilere birincil korunmaya yönelik aşağıdaki öneriler sunulabilir.

Önerilenler

- Haftada en az iki kez balık tüketimi
- Her öğünde mutlaka sebze-meyve tüketimi
- Liftten zengin beslenme
Yulaflı, kepekli ekmekek, tam buğday ekmeği, kepekli makarna
- Kuru baklagil yemekleri
- Kanola yağı, zeytinyağı, bitkisel sıvı yağ tercih edilmesi
- Yağı alınmış ya da azaltılmış süt ürünleri tercih edilmesi
- Günde en fazla bir-iki kadeh alkol
- Haftada en az üç kez tercihen haftanın her günü en az 30 dakika süreyle aerobik egzersiz
Hızlı yürüyüş, bisiklet, koşu, yüzme, vb.

Kaçınılması gerekenler

- Doymuş yağ asitlerinden zengin yiyecekler
Tereyağ, kırmızı et, deniz ürünleri, fındık hariç kuruyemiş, işlenmiş etler, tavuk ve kanatlıların derisi, tam yağlı süt, süt ürünleri, çikolata ya da tereyağlı tatlılar.
- Kahve
- Günde 1-2 kadehten daha fazla alkol
Hakkında yeterli kanıt bulunmayanlar
- Beta-karoten, E vitamini, C vitamini, flavonoidlerin (riboflavin) ağızdan ilaç olarak önerilmesi
- Folik asit riskli (özellikle serum homosistein düzeyi yüksek) kişilere ağızdan ilaç olarak önerilebilir, öte yandan yiyeceklere katkı maddesi olarak katılması ulusal strateji olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. **Barringer TD.** Dietary fats in the prevention of coronary heart disease: the need for more clinical trials. *European Heart Journal Supplements* 2001; 3(Suppl D): D79-D84.
2. **Nordoy A.** Fish consumption and cardiovascular diseases. *European Heart Journal Supplements* 2001; 3(Suppl D): D4-D7.
3. **Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ ve ark.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-8.

4. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I *ve ark.* Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of primary cardiac arrest. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 208S-12S.
5. Maggioni AP, Tavazzi L, Marchioli R, Tognoni G, Avanzi F, Roncaglioli MC. Perspectives on n-3 PUFAs: Primary prevention, antiarrhythmic effects, congestive heart failure. *European Heart Journal Supplements* 2001; 3(Suppl D): D106-D109.
6. Kromhout D. 'Protective Nutrients' and up-to-date dietary recommendations. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3(Suppl D): D33-D36.
7. Djoussé L, Pankow JS, Eckfeld JH *ve ark.* Relation between dietary linoleic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 612-9.
8. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, Kok FJ, Kromhout D. α -Linoleic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 457-63.
9. Hu FB, Stamofor MJ, Manson JE *ve ark.* Dietary intake of α -linoleic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 890-7.
10. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 225-31.
11. Van Wijk JPH, Cabezas MC, Halkes JMC, Erkelens WD. Effects of different nutrient intakes on day time triacylglycerolamia in healthy, normolipemic, free-living men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 171-8.
12. Larsen LF, Jespersen J, Marckmann P. Are olive oil diets antithrombotic? Diets enriched with olive, rapeseed or sunflower oil affect postprandial factor VII differently. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 976-82.
13. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
14. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. *Circulation* 1996; 94(11): 2720-7.
15. Urgert R, Van Vliet T, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1107-10.
16. Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1999; 149(2): 162-7.
17. Christensen B, Mosdol A, Retterstol L, Landaas S, Thelle DS. Abstinence from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol-a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 302-7.
18. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. Wine and your heart. *Circulation* 2001; 103: 472-5.
19. Liu S, Manson JE, Lee I-M, Cole RS *ve ark.* Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 922-8.
20. Havrnek EP. Primary Prevention of CHD: Nine ways to reduce risk. *AAFP* 1999; 59(6): 1455-63.
21. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, H den Breeijen J, Boeing H, Hofman A, Grobbee D, Witteman JCM. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 261-6.
22. Egger M, Schneider M, Smith GD. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316: 140-4.
23. Prabhat J, Flather M, Lonn E. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-72.
24. Tice JA, Ross E, Coxson PG *ve ark.* Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2001; 286(8): 936-43.
25. Riddell LJ, Chisholm A, Williams S, Mann IJ. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1448-54.
26. Bree de A, Verschuren M, Blom JH, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 years. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1027-33.
27. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary artery disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996; 125: 384-9.
28. Rowley KG, Su Q, Cincotta M *ve ark.* Improvements in circulating cholesterol, antioxidants and homocysteine after dietary intervention in an Australian Aboriginal community. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 422-8.
29. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132(4): 612-28.
30. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in College Alumni. *Am J Epidemiol* 1978; 108(3): 161-175.
31. Williams PT. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. *Arch Intern Med* 1997; 157: 191-8.
32. Hakim AA, Curb DJ, Petrovich H *ve ark.* Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu heart program. *Circulation* 1999; 100: 9-13.
33. Blair SN, Kohl III HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. *JAMA* 1995; 273(14): 1093-8.
34. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and post-menopausal women with low levels of HDL-cholesterol and high levels of LDL-cholesterol. *NEJM* 1998; 339(1): 12-20.
35. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C *ve ark.* Physical Activity and Public Health. A Recommendation from Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273(5): 402-7.

Geliş tarihi: 04.05.2002

Kabul tarihi: 09.10.2002

İletişim adresi:

Dr. Serap Çiçili

Aydın Sokak No: 7/8

Altunizade-Üsküdar 81020 İSTANBUL

Tel: (0216) 325 94 16

GSM: (0542) 232 46 52

e-posta: serapc@veezy.com