

ریسک فاکتورهای بیماری عروق کرونر در خانم‌های بایماری ثابت شده عروق کرونر

دکتر رضوانیه صالحی^۱، دکتر اکرم متموله^۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: بیماری عروق کرونر عامل ۳۰٪ مرگ و میر زنان می‌باشد گرچه پیشرفت‌های درمانی و تشخیصی در مردان موجب کاهش مرگ و میر شده است اما متأسفانه در زنان این‌گونه روش‌های تداخلی، بهبودی کمتری داشته است به‌نظر می‌رسد اختلافات آناتومیک یا ریسک فاکتورهای کرونری مسئول این پدیده باشد. هدف این مطالعه بررسی ریسک فاکتورهای کرونری در زنان با بیماری ثابت شده کرونری می‌باشد.

مواد و روش: این مطالعه به‌صورت آینده‌نگر در ۲۵۰ زن که با تشخیص اولیه انفارکتوس حاد میوکارد یا آنژین ناپایدار در طی سال‌های ۱۳۷۹-۱۳۸۰ بستری بودند انجام گرفت. انتخاب بیماران به‌طور تصادفی و با مصاحبه حضوری با ثبت فاکتورهای خطر و قد و وزن بیماران و اندازه‌گیری پروفیل چربی‌های خون و نتایج آنژیوگرافی کرونر بود. یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و از t-test استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۵۰ زن مبتلا به بیماری عروق کرونر به‌طور تصادفی انتخاب شدند و اهمیت عوامل مختلف خطر را در ۱۱۴ بیمار با آنژیوگرافی غیرطبیعی و نیز در کل بیماران مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص اولیه شامل ۱۱/۵ درصد انفارکتوس میوکارد و ۸۸/۵٪ آنژین ناپایدار بود. تمام بیماران دارای عامل خطر بودند. دیابت در ۳۸/۵٪، هیپرتانسیون در ۷۸٪، سیگار در ۲۷٪، کلسترول بالای ۱۵۰ میلی‌گرم در ۹۸٪، مصرف قرص ضد حاملگی خوراکی در ۵۷٪، سابقه فامیلی در ۲۸٪ و فعالیت فیزیکی محدود در ۲/۶٪ بیماران مشاهده شد. ۵۹/۶٪ بیماران ایندکس توده بدنی مساوی با بیش از ۲۷ کیلوگرم به‌ازا مترمربع بدن داشتند. ۶۶/۷ درصد بیماران یائسه بودند و سابقه هیستریکتومی زودرس در ۹/۶٪ بیماران وجود داشت.

بحث و نتیجه‌گیری: در این بررسی شایع‌ترین تظاهر بیماری عروق کرونر به‌صورت آنژین ناپایدار بود. اکثر بیماران ۳ یا چند ریسک فاکتور برای بیماری عروق کرونر داشتند. از بین فاکتورهای خطر شناخته شده در زنان دیس لیپیدمی، منوپوز زودرس، هیپرتانسیون، داروهای ضدبارداری خوراکی و دیابت و سیگار به ترتیب بیشترین مقادیر را به‌خود اختصاص دادند.

کلواژگان: بیماری عروق کرونر، آنژین ناپایدار - انفارکتوس

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره اول، ص ۲۵-۱۹، بهار ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: تبریز - خیابان دانشگاه، جنب بیمارستان امام(ره)، مرکز آموزشی و درمانی و تحقیقاتی قلب و عروق شهید مدنی تبریز، دکتر رضوانیه صالحی

۱- استادیار گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- متخصص بیماریهای قلب

مقدمه

افزایش شانس سنگ‌های صفراوی، ترومبوس وریدی، خونریزی واژینال و تغییرات در میزان تری گلیسرید می‌باشد (۱۲). هنوز در مورد مؤثر بودن هورمون درمانی برای پیشگیری از بیماری عروق کرونر اختلاف نظر وجود دارد. هدف این مطالعه ارزیابی مجدد ریسک فاکتورهای کرونری در زنان با بیماری ثابت شده عروق کرونر در جامعه‌مان می‌باشد.

مواد و روش

این مطالعه به صورت آینده‌نگر روی ۲۵۰ بیمار زن که با تشخیص اولیه انفارکتوس میوکارد یا آنژین ناپایدار در طی سال‌های ۸۰ - ۱۳۷۹ در بخش قلب و یا CCU بیمارستان شهید مدنی تبریز بستری شده بودند انجام گرفت. بیماران به صورت کاملاً تصادفی انتخاب شده و ضمن مصاحبه با بیمار، قد و وزن اندازه‌گیری و پروفیل چربی درخواست گردید و اطلاعات به‌دست آمده وارد پرسشنامه شد. نتایج آنژیوگرافی‌های انجام شده در طی این مدت نیز به پرسشنامه اضافه گردید. سپس عوامل خطر مختلف در بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی، با استفاده از نرم افزارهای SPSS و EP16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و از t تست نیز استفاده شد.

نتایج

از ۲۵۰ بیمار مورد بررسی با تشخیص اولیه آنژین ناپایدار یا انفارکتوس میوکارد، ۱۲۴ بیمار تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند که در ۱۱۴ بیمار آنژیوگرافی غیرطبیعی وجود داشت. ۱۱/۵ درصد افراد با درگیری عروق کرونر تشخیص اولیه انفارکتوس میوکارد و ۸۸/۵ درصد آنژین ناپایدار بود. ۱/۷ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی به علت عوارض انفارکتوس میوکارد فوت کردند.

به‌رغم پیشرفت قابل ملاحظه در درمان بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری عروق کرونر یک سوم موارد مرگ و میر زنان را تشکیل می‌دهد (۱). احتمالاً مهمترین فاکتورهای خطر بیماری عروق کرونر در خانم‌ها این عقیده اشتباه است که بیماری عروق کرونر، در خانم‌ها دیده نمی‌شود یا کم اهمیت‌تر از مردان است. امروزه هر چند این تفکر اشتباه رو به اصلاح می‌باشد ولی تمام مراحل تشخیص و درمان را متأثر می‌سازد (۲). فاکتورهای خطر شناخته شده برای بیماری عروق کرونر در مردان مثل سن بالا - سابقه فامیلی - سیگار کشیدن و دیس لیپیدمی و دیابت، با افزایش خطر بیماری عروق کرونر در زنان نیز همراه هستند ولی اهمیت نسبی آنها متفاوت به نظر می‌رسد (۳، ۴). وضعیت هورمونی در زنان، پیشگویی کننده قوی برای بیماری عروق کرونر می‌باشد. این اختلافات سبب شده است که الگوریتم بررسی بیماری عروق کرونر در زنان و مردان متفاوت می‌باشد (۵، ۶، ۱). بنابراین روند درمانی بیماری عروق کرونر در زنان اندکی متفاوت است. براین اساس پیشنهادهای انجمن قلب امریکا و انجمن کالج امریکا پیشگیری اولیه و ثانویه در زنان متفاوت می‌باشد (۵). منوپوز ثانوی به جراحی بدون جایگزینی هورمون درمانی، بیشتر از منوپوز طبیعی برای ایجاد بیماری عروق کرونر فاکتور خطر ساز محسوب می‌شود (منوپوز ایجاد تغییرات عمده‌ای در پروفیل چربی می‌کند) که در افزایش خطر بیماری عروق کرونر مؤثر می‌باشد. مثلاً با افزایش LDL و کاهش HDL همراه است. مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که استفاده از استروژن بعد از منوپوز سبب کاهش خطر بیماری عروق کرونر تا ۵۰٪ می‌شود (۷، ۹، ۱۰). اما مطالعات نشان می‌دهد که جهت جایگزینی هورمون باید زنان سالم و توانمند غیرسیگاری و افرادی که فعالیت مرتب دارند انتخاب شوند (۱۱). ولی در کل خود هورمون درمانی دارای عوارضی نظیر

۴۹/۶ درصد تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته بودند که ۱۲ درصد CAD خفیف، ۲۰/۱۶ درصد گرفتاری در یک رگ، ۲۳/۴ درصد گرفتاری دو رگ و ۳۶/۳ درصد درگیری سه رگ وجود داشت. ۸ درصد آنژیوگرافی طبیعی مشاهده شد. ارتباطی بین BMI و تعداد رگ درگیر در آنژیوگرافی به دست نیامد. ۸۹/۶ درصد بیماران دارای سه ریسک فاکتور و یا بیشتر بوده‌اند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: رابطه درگیری عروق با BMI

| کل | 3VD | 2VD | IVD | CAD خفیف | طبیعی | آنژیوگرافی BMI kg/m ² |
|-----|-----|-----|-----|-------------|-------|-------------------------------------|
| ۱ | - | - | ۱ | - | - | < ۱۸/۵ |
| ۱۹ | ۱۱ | ۳ | ۲ | ۲ | ۱ | ۱۸/۵-۲۴/۹ |
| ۶۴ | ۲۱ | ۱۸ | ۱۲ | ۱۰ | ۳ | ۲۵-۳۰ |
| ۲۹ | ۱۱ | ۵ | ۷ | ۲ | ۴ | ۳۰-۳۵ |
| ۷ | - | ۳ | ۱ | ۱ | ۲ | ۳۵-۴۰ |
| ۳ | ۱ | - | ۲ | - | - | > ۴۰ |
| ۱ | ۱ | - | - | - | - | غیر قابل توزین |
| ۱۲۴ | ۴۵ | ۲۹ | ۲۵ | ۱۲ | ۱۰ | کل |

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که شایع‌ترین تظاهر بیماری عروق کرونر در زنان، آنژین (۸۸/۵٪) می‌باشد و چون تشخیص بیماری عروق کرونر اکثراً با توجه به تاریخچه بیماری است باید ابتدا توجه جدی به سابقه بیمار و وجود یا فقدان فاکتورهای خطر برای بیماری عروق کرونر و سن بیمار کرد. طبق مطالعه فرامینگهام، اولین نظاره بیمار علامت‌دار عروق کرونر در خانم‌ها، آنژین در آقایان انفارکتوس می‌باشد (۱۳). پس نتیجه

از نظر سنی در افراد با درگیری عروق کرونر ۶/۱ درصد در گروه سنی ۳۵-۴۴ سال، ۲۴/۵ درصد در گروه سنی ۴۵-۵۴ سال، ۳۶/۵ درصد در گروه سنی ۵۵-۶۴ سال و ۲۸ درصد در گروه سنی ۶۵-۷۴ سال و ۴/۴ درصد بالاتر از ۷۵ سال داشتند. پس بیشترین گرفتاری در گروه سنی ۶۵-۷۴ سال بود. در بین بیماران مطالعه شده با عروق کرونر غیرطبیعی، ۵۴/۴ درصد بیسواد و ۹۷/۳ درصد خانه‌دار بودند. سابقه بیماری عروق کرونر در ۹۸/۲ بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی و سابقه انفارکتوس در ۱۵/۸ درصد وجود داشت. سابقه عروق زایی مجدد در ۹/۶ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی (PTCA) در ۴/۴ درصد و CABG در ۵/۲ درصد مثبت بود. متوسط سن شروع قاعدگی ۱۶ سال و سن اولین شیردهی ۱۸ سال و سن منوپوز ۵۱/۴ سال بود. ۳۸/۵ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی دیابت نوع دو و ۷۸ درصد سابقه هیپرتانسیون داشتند. متوسط BMI افراد دیابتی با آنژیوگرافی غیرطبیعی 28.4 Kg/m^2 در افراد غیردیابتی 28.2 Kg/m^2 محاسبه شد. ۸/۷ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی سیگاری فعال و ۱۸/۴ درصد آنها در معرض دود سیگار بودند. در ۹۸/۲ درصد بیماران با بیماری انسدادی عروق کرونر سطح کلسترول تام سرم بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۴۴/۷ درصد سطح تری‌گلیسرید مساوی یا بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند. LDL بالای ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۹۴/۶ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی و HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۴۷/۷ درصد بیماران وجود داشت. ۵۹/۶ درصد بیماران با آنژیوگرافی غیرطبیعی BMI مساوی یا بیش از 27 Kg/m^2 محاسبه شد. هیچ ارتباطی بین BMI و سطح کلسترول و تری‌گلیسرید و LDL سرم به دست نیامد. سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی در ۵۷ درصد و سابقه فامیلی مثبت برای بیماری عروق کرونر در ۲۸ درصد بیماران دیده شد. از ۵۰ بیمار مورد بررسی

گفته می‌شود که بالا بودن کلسترول تام و LDL، رابطه ضعیفی با بیماری عروق کرونر مخصوصاً در سن بالای ۶۵ سال دارد (۲۱، ۲۰). اما رابطه HDL با بیماری عروق کرونر معکوس و قوی می‌باشد (۲۳، ۲۰) ولی با این حال چون در موارد بالا بودن LDL بیشتر تمایل به افزایش LDL با دانسیته متراکم (B) می‌باشد هدف درمانی عمدتاً کاهش نوع B و افزایش نوع LDLA با ترکیبات نیاسین و فیبرات است (۲۲). در مطالعه اخیر ۹۸/۲٪ بیماران کلسترول بالای ۱۵۰ mg/dl و LDL بالای ۱۰۰ در ۹۴/۶٪ بیماران وجود داشت. این یافته‌ها با نتایج تحقیقات قبلی همخوانی نداشت زیرا به نظر می‌رسد با توجه به مقادیر فوق بین LDL بالا و بیماری عروق کرونر در زنان نیز رابطه وجود دارد. از طرف دیگر میزان HDL در ۴۷/۴٪ بیماران کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در لیتر بود که تاکید بر اثرات محافظتی HDL در برابر بیماری عروق کرونر در زنان دارد فقط ۶٪ بیماران HDL بیش از ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند. سطح تری‌گلیسرید در این بررسی نسبت معکوسی با میزان بروز بیماری عروق کرونر داشت. ۴۴/۷٪ بیماران تری‌گلیسرید بالای ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۶۴/۹٪ بیماران سطح تری‌گلیسرید مساوی با بالای ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود این مقادیر می‌تواند نشانگر این واقعیت باشد که افزایش شدید تری‌گلیسرید به علت افزایش شیلومیکرون و اشکال بزرگ VLDL آتروژن نیست و در غلظت‌های پایین‌تر که VLDL کوچکتر IDL افزایش می‌یابد آتروژنیک هستند. البته افزایش تری‌گلیسرید همراه با کاهش HDL و سندرم‌های مقاومت به انسولین و حالت‌های پروترومبوژنیک همراه است روی این اصل توصیه می‌شود سطح تری‌گلیسرید نیز پایین آورده شود (۲۲).

سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری در ۵۷٪ بیماران وجود داشت که طبق مطالعات موجود این قرص‌ها دارای مقدار کمی

مطالعه حاضر از این نظر با مطالعه آقای فرامینگهام همخوانی دارد. از نظر سنی در گروه سنی ۶۴-۵۵ سال فراوانی CAD، ۳۶٪ بود که نشان‌دهنده افزایش شانس بیماری عروق کرونر در زنان بعد از منوپوز می‌باشد که برخی معتقدند در رابطه با تغییر پروفیل چربی‌ها است (۸). هیپرتانسیون از عوامل خطر دیگر بیماری عروق کرونر در ۷۸٪ افراد مورد مطالعه مثبت بود و این نشان دهنده افزایش شانس بروز هیپرتانسیون با افزایش سن و شروع منوپوز و زمینه ایجاد بیماری عروق کرونری می‌باشد. چون طول عمر زنان نسبت به مردان بیشتر می‌باشد زنان هیپرتانسیو در سنین بالا زیاد می‌باشند (۱۴). از طرف دیگر کنترل فشارخون با کاهش خطر بیماری عروق کرونر همراه است. شیوع هیپرتانسیون در مطالعه کاتلین^۱، حدود ۳۴ درصد گزارش شده است که شاید نقش دیابت در ایجاد بیماری عروق کرونر در زنان بسیار مهم گزارش شده است به طوری که در مطالعه فرامینگهام افزایش شانس انفارکتوس در زنان دیابتیک ۱۵۰٪ و در مردان ۵۰٪ نسبت به افراد غیردیابتیک گزارش شده است (۱۶) و اما در مطالعه اخیر در ۳۸/۵٪ بیماران دیابت نوع ۲ مشاهده شد و این درصد مطابق میزان گزارش شده در مطالعه کاتلین می‌باشد (۱۵).

هر چند که نقش کنترل دیابت در پیشگیری از بیماری عروق کرونر هنوز دقیقاً مشخص نشده است ولی توجه و کنترل جدی دیابت لازم است سیگار کشیدن به صورت فعال یا در معرض دود سیگار قرار گرفتن شانس بیماری عروق کرونر را زیاد می‌کند (۱۷). در بیماران سیگاری سن بروز انفارکتوس میوکارد پایین است و مرتالتی در زنان سیگاری ۲/۵ مرتبه بیشتر از زنان غیرسیگاری است (۱۸). خوشبختانه در مطالعه ما تعداد خانم‌های سیگاری کم بود و وقتی که تماس با بوی سیگار مدنظر شد این درصد به ۲۷٪ افزایش یافت. در خانم‌های امریکایی مصرف سیگار در چند دهه اخیر افزایش یافته (۲۳٪) و در مردان ۲۰٪ می‌باشد (۱۹). در مورد سطح لیپیدهای خون

کرونر بودند و حتی برخی پنج ریسک فاکتور داشتند به نظر می‌رسد که چون اکثر بیماران چاق بودند و چاقی همراه با سندرم‌های اختلالات متابولیک دیگر نظیر هیپرتانسیون - هیپرتری‌گلیسریدمی - هیپرتانسیون و دیابت می‌باشد به این دلیل ریسک فاکتورها زیاد بودند. از نظر آنژیوگرافی کرونر ۳۶ درصد بیماران درگیری در سه رگ و ۲۳/۴٪ درگیری در دو رگ و ۲۰٪ یک رگ و ۱۲٪ درگیری عروق کوچک داشتند در صورتی که طبق مطالعه کاتلین، بیشترین درگیری عروق کرونر در یک رگ بوده است. به نظر می‌رسد که این اختلاف شاید ناشی از این پدیده باشد که اکثراً خانم‌ها در مراحل پیشرفته‌تر آنژیوگرافی شده‌اند و آستانه برای انجام آنژیوگرافی در خانم‌ها در گروه ما بیشتر بوده است (۱۵). در این مطالعه رابطه‌ای بین اولین سن شروع قاعدگی، اولین سن شیردهی و یا سن منوپوز به دست نیامد.

استروژن صناعی هستند و خطرات عروقی کمتری دارند اما با افزایش سن و سیگار کشیدن این خطر زیاد می‌باشد. قرص‌های ضد بارداری خطر انفارکتوس میوکارد را زیاد نمی‌کند مگر آنکه در سن بالای ۳۵ مصرف شود و یا همراه با سیگار کشیدن باشد. آنژیوگرافی در این موارد بیشتر پدیده‌های ترومبوتیک را نشان می‌دهد اما چون گروه مورد مطالعه ما اکثراً در سن بالا بودند به نظر می‌رسد که همراه با پدیده دیگر در ایجاد روند آترواسکلروز دخیل بودند (۲۳). سابقه فامیلی مثبت در ۲۸٪ بیماران وجود داشت و ایندکس توده بدنی مساوی یا بالای ۲۷ کیلوگرم به‌ازاء مترمربع بدن در ۵۹/۶٪ بیماران به دست آمد در حالی که در زنان سفید پوست میزان چاقی یا افزایش وزن حدود ۳۰٪ گزارش شده است (۲۴) و این بیانگر چاقی با فراوانی زیاد در جامعه ما می‌باشد. حدود ۸۹٪ بیماران دارای ۳ یا چند فاکتور خطر برای بیماری عروق

References

- 1- Moscal, Manson JF, Sutherland SE, et al: Cardiovascular disease in women: A Statement for health care professionals from AHA. *Circulation*. 1997, 96: 2468.
- 2- Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease in morbidity and mortality in the sexes: 26-years follow up of the framingham populatin. *Am Heart J Med*, 1986, 111: 383.
- 3- Rich-Edwards JW; Manson JE, Hennekens CH et al: The primary prevention of coronary heart disease in women. *N England J*, 1995, 332: 1758.
- 4- Deneke MA: Primary prevention of coronary heart diases in post menopausal women. *Am J Med*, 1999, 107(2A): 4859.
- 5- Moscal L, Grundy SM, Judelson D, et al: Guide to preventive cardiology for women. *Circulation*, 1999, 99: 248.
- 6- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: A Statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of cardiology. *Circulation*, 1999, 100: 1481.
- 7- Lobo RA. Hormone replacement therapy

- and heart disease. *Obstet-Gynecol*, 2002, Dec, 100(6): 1344-53.
- 8- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N England J Med*, 1987, 316: 1105-10.
 - 9- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post menopausal women. *Ann Internal Med*, 1992, 117: 1016-37.
 - 10- Stampfer MJ, Colditz GA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a Quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991, 20: 47-63.
 - 11- Blumenthal RS, Bush TL: Hormone replacement therapy and prevention of coronary artery disease. *Charney Chest*, 2002, March 121(3): 906-20.
 - 12- Hulley S, Grady D, Bush T et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention? *JAMA*, 1998, 280(7): 605-13.
 - 13- Lerner DS, Kannel W: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-years follow-up of Framingham population. *Am Heart J*, 1986, 111: 383-390.
 - 14- The women's caucus, working group on women's health of Society of General internal medicine: Hypertension in women: what is the really known? *Ann Internal Med*, 1991, 115: 287-295.
 - 15- Kathleen SS: Perception of risk for CHD in women undergoing angiography. *Heart & lung J*, 2002, 31(4): 246-252.
 - 16- Adam D, Timmis Department of cardiology, Barts-London NHS Trust, London, Uk, Diabetic heart disease: Clinical Consideration, 2001, 85: 463-469.
 - 17- Hansen EF, Anderson LT, Von Eyben FE: Cigarette smoking and age at first myocardial infarction and influence of gender and extent of smoking. *Am J C*, 1993, 71: 1439.
 - 18- Willet W, Grean A, Stampfer M, et al: Relative and absolut excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Eng J Med*, 1987, 1317: 1303-1309.
 - 19- Winklehy MA, Robinson-TN Sundquist J, Kraemer HC: Ethnic variation in cardiovascular disease risk factors among children and young adult: findings from the third Nationa Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 1999, 281: 1006-1013.
 - 20- Denekee MA: Primary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. *Am J Med*, 1999, 197(2a): 485.
 - 21- Eaker ED, Castelli WP: Coronary heart disease and its risk factors among women in

- Framingham study In: Eaker ED, Packer B, Wenger et al(1st): coronary heart disease in women. New York, Hay market Doyma, 1987: 1220.
- 22- David G. Orrloff MD: Use of surrogate end points a practical necessity in Lipid-Altering and Antiatherosclerosis drug development. Am J Cardiology, 2001, 87(suppl): 25A-41.
- 23- Dunn N, Thorogood M, Faragher B. et al: Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA Case-control study. *BMJ*, 1999, 318: 1579.
- 24- Winkleby M, Kraemer Ann DK, Varady AN: Ethnic and Socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: Findings for women from the third National Health and Nutrition Examination survey. *JAMA*, 1998, 289: 356-362.