

## Revisión

# Factores Protectores de Enfermedad Cardiovascular

Fullana, M., Forteza-Rey, J., Fiol, M. (\*)

La prevención de la enfermedad coronaria y no sólo su tratamiento, va adquiriendo cada vez más importancia en nuestra sociedad y, afortunadamente, cada vez se tiene más presente la idea de que las posibilidades de intervenir sobre la enfermedad cardiovascular (EC) son múltiples y no siempre farmacológicas. Los factores de riesgo, definidos como «condicionantes endógenos o ligados a estilos de vida, que incrementan la probabilidad de padecer o morir por enfermedad cardiovascular en aquellos individuos en los que inciden», han asumido el protagonismo tanto en líneas de investigación como en actuación preventiva y terapéutica. Sin embargo, emerge la idea de potenciar los factores protectores o «factores de riesgo negativos» y apostar por ellos.

El principal factor de riesgo negativo es la lipoproteína de alta densidad (HDL), la lipoproteína cardio-protectora por excelencia, por su conocida relación inversa con la EC; luego su potenciación y la de sus fracciones, el aumento de sus apoproteínas, especialmente la apo A-I y los enzimas ligados a ella, con probado efecto antioxidativo, ha motivado que las investigaciones actuales vayan en esa dirección. En los últimos años se ha demostrado que la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un factor patogénico esencial en la arteriosclerosis, luego el estudio de determinados anti-

oxidantes naturales y exógenos pueden tener un papel importante en la prevención de la misma. Entorno a estos 2 temas gira actualmente la investigación.

## Dieta

La génesis de la arteriosclerosis es multifactorial e intervienen tanto factores genéticos como ambientales; entre estos últimos, los hábitos dietéticos constituyen un factor esencial determinante de la susceptibilidad a la arteriosclerosis y desarrollo de cardiopatía coronaria (CC). La dieta tiene efectos tanto sobre las concentraciones de colesterol en plasma y su composición lipoproteica, como sobre la oxidación lipídica, la presión arterial y la trombogénesis/fibrinólisis.

Entre los componentes de la dieta, los ácidos grasos son el factor más importante que determina las concentraciones de lípidos plasmáticos. De éstos, los ácidos grasos saturados (AGS) son los más directamente relacionados con niveles elevados de colesterol sérico, desarrollo de arteriosclerosis y mortalidad coronaria en distintos países; mientras que los ácidos grasos monoinsaturados y los poliinsaturados parecen reducirlo<sup>1</sup>.

## Ácidos grasos monoinsaturados (AGM)

Los ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico C18:1) fueron olvidados en la mayoría de estudios aunque los datos epidemiológicos apoyan su ingesta, como el estudio de los Siete Países<sup>2</sup> que demostró que el consumo elevado de monoinsaturados derivados del aceite de oliva se asociaba tanto a bajos niveles de colesterol como a tasas reducidas de cardiopatía coronaria. Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una relación inversa entre las concentraciones de cHDL y el riesgo de EC, en consecuencia, la dieta ideal para reducir la colesterolemia debería aumentar o, al menos no disminuir los niveles de cHDL. En este sentido, estudios recientes confirman que la sustitución

(\*) Servicio de Medicina Interna y Medicina Intensiva. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

de AGS por AGM no reduce el cHDL, y, en estudios donde se observó un aumento del cHDL, éste se asoció con un aumento paralelo de las concentraciones de apo A-I, apolipoproteína a la que se le atribuye un papel antiaterogénico importante.

En resumen, los AGM son tan eficaces en reducir los niveles de cLDL como los poliinsaturados, pero además pueden aumentar las concentraciones de cHDL y de apo A-I. Estos efectos combinados de las dietas ricas en monoinsaturados, inducen un perfil lipoproteico más favorable para disminuir el riesgo aterogénico. Por tanto, la dieta mediterránea, aunque tiene un alto contenido en grasa total (entre 35 y 40% de las necesidades energéticas) presenta baja incidencia de EC por tener un bajo contenido en grasa saturada (<10%), con un elevado contenido en AGM derivados del aceite de oliva<sup>3</sup>.

### **Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)**

Los ácidos grasos poliinsaturados se clasifican en n-6 (u (-6) y n-3 (u (-3), los cuales no pueden ser sintetizados por el organismo humano y únicamente se obtienen a través de la dieta. El principal ácido graso n-6 es el linoleico (C18:2), que abunda en los aceites vegetales (maíz, girasol, soja, etc.). Los ácidos grasos n-3 se encuentran principalmente en los animales marinos y los principales son el ácido linolénico (C18:3), el eicosapentaenoico (EPA; C20:5) y el docosahexaenoico (DHA; C22:6). Los estudios en poblaciones que consumen grandes cantidades de grasa n-3 en forma de pescado y otros animales marinos sugieren que estos hábitos dietéticos se asocian a una baja incidencia de EC. El mecanismo de este presunto efecto protector puede ser múltiple: modificación del perfil lipídico (aunque su efecto es básicamente hipotrigliceridemiante), inhibición de la agregación plaquetaria (fundamentalmente al disminuir la formación de tromboxano A2 y mantener estable la producción de prostaciclina), reducción de la presión arterial y la viscosidad sanguínea<sup>3</sup>.

Durante muchos años se ha recomendado un aumento en el consumo de AGP, sin embargo, existen datos de que son sumamente susceptibles a la oxidación, su consumo elevado puede disminuir las HDL y la síntesis de apo A-I, favorecer la formación de cálculos biliares, y en estudios animales, se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo de carcinogénesis.

Otros nutrientes de origen marino y consumo frecuente en España son los moluscos y crustáceos denominados genéricamente «marisco». Éste es habitualmente pobre en grasa total y relativamente rico en ácidos grasos n-3, con un contenido variable en colesterol (bajo en los mejillones, almejas y ostras; intermedio en el cangrejo y relativamente alto en las gambas y calamares). Por otra parte, los moluscos de concha contienen cantidades apreciables de esteroides marinos que compiten con la absorción del colesterol y pueden disminuirla, por tanto la dieta rica en marisco tiene un efecto beneficioso sobre la composición lipoproteica<sup>4</sup>.

### **Fibra**

Existen dos tipos distintos de fibra alimentaria: la insoluble, como la celulosa, lignina y algunas hemicelulosas, abundante en los cereales, y la fibra soluble, como las gomas y pectinas, contenidas en las legumbres, verduras y frutas. Por lo general, los alimentos que contienen abundante fibra soluble o sus extractos tienen mayor efecto hipocolesterolemizante que los vegetales ricos en fibra insoluble como el salvado<sup>3</sup>.

### **Antioxidantes**

Existen numerosas evidencias de que la modificación oxidativa de las LDL representa el inicio del desarrollo de la placa de aterosclerosis, y en consecuencia, de la arteriosclerosis y contribuye en su progresión. La susceptibilidad de los lípidos de las LDL al estrés oxidativo depende del adecuado balance entre su contenido en ácidos grasos poliinsaturados y determinados antioxidantes. Determinados nutrientes de la dieta como las vitaminas E, C y los

betacarotenos, se comportan como antioxidantes, y hay datos epidemiológicos que muestran una relación inversa entre los niveles de vitamina E y la mortalidad por CC5. Los datos sobre otros antioxidantes (vitaminas A y C, selenio y betacarotenos) son menos congruentes. La vitamina P o quercetina, representante de los flavonoides, también son antioxidantes presentes en los vegetales y en el té que se comentan en el apartado del alcohol.

Se ha publicado que el tomate, concretamente su principio activo «licopeno», es un antioxidante natural de la dieta, con consumo elevado en la zona mediterránea y mayor absorción intestinal en presencia de aceite o grasa, también se sabe que su cocción aumenta la disponibilidad de sus antioxidantes6.

Otras publicaciones son la de Corti y col.7 que publicó la presencia de un aumento del riesgo de CC, enfermedad cardiovascular y mortalidad total con el descenso de los niveles de sideremia en una población de hombres y mujeres > de 71 años. Existe la posibilidad de que el tamaño de los depósitos tisulares de hierro guarde relación con la promoción de los procesos de oxidación.

Sin embargo, el papel de los complementos de vitaminas antioxidantes sigue siendo controvertido y hasta la fecha sólo podemos alentar las dietas ricas en frutas, vegetales y té.

## Alcohol

La curva de la relación entre el consumo de alcohol y las tasas de mortalidad total tiene forma de U. En el caso de la cardiopatía coronaria, el riesgo es mayor para los abstemios (aunque no se conocen bien las posibles razones); en el caso de los accidentes cerebrovasculares con cantidades moderadas-severas puede ocurrir lo contrario debido al efecto adverso del alcohol sobre la hipertensión. Por lo tanto, se puede llegar a la conclusión de que el consumo moderado de bebidas alcohólicas (10-30 gr, de etanol al día, de 1 a 3 copas) reduce la

mortalidad cardiovascular debida fundamentalmente a cardiopatía isquémica aterosclerótica en comparación con la abstinencia8,9 y el consumo intenso de bebidas alcohólicas.

La mayoría de los datos disponibles respecto al efecto del alcohol sobre las lipoproteínas plasmáticas ponen de manifiesto que su consumo eleva las concentraciones del cHDL (HDL2 y HDL3), las concentraciones de apo A-I y apo A-II, y, en menor medida, disminuye el cLDL10. Otros efectos biológicos son la reducción de las concentraciones de fibrinógeno plasmático y de la agregación plaquetaria. Este efecto beneficioso sobrepasa los riesgos del consumo de alcohol en los grupos de población con mayor riesgo aterosclerótico: personas de edad, individuos con factores de riesgo y pacientes con eventos coronarios previos. Sin embargo, no está demostrado el beneficio del consumo de alcohol, ni siquiera en cantidades moderadas, sobre la población general, varones y mujeres con menos de 40 años de edad, ya que la mortalidad por otras causas, fundamentalmente por accidentes, cirrosis hepática y algunos tipos de cáncer, sobrepasan los beneficios sobre la enfermedad coronaria. Por lo tanto, no se puede recomendar su consumo como medida preventiva general.

Aunque se ha discutido sobre la superioridad relativa de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, y más aún, sobre diferentes tipos de vino como cardio-protectores, no existen actualmente evidencias de una superioridad (en cuanto a las propiedades del etanol) entre los diferentes alcoholes (vino, cerveza, licores)11-26. El vino es el mejor estudiado y se ha observado que contiene componentes no alcohólicos antioxidantes, vasodilatadores y estimulantes del efecto antiagregante. Uno de ellos es la quercetina o vitamina P, perteneciente al grupo de los flavonoides, los cuales se encuentran en numerosos vegetales y en el té, aunque su concentración es muy variada. Los vinos, y en especial algunos tintos, contienen una alta concentración de polifenoles, que incluyen los flavonoides (como catequina y

quercetina) y los ácidos tánicos<sup>27</sup>. In vitro, el poder antioxidante de los vinos tintos y de su mosto, en general es mayor que el de los vinos blancos, así como también su efecto antiagregante plaquetar<sup>28</sup>. El etanol por sí solo carece de actividad antioxidante sobre las LDL. Serafini M.<sup>29</sup> demostró la capacidad antioxidante del vino tinto (sin alcohol) in vivo, sin embargo, son necesarios más estudios que lo apoyen.

Debemos insistir en que cualquier recomendación de salud pública a favor del consumo de alcohol sería con frecuencia interpretada erróneamente y llevaría al consumo excesivo, lo cual elevaría el riesgo de mortalidad total.

## Influencias genéticas

Es bien sabido que los factores genéticos desempeñan una función importante en la etiología y patogénesis de las enfermedades cardiovasculares e intervienen en la susceptibilidad o resistencia del individuo a la enfermedad. Por ejemplo, la frecuencia alélica E4 del gen de la apoproteína E en la población española<sup>30</sup> e italiana<sup>31</sup> es menor que en los países nórdicos, esto tiene importancia por cuanto la posesión de esta isoforma de apo E se asocia con una menor esperanza de vida, como han demostrado los estudios que analizan la frecuencia de los distintos alelos de apo E en octogenarios<sup>32</sup>; si esta menor supervivencia se debe a una mayor incidencia de la enfermedad de Alzheimer o a la alteración del metabolismo de las lipoproteínas que produce la apo E4, está por determinar. Una publicación reciente demuestra una menor prevalencia del alelo E4 en ancianos, incluso ancianos fumadores, comparado con población joven<sup>33</sup>.

La mutación del gen de la lipoprotein lipasa (LPL) (Ser447-Ter) se ha asociado con la presencia de un perfil lipídico y de lipoproteínas protector para C.C<sup>34</sup>. Los sujetos con dicha mutación tienen niveles más elevados de cHDL y apo A-I, menores de triglicéridos y colesterol total/cHDL.

## Interacciones gen-ambiente

Estudios recientes han demostrado que el polimorfismo genético de las apolipoproteínas puede tener un importante papel en la respuesta individual a las modificaciones de la dieta, identificando a los sujetos hiper o hiporrespondedores, pudiendo condicionar el desarrollo de hipercolesterolemias poligénicas. Se ha descrito que las variaciones genéticas de la apo E son responsables de un 14% de la variabilidad en los niveles de colesterol y LDL en la población general. Los mayores niveles de LDL observados en los sujetos portadores del alelo E4 se manifiestan principalmente en presencia de una dieta con gran contenido en grasa, pero no se modifican cuando sólo varía el contenido en colesterol dietético<sup>35,36</sup>. La presencia del alelo E4 determina una mayor capacidad de absorción de colesterol en la mucosa intestinal que la del alelo E2. El alelo apo A-IV-2 no presentaba variaciones en los niveles de cLDL ante cambios en la grasa de la dieta, sino que presentaba hiperrespuesta en los niveles de cHDL<sup>37,38</sup>. La mutación (Thr347-Ser) de la apo A-IV también presenta el fenómeno de respuesta lipídica a la dieta, los portadores del alelo Ser347 presentaron una hiperrespuesta en los niveles de cLDL al aumentar el contenido de grasa saturada de la dieta<sup>39</sup>.

Por otra parte, existen fármacos que actúan como activadores, a nivel del gen, de la apo A-I y por tanto, incrementan los niveles de HDL, como son: el fenobarbital, el alcohol, las resinas (colestiramina), fibratos (gemfibrocilo), corticoides y estrógenos.

## Actividad física

Los estudios epidemiológicos publicados en los años cincuenta comenzaron a establecer un nexo entre la actividad física regular y la reducción de la incidencia del infarto de miocardio y la muerte súbita. Se ha comprobado que los trabajadores físicamente activos tienen menos ataques cardíacos que los trabajadores más sedenta-

rios. En estudios más recientes<sup>40</sup> se ha estudiado el efecto a largo plazo del ejercicio fuera del medio de trabajo, mostrando un gran efecto beneficioso. Por tanto, la inactividad física, ya sea ocupacional o recreativa, está asociada con un mayor riesgo de CC, de mortalidad por cáncer y por todas las causas, independientemente de otros factores de riesgo. Destacar que no se ha encontrado dicha asociación en la población de raza negra<sup>41</sup>.

Los mecanismos por los cuales tiene un efecto protector son por reducir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los triglicéridos, aumentar el cHDL<sup>42</sup>, la sensibilidad a la insulina y favorecer la fibrinólisis. Por tanto, se recomienda ejercicio moderado, no agotador, durante el tiempo libre con sesiones de 20-30 minutos a días alternos, o bien caminar una hora diaria.

## **Terapia hormonal sustitutiva no anticonceptiva**

Es notable que las fracciones de lípidos séricos no están distribuidas por igual en hombres y mujeres, en efecto, el nivel de cHDL es notablemente superior en las mujeres que en los hombres. La disminución de la diferencia en la prevalencia de CC, entre hombres y mujeres al avanzar la edad, se produce en el momento de la menopausia y va acompañado de un aumento en los niveles de LDL y de una disminución de los niveles de HDL en la mujer. Los estudios observacionales han demostrado que la terapia estrogénica sustitutiva se asocia a una reducción del riesgo de CC en mujeres postmenopáusicas<sup>43</sup>. Su efecto cardioprotector se debe a que, a nivel de lípidos, aumenta los niveles de HDL y reduce los de LDL, aunque al sobreproducir VLDL puede aumentar los triglicéridos; así mismo, también aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio (al disminuir los

niveles de tromboxano), tiene propiedades antioxidantes, reduce el fibrinógeno y la lipoproteína (a)<sup>44</sup>. Sin embargo, su recomendación debe considerar su potencial cancerígeno a nivel endometrial y mamario.

## **Factores conductuales y psicosociales**

Hay diversas publicaciones sobre la asociación de enfermedad cardiovascular con ansiedad, estrés, movilidad social y falta de adaptación<sup>45</sup>. Con todo, la mayor atención se ha prestado a un tipo peculiar de comportamiento que se llama personalidad tipo A, cuyas características son competitividad, impaciencia, agresividad, ambición, lenguaje y mímica bruscos o tensos. Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma incontestable la asociación, independiente de otros factores de riesgo, de este tipo de comportamiento con la EC<sup>46</sup>. Se han diseñado estudios con métodos para la adaptación del individuo y modificación del comportamiento con reducción significativa del riesgo de reinfartos y de mortalidad cardíaca. Las intervenciones más efectivas son conductuales, tienen múltiples componentes interactivos y deben adaptarse al individuo proporcionándole apoyo<sup>47</sup>. Un reciente estudio demostró que el rasgo de sumisión puede ser protector contra el infarto de miocardio no fatal, particularmente en mujeres<sup>48</sup>.

Concluimos pues, que debe aconsejarse una disminución del consumo de grasa saturada, aumentar el consumo de cereales, legumbres, hortalizas y frutas, así como utilizar aceite de oliva y sustituir algunos platos de carne por pescado. Recomendar de forma individual el consumo moderado de alcohol y de forma general el ejercicio aeróbico regular en tiempo de ocio. Estas modificaciones dietéticas se acercan a la llamada dieta mediterránea.

Factores protectores de Enfermedad Cardiovascular	
1. Dieta	-Acidos grasos monoinsaturados -Aceite de pescado -Fibra -Antioxidantes
2. Alcohol	
3. Genética	-Interacción gen-ambiente
4. Actividad física	
5. Terapia hormonal sustitutiva no contraceptiva	
6. Factores conductuales y psicosociales.	

Tabla I

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.
2. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:1-211.
3. Carmena R, Ros E, Gomez-Gerique JA. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989;11-19.
4. Campero B, Fisac C, Zambón D, Coronas R, Ros-Rahola E. Alimentación y obesidad: mitos y dietas alternativas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998;10:136-146.
5. Hoffman RM, Garewal HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1995;155:241-244.
6. Weisburger JH. Evaluation of the evidence on the role of tomato products in disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218:140-143.
7. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Ferrucci L, Pahor M, Wallace RB, Hennekens CH. Serum iron level, coronary artery disease, and all-cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79:120-127.
8. Hanna EZ, Chou SP, Grant BF. The relationship between drinking and heart disease morbidity in the

United States: results from the National Health Interview Survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:111-118.

9. Keil U, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997;8:150-156.
10. Dai J, Miller BA, Lin RC. Alcohol Feeding impedes early atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice: factors in addition to high-density lipoprotein-apolipoprotein A1 are involved. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:11-18.
11. Hennekens CH, Willett W, Rosner B, Cole DS, Mayrent SL. Effects of beer, wine, and liquor in coronary deaths. *JAMA* 1979;242:1973-1974.
12. Rosenberg L, Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Miettinen OS, Stolley PD. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young women. *Am J Public Health* 1981;71:82-85.
13. Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Shapiro S. Alcoholic beverages and myocardial infarction in young men. *Am J Epidemiol* 1985;121:548-554.
14. Yano K, Rhoads GG. Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii. *N Engl J Med* 1977;297:405-409.
15. Kagan A, Yano K, Rhoads GG, McGee DL. Alcohol and cardiovascular disease: the Hawaiian experience. *Circulation* 1981;64:27-31.
16. Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, Racic Z, Dawber T, Gordon T et al. Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: the Yugo-

slavia cardiovascular disease study. *Lancet* 1980;1:613-616.

17. Salonen JT, Puska P, Nissinen A. Intake of spirits and beer and risk of myocardial infarction and death a longitudinal study in eastern Finland. *J Chron Dis* 1983;36:533-543.

18. Kittner SJ, García PM, Costas RJ, Cruz VM, Abbott RD, Havlik RJ. Alcohol and coronary heart disease in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 1983;117:538-550.

19. Friedman LA, Kimbali AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124:481-489.

20. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-273.

21. Rimm EB, Giovannucci EI, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991, 338:464-468.

22. Farchi G, Fidanza F, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and mortality in the Italian rural cohorts of the seven countries study. *Int J Epidemiol* 1992;21:74-81.

23. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, exdrinkers and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990;66:1237-1242.

24. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Relation of alcohol beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1986;58:710-714.

25. Gronback M, Deis A, Sorensen TA, Becker U, Schohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *Br Med J* 1995;310:1165-1169.

26. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcoholic beverage choice and risk of coronary artery disease mortality: do red wine drinkers fare best?. *Am J Cardiol* 1993;71:467-469.

27. Rayo I, Marín Huerta E. Vino y corazón. *Rev Esp Cardiología* 1998;51:435-449.

28. Lasunción MA, Ortega H, Carrero P, Martínez-Botas J, Álvarez JJ, Gómez-Coronado D. Flavonoides del vino y oxidación de las lipoproteínas plasmáticas. En: Medina FX, editor. *La alimentación mediterránea. Historia, cultura, nutrición*. Barcelona: Icaria-Antrazyt, 1996;295-308.

29. Serafini M, Maiani G, Ferro-luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Nutr* 1998;128:1003-1007.

30. Lasunción MA, Olmos JM, Entrala A, Herrera E. Fenotipos de apo E y niveles de lipoproteínas en la población laboral del Hospital Ramón y Cajal. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;2:7.

31. James RW, Boemi M, Giansanti R, Fumelli P, Pometta D. Underexpression of apolipoprotein E4 isoform in an Italian population. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1993;13:1456-1459.

32. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.

33. Bowman ED, Bromeke B, Lensing W, Shields PG. Apolipoprotein E allelic frequency in elderly smokers. *Am J Med Genet* 1998;76:32-36.

34. Galton DJ, Mattu R, Needham EW, Cavanna J. Identification of putative beneficial mutations for lipid transport. *Z Gastroenterol* 1996;34:56-58.

35. López-Miranda J, Ordovas JM, Mata P, et al. Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1994;35:1965.

36. Manttari M, Koskinen P, Enholm C, et al. Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism* 1991;40:217-21.

37. Marín C, Jansen S, López Segura F, et al. Polimorfismo de la apoproteína A-IV y respuesta lipídica a la grasa saturada. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994;6:14(abstrat).

38. Mata P, Ordovás JM, López-Miranda J, et al. Variation at the apolipoprotein A-IV gene locus affects plasma LDL cholesterol response to an NCEP step 2 diet. *Circulation* 1992; 86:1-405.

39. Ostos MA, Jansen S, Marín C, et al. Influencia de la mutación 347-serina de la apoproteína A-IV sobre la respuesta lipídica a la grasa saturada. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6:13(abstrat).

40. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-75.

41. Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:901-909.

42. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.

43. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación.

Ginebra 1992, OMS, (Serie de Informes Técnicos nº 841). Versión en español 1994.

44. Abrams J, Vela BS, Coultas DB, Samaan SA, Malhotra D, Roche RJ. Factores de riesgo coronario y su modificación: Lípidos, Tabaco, Hipertensión, Estrógenos y Edad. *Curr Probl Cardiol*. Edición española. Febrero 1996; 97-166.

45. Kannel WB, Eaker ED. Psychosocial and other features of coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 112:1066-73.

46. Kannel WB. Factores de riesgo en la enfermedad

coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. *Hiperten y Arterioscle* 1989;1:77-86.

47. *Primer de Cardiología Preventiva*. Primera edición española. Factores conductuales y psicosociales, procesos y estrategias. Levine DM, MD, MPH, ScD. 1996;163-170.

48. Whiteman MC, Deary IJ, Lee AJ, Fowkes FG. Submissiveness and protection from coronary heart disease in the general population: Edinburgh Artery Study. *Lancet* 1997; 350:541-545.