

食事（低脂肪トランス脂肪酸制限）・運動療法はレムナントコレステロールを低下しステントエッジ再狭窄を抑制する

A Low-fat Diet and Exercise Program (DEP) Reduce Stent-Edge Restenosis

中山 理一郎^{1,*} 根本 正則³ 乳井 伸夫⁴ 仁田 学² 松田 督² 有馬 瑞浩² 清水 誠² 本田 守弘¹

Riichiro NAKAYAMA, MD^{1,*}, Masanori NEMOTO, MD³, Nobuo NYUI, MD⁴, Manabu NITTA, MD², Atsushi MATSUDA, MD², Mizuhiro ARIMA, MD², Makoto SHIMIZU, MD², Morihiro HONDA, MD¹

¹国際親善総合病院総合内科, ²国際親善総合病院循環器内科, ³水戸赤十字病院循環器科, ⁴日立横浜病院循環器内科

要 約

目的 薬物塗布ステントには約4%–8%のステントエッジ再狭窄の問題が残るが、極端な低脂肪食が経皮的冠動脈形成術後の再狭窄を減少させることが実験的に証明されている。従来の薬物療法群（conventional group: CG）とNCEPの食事療法とAHAの推奨する運動療法を行うlow fat diet and exercise program (DEP) がベアメタルステントのエッジ再狭窄予防に有効か比較検討する。

方法 連続122例のベアメタルステント留置患者を従来法65例（CG群, 65 ± 12歳, 男性56人）（禁煙, 血清総コレステロール [TC] < 180 mg/dl : 薬剤使用可）と食事・運動療法群57例（DEP群 : 65 ± 12歳, 男性45人）の2群に分けた。DEPは従来法に全米コレステロール教育プログラムとアメリカ心臓病協会ガイドラインに基づき, 低脂肪食と運動療法および–10%減量指導によりbody mass index (BMI) < 22とHDL-C > 50 mg/dl, HbA1c < 5.9%を目標に加えた。データおよび冠動脈造影は6カ月後に比較し, 50%以上狭窄を再狭窄と定義し, 最大狭窄部位がステント近位および遠位5 mmのエッジカステント内かを判定した。

結果 DEPでBMIとTriglyceride (TG) およびレムナントコレステロール (RLPC) は6カ月後有意に低かった (ΔBMI : –1.2 vs –0.1 kg/m², *p* < 0.01, ΔTG : –33 vs +3 mg/dl, *p* < 0.05. ΔRLPC –2.0 vs 0 mg/dl, *p* < 0.01). DEPで再狭窄率は有意に低かった (12% vs. 34%, *p* < 0.05). ステントエッジ再狭窄率は有意に低かった (5% vs. 25%, *p* < 0.05). インステント再狭窄率は8% vs. 9%と差はなかった。DEPで重大な (> 75%) ステントエッジ再狭窄はなかった (0% vs. 11%, *p* < 0.01).

結論 DEPはステントエッジ再狭窄率の改善のみでなく, 再治療の必要な重症ステントエッジ再狭窄をも抑制した。

<Keywords> Coronary artery disease
Restenosis
Exercise

Stent
Diet (Low fat)

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 125–130

はじめに

米国ではフラミンガム研究から冠動脈疾患の原因研究が進み, 1988年NCEP (National Cholesterol Education Program¹⁾では虚血性心疾患抑制のために飽和脂肪とコレステロール制限食 (Step1 : 300 mg, Step2 : 200 mg/日未満, Skim or 1% fat milk等) が開始された。1990年運動療法

による冠動脈疾患イベント抑制効果²⁾, 1995年BMI 22 kg/m²未満で心血管死亡の抑制が報告された³⁾。1997年にAHA (アメリカ心臓病協会) の心血管疾患一次予防ガイドラインは脂質30%以下, 飽和脂肪10%以下, コレステロール300 mg以下/1日の食事と週3–4回30分の適度でダイナミックな運動による身体活動とBMI 25–21 kg/m²を推奨し⁴⁾, 一方1998年Aikawaらは実験的にコレステロール食がバルーン障害後の血管プラークに与える影響⁵⁾を報告した。2000年AHAの心臓リハビリテーションと心血管二次予防プログラム⁶⁾では週3–5回50%–80%強度30–60分の有酸素運動と週2–3回20–30分の抵抗運動と具体的内容が示された。これら

*国際親善総合病院総合内科

245-0006 横浜市泉区西が岡 1-28-1

E-mail: shinzen@bejge.ocn.ne.jp

2008年6月2日受付, 2008年7月3日改訂, 2008年7月8日受理

Table 1 Characteristics of the patients.

	DEP	CG	<i>p</i>
Male	45 (79%)	56 (86%)	ns
Age (y.o.)	65 ± 12	65 ± 8	ns
AMI/OMI	15/2 (26/4%)	29/3 (45/5%)	ns
UAP	13 (23%)	16 (25%)	ns
EAP/SMI	24/1 (42/2%)	15/2 (23/3%)	ns
HT	10 (17%)	19 (13%)	ns
DM	7 (12%)	11 (16%)	ns
HLP	14 (17%)	16 (13%)	ns
Obesity	11 (19%)	11 (16%)	ns
Smoking	5 (9%)	10 (15%)	ns

の報告から従来の薬物療法群 (Conventional group [CG]) と NCEP の食事療法と AHA の推奨する運動療法を行う low fat diet and exercise program (DEP) が日本人におけるベアメタルステントの再狭窄予防に有効か比較検討する。

対象と方法

初回ステント留置 (1997年8月から2002年3月, Multi-link 69例, NIR50例, BX3例) 連続122例 (87例71%に冠動脈内超音波ガイドを使用) を対象に, 無作為に順次CG (主として内服薬により脂質をコントロールした, アスピリン, 抗血小板薬は全例に, カルシウム拮抗薬は可能な限り6か月以上使用) と, さらにAHAおよびNCEPガイドラインに準じた厳格な食事・運動療法 (インターベンション時もしくは2週間程度前から食事とインターベンション後運動療法による減量および内服薬にて治療協力の同意を得た) のDEPに分けた。

CG 65例 (65 ± 8歳, 男性56人): 禁煙指導, 高脂血症のタイプにより従来の適切な抗高脂血症薬内服により血清総コレステロール (TC) < 180, Low density lipoprotein (LDL-C) < 100 mg/dl, 中性脂肪を150 mg/dl以下を目標にコントロールした。DEP57例 (65 ± 12歳, 男性45人): 従来法に加えNCEPに基づいて飽和脂肪酸・(天然)トランス脂肪酸・動物性コレステロール < 200 mg/日制限食/日と, High density lipoprotein (HDL-C) > 50 mg/dl, HbA1c < 5.9%を目標に運動療法: 速歩約30分/日 (最大予測心拍数の80%を含む) × 5回/週と抵抗運動2-3回/週, 摂取カロリーは標準体重 × 25 kcal/日以下で-10%減量と目標BMI 21以下となるように運動量に応じ1,400 kcal以下に6か月間毎月外

来で確認指導し, さらに不十分ならTC・LDLC・中性脂肪は目標を達するまで内服薬を追加した。HbA1cも同様に5.8%以下に至らない場合糖尿病内服薬もしくはインスリンを追加しコントロールを試みた。両群とも, ビオグリタゾン使用はなかった。

6か月後のBMI, 血液データ, 6か月後の冠動脈造影から循環器専門医がステント留置セグメント部位の% diameter stenosis 50%以上の狭窄から再狭窄率を, また別の専門医が, ステント遠位もしくは近位5 mmに最大狭窄がある場合edge restenosisとし, ステント内に最大狭窄がある場合in-stent restenosis (ISR) として判定した。再血行再建は% diameter stenosis 75%を超え, 残存虚血のある場合実施した。アスピリン100-200 mgは全例で継続, チクロピジン200 mgは副作用のない全例に使用し, 副作用がある場合シロスタグロール200 mgに変更した。ステント留置前後の冠動脈径・狭窄長の計測は島津製作所 Cardio Net View システムQCAを用いて行った。統計解析はStat View version 5.0を用い, mean ± SDで示しtwo-tailed student *t* testおよびchi-square testを用いた。

結果

1. エントリー時の両群間の特徴に有意な差はなかった (Table 1)。DEPはCGと比べ抗血小板薬およびカルシウム拮抗薬の使用頻度 (Fig. 1), 抗高脂血症薬の使用頻度 (81.4% vs. 82.4%, ns) と使用薬 (スタチン36% vs. 41%, プロブコール41% vs. 30%, フィブラート5% vs. 1%, ns) (Fig. 2) および6か月後のTCおよびLDLCに有意差はなかった (Table 2)。

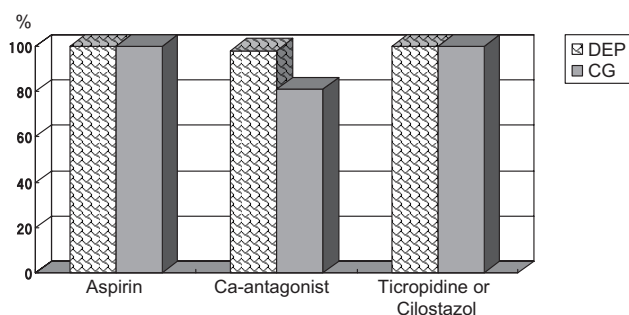


Fig. 1 Drugs in each group (ns).

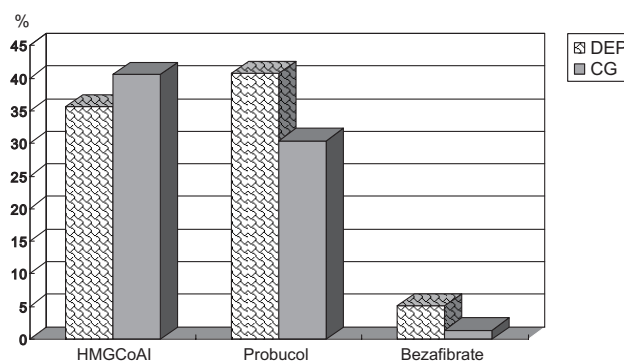


Fig. 2 Lipid lowering drugs (ns).

Table 2 The progress datum before and after stenting.

	before DEP	before CG	Stenting DEP	Stenting CG	6 m DEP	6 m CG	<i>p</i> vs. before
BW (kg)	61.2 ± 11	63.9 ± 9	60.4 ± 10	63.1 ± 9.0	57.5 ± 10 **	63.5 ± 8.9	< 0.01
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.5	24.3 ± 2.6	22.8 ± 2.3	24.0 ± 2.6	22.1 ± 2.5 **	24.2 ± 2.6	< 0.01
TC (mg/dl)	208 ± 37	202 ± 41	184 ± 34	183 ± 42	170 ± 26	176 ± 32	ns
TG (mg/dl)	148 ± 87	137 ± 80	119 ± 56	140 ± 79	115 ± 60 *	140 ± 10	< 0.05
LDLC (mg/dl)	134 ± 34	136 ± 32	114 ± 32	114 ± 35	97.9 ± 27	102 ± 27	ns
HDLC (mg/dl)	50.0 ± 15	49.4 ± 13	45.8 ± 15	43.1 ± 13	48.8 ± 17	45.9 ± 14	ns
LDLC/HDLC	2.91 ± 1.0	2.91 ± 1.0	2.72 ± 1.0	2.85 ± 1.1	2.30 ± 1.1	2.41 ± 0.9	ns
RLPC (mg/dl)	6.39 ± 5.2	5.87 ± 4.5	5.48 ± 3.4	6.11 ± 4.6	4.45 ± 3.1 **	5.87 ± 6.3	< 0.01
HbA1c (%)	5.8 ± 1.5	6.1 ± 1.4	5.65 ± 1.2	6.04 ± 1.4	5.46 ± 1.1	5.64 ± 0.9	ns

p*<0.05, *p*<0.01.

2. DEPは体重・BMIと中性脂肪およびレムナント様リポ蛋白-コレステロール(RLPC)が6カ月後有意に低かった(ΔBody weight: -2.3 vs. +0.1 kg, ΔBMI: -1.2 vs. -0.1 kg/m², *p*<0.01, ΔTG: -33 vs. +3 mg/dl, *p*<0.05, ΔRLPC: -2.0 vs 0 mg/dl, *p*<0.01) (Table 2). IVUS使用の有無により再狭窄率(22/87例; 25.2% vs. 7/35例; 20%)に有意差はなかった(Table 3).

3. DEPにおける再狭窄率の減少は主にステントエッジ再狭窄率の減少によるものであった(5% vs. 25%, *p*<0.05). ISRは8% vs. 9%と差は無かった(Fig. 3).

4. DEPでは再血行再建(TLR)を要する重症なエッジ再狭窄(>75%)例は有意に少なかった(0% vs. 11%, *p*<0.01). 重症なステント内再狭窄(>75%)に有意差はなかった(3.5% vs. 8%, ns) (Fig. 4).

考察

今回の結果で日本人の虚血性心疾患患者において食事・運動療法によりBMIと中性脂肪およびRLPCは有意に減少

し, TC (もしくはLDLC) 値を同等に下げた従来法よりもステントエッジ再狭窄率と再血行再建率を著明に減少したことから, TC (もしくはLDLC) によらない機序として運動による冠動脈内NO合成増加・RLPC減少によるステントエッジスパズム・リコイルの抑制とインスリン感受性改善による内皮機能の回復, および食事カロリー摂取量・BMI減少による体内脂肪の減少からエッジへの脂肪シフト抑制・脂質酸化沈着抑制等の可能性が推察される.

1. 現在の日本の食事は身体活動性が低下したにもかかわらずカロリーの高い高脂肪食となってきた。動物実験では障害血管部位におけるマクロファージとmatrix metalloproteinase-1の集積から高脂質食と凝固およびプラーク形成との関与が示された⁵⁾。高脂肪食における摂取後血液凝固活性化第VIIa因子は低脂肪食後より60%増加するという報告⁷⁾、またライフスタイルと薬物による血清脂質のコントロールは心筋虚血と冠動脈イベントを改善する⁸⁾。また、長期間のカロリー制限による減量から頸動脈狭窄が40%抑制されると報告され⁹⁾、減量による肥満の改善はBMI (-5.2 kg/m²)

Table 3 Datum of stenting.

	DEP	CG	<i>p</i>
Direct/Rescue	7 (12%)	11 (16%)	ns
NIR	32 (56%)	18 (28%)	ns
ML	22 (39%)	47 (72%)	< 0.05
BX	3 (5%)	0	ns
Diameter (mm)	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.8	ns
Stent Length (mm)	14 ± 2.8	15 ± 2.6	ns
Pressure (atm)	11 ± 3.3	12 ± 3.5	ns
IVUS	42 (74%)	45 (70%)	ns

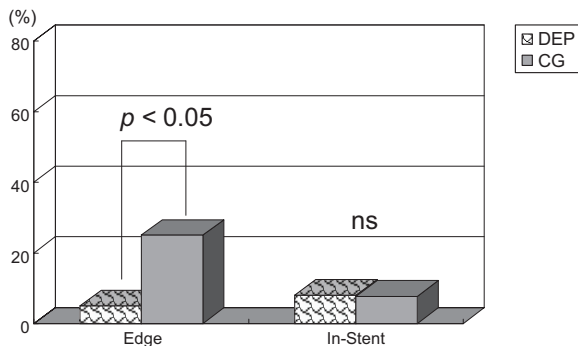


Fig. 3 Restenosis rate.

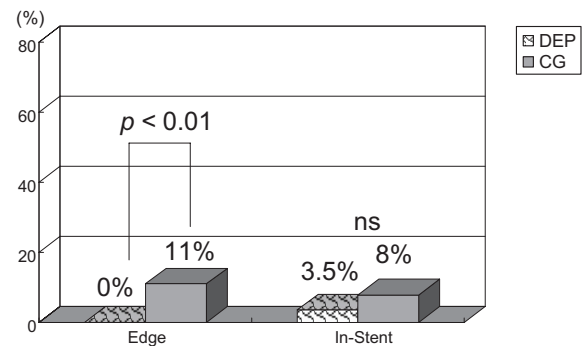


Fig. 4 TLR.

と炎症マーカー (IL6, IL18, CRP) およびHOMA-R (インスリン抵抗性) が相関して改善しアディポネクチンは増加し血管内皮の炎症と修復の改善によることが示唆される¹⁰⁾。また2001年トランス脂肪酸と冠動脈疾患との相関が報告され¹¹⁾、AHA Dietary Guidelinesでトランス脂肪酸がLDLCを増加しHDLCを減少することが明記され、2002年心血管病と脳卒中の一次予防が改定されトランス脂肪酸制限が加えられた¹²⁾。

2. 運動療法による再狭窄予防の研究は少ないが、運動 (75%最大予測心拍数30分) とダイエット (脂質20%, コレステロール200 mg) 1年後に冠動脈の改善は5.5%から39%に増加し、心筋虚血も改善すると報告され¹³⁾、動物実験で運動によりeNOS (NO合成酵素) 増加によるステント再狭窄改善が報告された¹⁴⁾。そして2006年、AHA心血管病二次予防改定ではきびきびした歩きを週7回 (週最低5回) 30分がクラスI、週2回の抵抗トレーニングがクラスIIbに、10%の減量とBMIを24.9-18.5 kg/m²まで下げることがクラスIとして推奨された¹⁵⁾。

3. RLPCは冠動脈疾患の予後と相関し¹⁶⁾、フラミンガム研究のリスクファクターの調査項目に追加されている。RLPCが単球と血管内皮の接着に関与し¹⁷⁾、Rho-kinaseを介した平滑筋収縮から冠微小循環障害¹⁸⁾および肺動脈収縮¹⁹⁾の原因となる可能性が示されており、その作用機序も明らかとなってきている。

4. 2004年より日本でも使用可能となったDES (薬物塗布ステント) は高額であるが特に糖尿病患者における内皮細胞の過形成によるインスレント再狭窄に有効との報告があり、我々も食事・運動療法および薬物でもコントロール不良な糖尿病患者において有意に多いインスレント再狭窄予防に有効であることを発表した。今回のDEPでの再狭窄例もHb-A1c > 5.8%のコントロール不良な糖尿病患者におけるISRであり、高血糖の血管内皮再生にはDES・放射線治療等が必要なが推察された。しかし2003年SIRIUS試験でDESを留置しても残るエッジ再狭窄等8.9%と死亡心筋梗塞と院内主要心事故3.8%が改善せず²⁰⁾、2007年COURAGE試験で安定冠動脈疾患患者における至適薬物治療にPCIを併用

しても、死亡約8%、非致死的心筋梗塞約13%、主要心イベント約12%は改善しないと報告された²¹⁾。新規病変と心筋梗塞発症予防に対しても別の対策が必要な可能性があり、日本でもNCEPの食事療法とAHAの運動療法を併用し、さらに効果的な結果が得られることが期待される。

今回、日本人においてNCEPのカロリーおよび脂質制限(乳脂肪等天然トランス脂肪酸)とAHAの運動療法が血清レムナントコレステロール濃度とステント留置後のエッジ再狭窄率を減少するという結果の得られた初めての研究である。このDEP療法は、これからの日本で心血管の一次および二次予防のためには是非取り入れられるべき分野だと考えられる。当院では高脂血症を合併した虚血性心疾患に対し1997年から動物性コレステロール200 mg/日以下に自然型トランス脂肪酸制限の導入を開始し、2007年から合成トランス脂肪酸制限を追加している²²⁾。医師のみによるDEP療法の目標達成は難しいが、薬物併用によるステントエッジ再狭窄率・再治療率改善に有効であることが推察され、今後栄養・リハビリ部門との協力が重要である。

本研究の限界

CG群でmultilink stentの割合が多かったが、このステントに再狭窄率の有意な増加はなかった。DEP群の食事・運動療法は毎月外来で内容を確認し指導したが、運動強度と施行時間の評価は行えなかった。禁煙・脂質・HbA1c・BMIの4項目とも目標達成はCG群4人(6%)に比しDEP群でも16人(28%)に過ぎなかったが、この16例に再狭窄はなかった。

結 論

DEPはステントエッジ再狭窄率の改善のみでなく、再治療の必要な重症ステントエッジ再狭窄をも抑制した。

本論文の要旨は第51回日本心臓病学会総会(2003年、東京)、再狭窄予防効果については第14回循環器セラピューティック・フォーラム(2004年、東京)にて発表、循環制御(2005; 26: 108-110)にて報告した。

文 献

- Goodmann DS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, LaRosa JCOberman A, Schaefer EJ, Steinberg D. Report of national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
- Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628.
- Manson JE, Willett WG, Stampfer MJ, Colditz G A, Hunter DJ, Hankinson SE, Henekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-685.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC, Jr. Guide to Primary prevention of cardiovascular diseases a statement for healthcare professionals from the task force on risk reduction. *Circulation* 1997; 95: 2329-2331.
- Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE, Sukhova GK, Libby P. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma. *Circulation* 1998; 97: 2433-2444.
- Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. *Circulation* 2000; 102: 1069-1073.
- Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann P. Effects of Dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2904-2909.
- Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, Yusuf SW, Boccalandro F, Mullani N, Haynie M, Hess MJ, Gould KL. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 263-272.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, and Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS* 2004; 101: 6659-6663.
- Esposito K, Pontillo A, Palo CD, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women. *JAMA* 2003; 289: 1799-1804.
- Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357: 746-751.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-391.

- 13) Shuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, RT, Klaus Heuer, Wolfgang Kubler. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 34-42.
- 14) Indolfi C, Torella D, Coppola C, Curcio A, Rodriguez F, Bilancio A, Leccia A, Arcucci O, Falco M, Leosco D, Chiariello M. Physical Training increases NOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 2002; 91: 1190-1197.
- 15) Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2374.
- 16) Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, Tsunoda R, Sakamoto T, Nakano T, Nakajima K, Ogawa H, Sugiyama S, Yoshimura M, Yasue H. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predictor coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 2858-2860.
- 17) Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions. *Circ Res* 2002; 91: 263-271.
- 18) Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Tanaka E, Shinozaki Y, Mori H, Kiyooka T, Katsura M, Ohkuma S, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 599-607.
- 19) Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005; 91: 391-392.
- 20) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- 21) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
- 22) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-1613.