

16.º SIMPOSIO CIENTÍFICO ALIMENTACIÓN, LÍPIDOS Y ATROSCLEROSIS

Dieta y prevención de enfermedad coronaria

Diet and prevention of coronary heart disease

Miguel A. Rubio

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos desarrollados a partir de la década de los sesenta, entre los que figura como más representativo el estudio de 7 países, dejaron constancia de la estrecha relación entre el consumo de grasa y de ciertos tipos de ácidos grasos con la enfermedad cardiovascular (ECV)¹. Se implicó por vez primera a las grasas saturadas y al colesterol como los elementos nutricionales directamente más relacionados en el desarrollo de la ECV, mientras que las grasas insaturadas ejercían un efecto opuesto². El tipo de dieta de cada población es el principal determinante de las manifestaciones clínicas de la ECV³. En España, el estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) mostró que el consumo de grasa saturada y colesterol (según el índice colesterol-grasa saturada) se correspondía con las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de las regiones participantes³ (fig. 1).

La ingestión de diferentes cantidades de ácidos grasos y colesterol sigue siendo la referencia de las pautas nutricionales indicadas en la prevención y tratamiento de las dislipemias. Pero conviene resaltar que hay otros elementos de la dieta (vitaminas, minerales, fitoquímicos, etc.) que son determinantes en esta relación entre dieta y riesgo cardiovascular (tabla 1), y no sólo desde el punto de vista de la teoría lipídica de la arteriosclerosis sino a través de la influencia que la dieta ejerce sobre otros elementos copartícipes del riesgo cardiovascular, como la disfunción endotelial, la trombogénesis, el control del ritmo cardíaco, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo y las concentraciones de homocisteína, entre otros.

Vamos a analizar cada uno de los componentes de la dieta que guarda relación con el riesgo cardiovascular y las orientaciones sobre su consumo.

Grasa saturada

Las grasas saturadas, junto al colesterol y a los ácidos grasos *trans*, son los nutrientes más directamente implicados en el incremento de las concentraciones de cLDL y, por extensión, del riesgo cardiovascular (RCV). Sin embargo, no todos los ácidos grasos saturados presentan igual potencial hipercolesterolemiante, quedando bien patente que son los ácidos grasos de cadena larga los responsables de esta acción.

El ácido láurico (C12:0) presenta una capacidad hipercolesterolemianta dos tercios inferior a la del palmitico y a la del mirístico⁵. Se encuentra en los aceites tropicales de coco (45%) y palmiste (47%), de uso frecuente en la industria de helados y repostería en general. El aceite de palmiste es utilizado como sucedáneo del chocolate para llenar o cubrir diferentes galletas, bollos, etc. El ácido mirístico (C14:0), característico de la grasa láctea, constituye el ácido graso saturado que ejerce el mayor poder aterogénico y trombogénico⁶. Su efecto hipercolesterolemianta es de 4 a 6 veces mayor que el del palmitico. El ácido palmitico (C16:0), presente en el aceite de palma y en la mayor parte de la grasa animal, tiene una acción hipercolesterolemianta intermedia entre el ácido mirístico y el láurico^{7,8}. El aceite de palma se emplea cotidianamente en la industria de la bollería, repostería, galletería, etc., por sus condiciones de manejabilidad (es sólido a temperatura ambiente) y bajo coste. Por último, el ácido esteárico (C18:0) hasta hace poco se suponía que tenía un efecto neutro sobre el perfil

Correo electrónico: marubio@futurnet.es

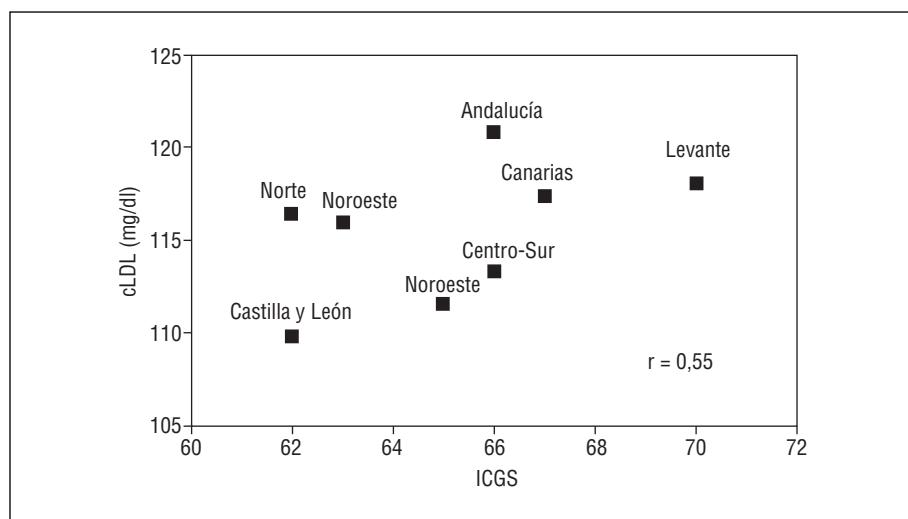


Figura 1 Correlación entre la ingesta de grasa saturada y colesterol, en función del índice colesterol-grasa saturada y concentraciones de cLDL en regiones españolas (estudio DRECE). ($ICGS = [g GSAT \times 1,01] + [mg CHOL \times 0,05]$).

Tabla 1 Nutrientes de la dieta relacionados con el riesgo cardiovascular

Nutrientes desfavorables	Nutrientes favorables
Ácidos grasos saturados de cadena larga	Ácidos grasos monoinsaturados
Ácidos grasos con configuración <i>trans</i>	Ácidos grasos poliinsaturados
Colesterol dietético	Esteroles vegetales
Hidratos de carbono de alta carga glucémica	Fibra soluble
Algunos minerales (metales pesados)	Flavonoides
	Vitaminas antioxidantes
	Alcohol

de las lipoproteínas, similar al producido tras la ingestión de carbohidratos, debido a su transformación ulterior en ácido oleico⁹. Aunque se reconoce su nulo poder aterogénico cuando ha sido transformado en ácido oleico, puede ser nocivo en su fase prehepática. Se ha descrito que, al igual que otros ácidos grasos saturados, el ácido esteárico puede incrementar la activación del factor VII y aumentar las concentraciones de lipoproteína (Lp) (a) y del fibrinógeno, aspectos que favorecen una situación protrombótica^{10,11}; no obstante, estas acciones se producen con ingestiones elevadas de esteárico (8-9% de la energía) observadas en situaciones experimentales. Sin embargo, el porcentaje habitual de ingestión de ácido esteárico en nuestra dieta es del 3,5% y en ese nivel su efecto es prácticamente nulo. Esto es importante, porque la política de reducción de los ácidos grasos *trans* en la elaboración de las margarinas consiste en transformarla en ácido esteárico (mucho más seguro), lo que supondría un incremento adicional del 1% de esteárico, un nivel aún muy aceptable¹². Aun conociendo que la repercusión de este ácido graso es menor que la de los otros, es recomendable que los alimentos ricos en ácido esteárico, como el chocolate, la grasa de vacuno o los lácteos enteros, deban tomarse con la misma precaución que cualquier otro

alimento rico en grasa saturada, ya que contienen en el mismo alimento cantidades variables de otros ácidos grasos saturados.

Empíricamente, podríamos establecer una graduación de mayor a menor potencial aterogénico para estos tipos de ácidos grasos: mirístico > palmítico > láurico > esteárico.

A pesar de 50 años de evidencias poblacionales, clínicas y experimentales, recientemente se ha cuestionado que las grasas saturadas se asocien con el RCV. En un metaanálisis de 21 estudios poblacionales prospectivos, que incluyen 347.747 sujetos seguidos entre 5-23 años, los autores no encontraron que haya evidencia epidemiológica para concluir que la grasa saturada se asocie con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria (EC) o ECV¹³. Según los autores, es más importante la relación grasa poliinsaturada:saturada (ratio P:S > 0,49) el que confiere más protección. De hecho, cambiar el consumo de grasa saturada (< 10% de la energía) por insaturada es más beneficioso que hacerlo por hidratos de carbono, ya que induce una dislipemia aterogénica (disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL], aumento de partículas LDL pequeñas y densas)¹⁴. Este controvertido análisis acerca del dudoso efecto de la grasa saturada sobre el RCV no ha tenido en cuenta otros factores que pueden influir en el riesgo final, como la ingestión concomitante de colesterol o de ácidos grasos *trans*, o los efectos sobre otros factores distintos del colesterol plasmático, entre otros muchos¹⁵.

Ácidos grasos *trans* derivados de la hidrogenación

Los ácidos grasos *trans* se encuentran de manera natural en una pequeña proporción en la carne de vacuno y los derivados lácteos, sin apenas efectos sobre las concentraciones de colesterol plasmático. Por el contrario, los ácidos grasos *trans* derivados de la hidrogenación parcial de los aceites y que suponen el mayor porcentaje de consumo de ácidos grasos *trans* de la población, elevan las concentraciones de

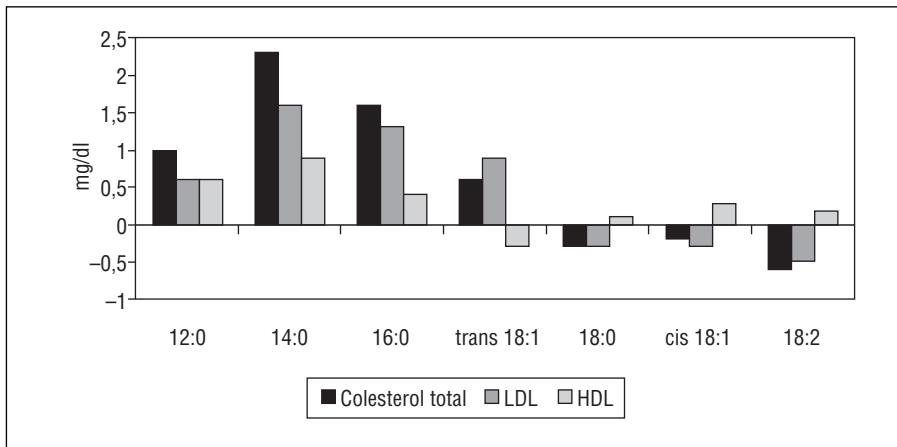


Figura 2 Efecto de la ingestión de diferentes tipos de ácidos grasos sobre las concentraciones de lipoproteínas. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

cLDL en una proporción similar a como lo hacen las grasas saturadas, pero también con la particularidad de que disminuyen las concentraciones de cHDL (fig. 2). De igual modo, hay evidencia de que los ácidos grasos *trans* incrementan las concentraciones de triglicéridos (3 mg/ dl por cada 2% de las calorías) y las concentraciones de Lp(a) (0,5 mg/ dl por cada 2% de las calorías en forma de *trans*)¹⁶. En otros estudios se ha observado que la ingestión excesiva de *trans* se asocia con un incremento de marcadores inflamatorios, como la proteína Creactiva, la interleucina-6 o los receptores solubles del factor de necrosis tumoral, lo que le confiere un efecto adicional de incremento de RCV^{17,18}.

Varios estudios epidemiológicos observacionales de casos-controles, analizando la ingesta de alimentos o utilizando marcadores biológicos (como el tejido adiposo), han encontrado una asociación positiva entre el elevado consumo de ácidos grasos *trans* y el riesgo de infarto de miocardio por encima del riesgo que implica consumir grasa saturada¹⁹⁻²¹. Así, se ha podido constatar que la sustitución del 2% de la ingesta energética a partir de ácidos grasos *trans* por ácidos grasos con configuración *cis*, comporta una disminución del 23% del riesgo de EO²⁰.

Más allá del efecto que la ingestión de ácidos grasos *trans* tiene sobre el RCV, también se ha publicado que este tipo de ácidos grasos puede incrementar en casi un 40% el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 entre los sujetos más proclives a presentar resistencia a la insulina²².

Los ácidos grasos *trans* se pueden encontrar en casi todas las margarinas y multitud de alimentos procesados, desde productos de bollería-panadería a las patatas fritas congeladas, cremas de untar, precocinados congelados, helados, aperitivos, etc. Estos ácidos grasos *trans* artificiales son ingredientes innecesarios en nuestra dieta y por ello hay un interés de la Administración en reducir o suprimir su consumo. En Estados Unidos ya es obligatorio indicar en la información nutricional del etiquetado de los productos dirigidos al consumo diario la cuantía de ácidos grasos *trans* contenida en cada producto, una acción que rápidamente va a ser emulada en la Unión Europea. Algunas medidas sociales, como la realizada por el Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York, que ha restringido el consumo de grasa saturada y ácidos grasos *trans* en las cadenas de restaurantes, ha conseguido disminuir en más del 50% las concentra-

ciones de estos ácidos grasos aterogénicos en menos de 2 años²³. El éxito de esta acción ha sido un referente para otras ciudades y estados americanos. Estas acciones ya habían sido tomadas con anterioridad a nivel estatal por las autoridades sanitarias de los Países Bajos y Dinamarca, entre otros, donde el consumo de margarinas constituye la principal grasa de adición de su dieta²⁴.

Ácidos grasos monoinsaturados con configuración *cis*

Aunque el aceite de oliva contiene ácido oleico como el principal ácido graso monoinsaturado (AGMI) con configuración espacial *cis*, no debemos olvidar que otros alimentos también contienen AGMI en una mayor o menor proporción: frutos secos, aguacate, aceite de girasol rico en oleico y la mayoría de las carnes.

Como ya se constató hace más de 3 décadas, el ácido oleico tiene un efecto neutro sobre los lípidos plasmáticos, salvo que sustituya a una dieta alta en grasa saturada y entonces se producen disminuciones en las concentraciones de cLDL entre el 10 y el 14%^{25,26}, manteniendo altas las concentraciones de cHDL. Del mismo modo que disminuye las concentraciones de triglicéridos cuando los AGMI sustituyen a la misma proporción de hidratos de carbono.

Uno de los aspectos más interesantes del consumo de los AGMI es su capacidad de resistencia a la oxidación de las partículas de LDL. Las dietas ricas en aceite de oliva producen menos oxidación de las partículas de LDL que cuando se consume grasas poliinsaturadas²⁷ o carbohidratos²⁸.

Otras muchas acciones beneficiosas que se atribuyen empíricamente a los AGMI, en realidad se observan cuando se consume aceite de oliva virgen o virgen extra, que contiene una serie de componentes minoritarios como son los esteroles, tocopheroles, escualeno y compuestos fenólicos (hidroxitirosol, oleuropeína)^{29,30}. La cantidad de polifenoles depende de la variedad y grado de madurez de la aceituna, de las condiciones del clima y del suelo, así como del tipo de aceite. Por ejemplo, el aceite refinado no contiene ningún compuesto polifenólico, mientras que el aceite de oliva virgen y el virgen extra son los que más variedad y cantidad tienen de estos compuestos³¹.

El aceite de oliva parece guardar interesantes secretos aún por analizar en detalle. Más allá de sus acciones sobre

Tabla 2 Beneficios potenciales del aceite de oliva virgen en aterosclerosis y factores de riesgo cardiovascular

Disminución de las concentraciones de cLDL cuando sustituye a grasas saturadas
Disminución de las concentraciones de triglicéridos cuando sustituye a hidratos de carbono
Resistencia a la oxidación de partículas de LDL
Mejoría de la resistencia a la insulina
Disminución de la presión arterial
Menor efecto trombogénico
Mejoría de la función endotelial
Menor reclutamiento de moléculas de adhesión endotelial
Disminución de la inflamación asociada a la ingestión de grasas
Menor lipemia posprandial
Menor aumento de peso respecto al consumo de otros aceites

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

el metabolismo de las lipoproteínas, diferentes estudios sugieren que el aceite de oliva ejerce otras muchas acciones: sobre la lipemia posprandial, la presión arterial, la trombogénesis y la función endotelial³² (tabla 2). Aunque los datos son más limitados, se ha sugerido que el aceite de oliva puede disminuir la agregación plaquetaria³³; aumentar la fibrinólisis disminuyendo la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)³⁴; reducir la capacidad endotelial de promover la adhesión de monocitos³⁵ mejorando, en suma, la función endotelial, tanto en sujetos normolipémicos como hiperlipémicos³⁶; estimular la expresión de las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCP-1, UCP-2 y UCP-3) en el tejido adiposo marrón, lo que aporta una nueva visión a los mecanismos de la regulación del peso corporal a través de la ingestión de nutrientes³⁷. También se ha descrito que el aceite de oliva virgen evita la activación del factor nuclear κB (asociado

con citocinas inflamatorias y agregación plaquetaria implicadas en el desarrollo de la arteriosclerosis), pudiendo explicar, en parte, el efecto cardioprotector de este tipo de aceite³⁸. Por último, se ha descrito una mejoría en la sensibilidad de la insulina, en situaciones de resistencia a la insulina asociada a un aumento de la liberación de la incretina GLP-1³⁹.

Ácidos grasos poliinsaturados: linoleico y linolénico

Los 2 tipos principales de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) esenciales son los de la serie ω-6 y ω-3. El ácido graso predominante de la serie ω-6 es el ácido linoleico (AL) (C18:2), que proviene principalmente de los aceites de semillas, aunque también las grasas animales contienen pequeñas cantidades de AL. El ácido linolénico (ALA) (C18:3) es un ácido graso de la serie ω-3, que se encuentra en los aceites de soja, borraja, colza y línaza, las nueces y la verdolaga.

Los AGPI son precursores de eicosanoïdes, como los tromboxanos, leucotrienos y las prostaglandinas. El AL es precursor del ácido araquidónico (AA), mientras que el ALA lo es del ácido eicosapentanoico (EPA). Los ácidos grasos ω-6 y ω-3 compiten por los mismos sistemas enzimáticos ($\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas) con una mayor competición a nivel del AA y del EPA y docosahexanoico (DHA) (fig. 3). Sus propiedades biológicas son diferentes; por ejemplo, las derivadas del EPA y DHA presentan acciones antitrombóticas, vasodilatadoras, antiinflamatoria y antiinflamatoria, prácticamente todo lo contrario de lo que sucede con los metabolitos derivados del AA.

Ácido linoleico

Cuando la ingestión de AL es inferior al 10% de la energía, reduce en torno a un 15% las concentraciones de cLDL, cuando sustituye a la grasa saturada de la dieta, pero a elevadas concentraciones también puede reducir las con-

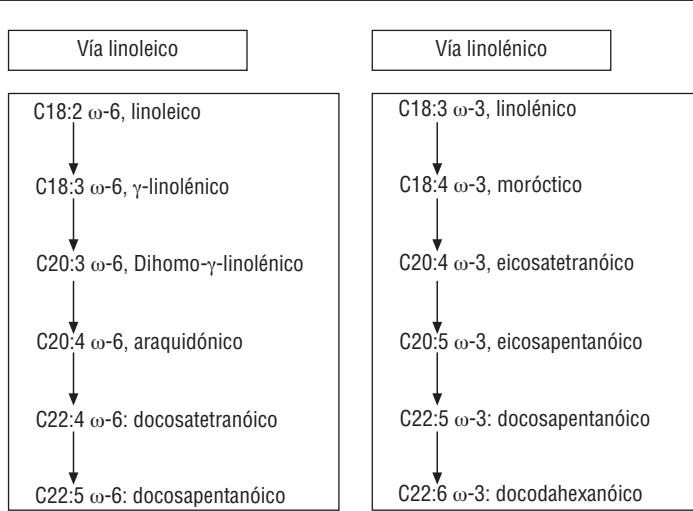


Figura 3 Rutas metabólicas de los ácidos grasos poliinsaturados linoleico (ω -6) y linolénico (ω -3).

centraciones de cHDL (en una proporción de un 1% por cada 2% del total de calorías) siempre que el AL sustituya a la grasa saturada o a los AGMI⁴⁰. Aunque los efectos sobre los lípidos plasmáticos son muy similares a los obtenidos con los AGMI, sin embargo, por su facilidad a la oxidación, no es conveniente incrementar su consumo por encima del 7% de las calorías totales diarias.

Ácido α -linolénico

Se ha objetivado que la alta ingesta de ALA se correlaciona con tasas más bajas de EC, como sucede en las poblaciones de Creta y Japón. En la ruta metabólica del ALA, una pequeña proporción (5-10%) se transforma en EPA y DHA, por lo que algunos autores han indicado que posee acciones similares a estos ácidos grasos presentes en el pescado.

Diferentes estudios de intervención con ALA en sujetos con EC (como el Lyon Heart Study) han demostrado una reducción de la mortalidad a 5 años del 70% en el grupo experimental, posiblemente debido a propiedades antiarrítmicas atribuidas a la ingestión de ALA⁴¹.

Otra cuestión diferente son los efectos que tiene la ingestión de alimentos ricos en ALA, como son los frutos secos, sobre el RCV. Los frutos secos pueden proteger de la EC a través de otros mecanismos, ya que contienen una alta proporción de grasa insaturada, vitaminas antioxidantes (vitamina E), fibra, magnesio, arginina (precursor del óxido nítrico), cobre y ácido fólico, entre otros, que les confieren propiedades hipolipemiantes, antiagregantes, vasodilatadoras (mejorando la función endotelial) y antiarrítmicas, aspectos ciertamente protectores frente a la EC^{42,43}.

Ácidos grasos poliinsaturados ω -3: eicosapentanoico y docosahexanoico

Los ácidos EPA y DHA proceden del fitoplancton, base de la cadena alimentaria de los peces. Dentro del organismo humano, los ácidos grasos ω -3 son componentes estructurales de los fosfolípidos de membrana de tejidos, en especial de la retina, el cerebro y los espermatozooides⁴⁴.

A pesar de que diferentes estudios poblacionales de carácter observacional mostraban una asociación entre el elevado consumo de pescado con una menor tasa de ECV, otros no encontraron esa relación, de tal manera que parece que la ingestión de pescado, en prevención primaria, tiene un escaso efecto protector marginal (en torno al 10% sobre la EC)⁴⁵⁻⁴⁸. No sucede lo mismo en prevención secundaria, donde el consumo de al menos 1 g de EPA/DHA confiere un efecto protector entre el 20-30% frente a la posibilidad de sufrir un episodio de muerte súbita o de un reinfarto fatal⁴⁹⁻⁵¹. Esta acción beneficiosa se atribuye al efecto antiarrítmico del consumo de ω -3⁵².

La actuación de los ácidos grasos ω -3 procedentes del pescado se establece a diferentes niveles: en el metabolismo de las lipoproteínas (disminuyendo las concentraciones de triglicéridos), en la formación de eicosanoïdes y en los mecanismos de regulación de la trombogénesis y la función endotelial (tabla 3).

Quedan algunas cuestiones pendientes de resolver, como conocer la dosis realmente efectiva de ω -3, las diferencias

Tabla 3 Acciones de la ingestión de los ácidos grasos ω -3 en el metabolismo de lipoproteínas, eicosanoïdes y pared vascular

Metabolismo de lipoproteínas

Disminución de la síntesis de partículas de VLDL
Disminución de las concentraciones de triglicéridos
Aumento de las concentraciones de cHDL₂
Disminución de las concentraciones de Lp(a)

Metabolismo de eicosanoïdes

Inhibición de la síntesis TXA₂
Disminución de la concentración de LTB₄
Estimulación de la liberación de prostaciclina en combinación con la PGI₃
Inhibición de la síntesis de AA

Acciones sobre la hemostasia

Disminución de las concentraciones de fibrinógeno
Disminución de la agregación plaquetaria
Aumento de la actividad de la proteína C
Disminución del factor von Willebrand
Disminución de la trombomodulina

Acciones sobre la pared vascular

Disminución de la adhesión de monocitos
Disminución de la expresión endotelial de moléculas de adhesión (VCAM-1, selectina-E, ICAM-1)
Estimulación del óxido nítrico
Disminución de las concentraciones de IL-6 e IL-8
Inhibición de la producción de PDGF
Reducción de la viscosidad sanguínea
Mejora la disfunción endotelial
Disminuye la presión arterial

Acción antiarrítmica

AA: ácido araquidónico; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

entre consumo de pescado o ingesta de cápsulas de ω -3, los efectos sobre otros procesos cardiovasculares y, en especial, la implicación de los posibles contaminantes ambientales, como el metil-mercurio y otros metales pesados^{53,54} o por sustancias organocloradas⁵⁵ sobre los efectos positivos de los ácidos grasos ω -3 en la salud en general y su relación con episodios de arritmia tras infarto agudo de miocardio.

A la vista de las experiencias anteriormente referidas, se ha propuesto una serie de recomendaciones acerca del consumo de ácidos grasos ω -3 en la población⁵⁶:

- Población general. Consumo de pescado 2 veces a la semana, complementando el aporte de ácidos ω -3 de otra naturaleza: soja, frutos secos (especialmente nueces), verdolaga, borraja, semillas de lino, etc.
- Población en prevención secundaria. Ingestión de 1 g de EPA y DHA, procedente del consumo de pescado (predominantemente graso) o de cápsulas de ω -3.
- Pacientes con hipertrigliceridemia: 2-4 g de EPA + DHA en forma de cápsulas de ω -3.

—Debe evitarse el consumo de pescados muy grasos en embarazadas, lactantes y niños pequeños, debido a la posible ingestión de mercurio y sus repercusiones sobre el desarrollo cerebral.

Colesterol dietético

El colesterol disponible en el intestino procede de la dieta (200-500 mg/día) y de la bilis (600-1.000 mg/día). De esta cantidad total diaria se absorbe un promedio del 50% y la cantidad restante se elimina por las heces en forma de esteroides neutros. En esta capacidad limitante en la absorción intestinal del colesterol interviene multitud de factores genéticos, fisiológicos y también de la interacción con otros nutrientes de la dieta (fibra, fitoesteroles, esteroles marinos, cantidad de grasa de la dieta, etc.)⁵⁷. En conjunto, podemos decir que la absorción del colesterol libre es mucho menor que la absorción intestinal de triglicéridos. Por ello, diferentes estudios metabólicos han demostrado que la ingestión de colesterol produce un incremento moderado en la colesterolemia en comparación con la que produce la ingestión de ácidos grasos saturados o de ácidos grasos *trans*⁵⁸.

El análisis de diferentes metaanálisis sobre el tema pone de manifiesto que por cada 100 mg de colesterol que se incluye o se extrae de una dieta, el colesterol total se incrementa de 2 a 6 mg/dl y el cociente colesterol total/cHDL aumenta en 0,02 unidades⁵⁹. Esta variación se traduce en un incremento del riesgo de EC aproximadamente de un 1%. La restricción de los alimentos ricos en grasas saturadas en una dieta prudente comporta ya una limitación también en la ingestión de colesterol, pero a la vista de los resultados anteriormente comentados no parece que existan suficientes razones científicas para desaconsejar o limitar la ingesta de yema de huevo o de marisco (con bajo contenido en grasa saturada) de una manera tan exigente como hasta ahora se había planteado.

Esteroles vegetales

Los esteroles de las plantas (β -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y sus derivados saturados, los estanoles (sitostanol y campestanol), son los esteroles equivalentes al colesterol de los animales. Nuestra dieta aporta entre 150-450 mg/día de esteroles vegetales, procedentes del consumo de aceites, semillas, maíz, frutas y verduras. Se estima que la absorción de los esteroles vegetales es alrededor del 10% la del sitostanol inferior al 5%⁶⁰. Debido a su semejanza estructural con el colesterol, desplazan a éste de las micelas intestinales produciendo una disminución de la absorción del colesterol procedente de la dieta en torno a un 50%. En un reciente metaanálisis de todos los estudios aleatorizados, doble ciego, se concluye que una ingestión diaria de 2 g de fitoesteroles, ingeridos habitualmente en forma de margarinas, contribuye a reducir las concentraciones de cLDL entre el 9 y el 14%⁶¹. Este efecto se puede apreciar no sólo en poblaciones de sujetos normolipémicos, sino también en individuos con hipercolesterolemia e incluso en niños. Sobrepasar la dosis de 2 g al día no implica un efecto

adicional mayor. Los fitoesteroles pueden presentarse en el mercado unidos a una grasa que los transporta (margarinas, yogures, quesos, salsas, etc.) o como fitoesteroles libres. En el primer caso, los esteroles esterificados deben sufrir una transformación previa en el intestino para convertirse en esteroles libres y así actuar en la formación de la micela. Aproximadamente 1 g de esteroles libres equivale a 1,6-1,7 g de esteroles esterificados, que pueden administrarse 1 vez al día porque permanecen durante horas en el intestino.

El efecto del consumo continuado de esteroles vegetales puede disminuir potencialmente las concentraciones de carotenos (pero no de otras vitaminas liposolubles) sólo si la ingestión de dichas vitaminas es insuficiente durante largos períodos⁶².

Micronutrientes

Dentro de este grupo se encuentran ciertas vitaminas (vitaminas E, C, B₆, B₁₂, ácido fólico, carotenos), minerales (selenio, magnesio) y flavonoides que comprenden más de 4.000 variedades distribuidas en la naturaleza. La característica común a todos ellos es su alta capacidad antioxidante frente a la agresión que suponen los radicales libres.

Vitaminas con capacidad antioxidante

El estudio de MONICA/OMS estudia la relación de la ingesta de vitaminas antioxidantes y de los clásicos factores de riesgo de ECV en 33 países europeos, entre ellos España (representado por Cataluña), y la mortalidad por EC en varones de 20-59 años. Los países con concentraciones plasmáticas más elevadas de vitamina E (α -tocoferol) y de vitamina C presentaban tasas más bajas de mortalidad por EC que aquellos con los valores más bajos de dichas vitaminas. Sin embargo, el retinol, los carotenos o el selenio no muestran una correlación tan importante. En el análisis de regresión múltiple se demuestra que las concentraciones de colesterol total sólo explican el 29% de las muertes por EC, mientras que las concentraciones de α -tocoferol explican por sí solas el 62%. Tomados en conjunto, colesterol, presión arterial, retinol y vitamina E explican el 87% de las muertes por EC. En opinión de los autores, es más determinante, en la aparición de episodios cardiovasculares, el nivel de antioxidación que el de colesterol total. En cuanto a la potencia de las vitaminas antioxidantes, se considera que vitamina E > carotenos > vitamina C⁶³.

En otros estudios, sin embargo, como el estudio EURAMIC (casos-controles, realizado en Europa, con participación de 2 centros españoles, en Granada y Málaga), en el que se analizan concentraciones de antioxidantes en tejido adiposo, no se encontró relación entre concentraciones de tocopherol y EC, pero sí con los β -carotenos (riesgo relativo [RR] de 1,78), pero sólo en el grupo de los fumadores⁶⁴.

En un intento de agrupar resultados, se publica un análisis combinado de 9 cohortes poblacionales que agrupan a 293.172 sujetos, seguidos durante al menos 10 años⁶⁵. Se analizó la ingestión dietética de vitamina E, vitamina C y carotenos, y el riesgo de presentar ECV (incidencia de nue-

vos episodios y mortalidad). Pese a los problemas metodológicos que pueda representar la recogida de datos, el análisis multivariante global demuestra que la vitamina E sólo parece protectora frente a la ECV en mujeres (RR: 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,60-0,96; p = 0,04), pero no en varones (RR: 0,91; IC del 95% 0,71-1,17). En cambio, la vitamina C a dosis > 700 mg/día se mostró protectora frente a episodios cardiovasculares (RR: 0,75; IC del 95% 0,60-0,93), sin que ello necesariamente indique que haya una evidencia clara como para recomendar una suplementación específica.

Los estudios de intervención han proporcionado resultados dispares: en los que se administraba β-carotenos, como el CARET (Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial)⁶⁶ y el ATBC (Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study)⁶⁷, se apreciaron efectos opuestos a los esperables, con un incremento en la incidencia de nuevos casos de ECV y de cáncer de pulmón respecto al placebo. Es posible que los β-carotenos administrados en fórmula de cápsulas y no en combinación con otros carotenos, como habitualmente se encontrarían en la naturaleza, ejercieran una acción más prooxidante que antioxidante.

Otros estudios han administrado dosis diferentes de vitamina E, como el estudio CHAOS (Cambridge Heart Antioxidant Study)⁶⁸ o el realizado por el Grupo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocárdico (GISSI)⁶⁹. De éstos y otros estudios analizados de manera sistemática se desprende que dosis < 400 UI pueden ser beneficiosas, pero al sobrepasar esa cantidad se incrementa de manera significativa el riesgo de mortalidad total⁷⁰.

En general, la administración de vitaminas antioxidantes (carotenos, retinol, vitamina E) ha demostrado que incrementa el riesgo de mortalidad⁷¹, por lo que no es recomendable tomarlas en forma de suplementos vitamínicos, sino recurrir en todo caso al consumo de alimentos que las contienen.

Vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína

La homocisteína (Hcy) es un producto intermedio de la desmetilación del aminoácido metionina, procedente de la dieta. La Hcy a partir de aquí puede seguir 2 caminos metabólicos: a) remetilación a metionina mediante la acción de la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína metil-transferasa (dependiente de la vitamina B₁₂) y que utiliza el 5-metilentetrahidrofolato como dador de metilos (una reacción a su vez catalizada por la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa [MTHFR], dependiente de la vitamina B₆), y b) transulfuración a cistationina, catalizada por la acción enzimática dependiente de la vitamina B₆, cistationina β-sintasa (CBS), que une irreversiblemente la Hcy a la serina para dar cistationina. Ésta, a su vez, produce cisteína por acción de otra enzima dependiente de la vitamina B₆ (fig. 4).

Así que podemos decir que el ácido fólico, la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂ son todos ellos cofactores del metabolismo de la Hcy, si bien la correlación más importante es la que se establece entre los valores de ácido fólico y la Hcy.

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la hiperhomocistinemia es un factor de RCV inde-

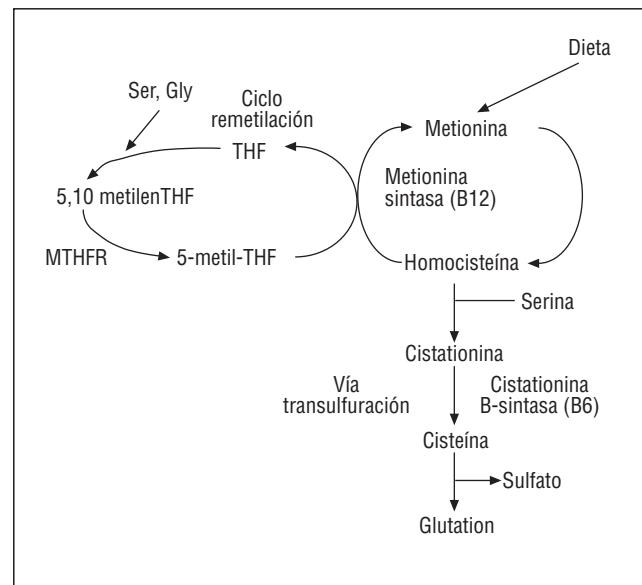


Figura 4 Papel de las vitaminas ácido fólico, B6 y B12 en el ciclo de la homocisteína.

pendiente de la misma magnitud que el tabaco o la hipercolesterolemia y que también tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo en sujetos fumadores e hipertensos. En el metaanálisis de Boushey et al se estima que aproximadamente el 10% del riesgo de la EC puede atribuirse a la homocisteína. En este estudio también se reflejó que un aumento de 5 μmol/l de Hcy comportaría un incremento en la EC equivalente a un aumento de 20 mg/dl en las concentraciones de colesterol total. Sin embargo, la administración de 800 μg de ácido fólico conlleva una disminución promedio de 3 μmol/l de Hcy, lo que en esencia se traduciría en una disminución del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) del 11-16% del 19-24% del riesgo de accidente vascular cerebral y del 25% de tromboflebitis.

Entre las alteraciones genéticas, la deficiencia de la CBS es la responsable de los mayores incrementos de Hcy, como ocurre en la homocistinuria congénita (retraso mental, opacidad corneal, deformidades esqueléticas, tromboembolia, EC prematura). La forma heterocigota es menos severa y presenta concentraciones de Hcy entre 20-40 μmol/l. La mutación del gen de la MTHFR, en su variante termolábil, es la más frecuente en la población general. Un cambio de una base C→T en la posición 677 produce una sustitución de alanina (Ala) por valina (Val). El genotipo homocigoto o heterocigoto para esta condición es mayor en la población afectada de ECV que en la población control, de tal manera que las concentraciones de Hcy están moderadamente más elevadas en presencia de la mutación. La frecuencia de los genotipos en poblaciones occidentales es del 40-45% para los genotipos heterocigotos (Ala/ Val) o normales (Ala/ Ala) y del 10-12% para los genotipos homocigotos (Val/ Val). Esta variante no parece que tenga un mayor significado como factor de riesgo independiente de ECV. Lo único que indica es que este tipo de personas requiere un mayor aporte de folatos para normalizar el metabolismo de la Hcy.

¿Cómo actúa la Hcy como factor de riesgo? La Hcy se autoxida rápidamente, generando gran cantidad de radicales libres (radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno) que producen daño del endotelio. Estos radicales libres pueden generar una disfunción endotelial al empeorar la generación de óxido nítrico. La Hcy también facilita la oxidación de LDL, la peroxidación lipídica y acelera la proliferación de células musculares lisas de la pared arterial. Todos estos mecanismos contribuyen, en suma, a acelerar fenómenos de aterotrombosis.

La suplementación con ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ es fácil de administrar y no presenta ningún efecto secundario. Parece ser, no obstante, que las cantidades de vitaminas deben estar por encima de las cantidades diarias recomendadas para que consigan reducir los valores de Hcy.

Fitoquímicos y flavonoides

Los compuestos fenólicos están ampliamente distribuidos en las plantas. Uno de los principales grupos de los componentes fenólicos son los flavonoides, que son importantes en la contribución del sabor y color de muchas frutas, vegetales y otros productos derivados, como vino, té y chocolate (tabla 4). El papel de los componentes fenólicos no es del todo conocido, pero a pesar de no considerarse nutrientes, sus efectos beneficiosos para la salud están adquiriendo recientemente un papel central en la prevención de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, por su potente capacidad antioxidante.

Diferentes estudios epidemiológicos han evaluado la ingestión de distintos flavonoides y la asociación con la EC. Hertog et al.⁷², en el estudio realizado en la población de Zutphen (Países Bajos), encontraron que una ingestión de flavonoides > 30 mg/día se asoció con una reducción del 68% en la mortalidad por EC, aunque la asociación con la incidencia de IAM fue menor. Las mayores fuentes de flavonoides procedían del consumo de té, seguido de cebollas y manzanas y, en menor medida, de plantas como el perejil y el tomillo. En la misma población se analizó el consumo de flavonoides y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). Tras 15 años de seguimiento, de nuevo el consumo elevado de té (> 4,7 tazas/día) se asociaba con una incidencia significativamente inferior de ACV respecto a los que consumían menos cantidad de esta infusión (2 tazas/día)⁷³. El estudio de 7 países⁷⁴, que engloba a 16 cohortes poblacionales, encontró igualmente una asociación inversa y significativa entre la ingestión de flavonoides y el riesgo de mortalidad cardiovascular. La población japonesa, con una ingestión de 61 mg/día procedente del té, era la que menor tasa de mortalidad por EC presentaba.

En el estudio de seguimiento prospectivo del estudio de profesionales sanitarios americanos⁷⁵ (n = 34.789) no se encontró asociación entre el consumo de los principales flavonoides (quercetina, miricetina, camferol e ingesta de flavonoides totales) con la EC. El origen de los flavonoides en esta población procedía del consumo de té (25%), cebollas (25%), manzanas (10%) y brócoli (7%).

El consumo no sólo de frutas y verduras, sino también de hierbas aromáticas y especias, contiene diferentes sus-

Tabla 4 Procedencia de los flavonoides a partir de algunos alimentos

Flavonoide	Fuentes
Catequinas	Té, vino tinto
Flavononas	Frutas cítricas
Flavonoles (quercetina)	Cebollas, olivas, té, vino, manzanas
Antocianidinas	Frutos del bosque, uvas, frutas coloreadas, cacao
Ácido cafeico	Uvas, vino, olivas, café, manzanas, tomates, ciruelas, frutos del bosque

tancias fenólicas que modulan el metabolismo del AA y la agregación plaquetaria (tabla 5). La presencia de glucósidos del campferol, ramnetina, quercetina y amidas fenólicas se cree que le confieren propiedades antioxidantes al pimiento. Similares a los compuestos fenólicos antioxidantes, el ácido cumárico, ácido ferúlico, curcumina y ácido cafeico, que se encuentra en el cilantro, cúrcuma, regaliz, orégano, sésamo y romero, inhiben la formación de nitrosaminas in vitro y previenen de la lipoperoxidación in vivo. El ácido rosmarínico es un potente antioxidante no sólo por su capacidad de arrastrar aniones superóxidos, sino también por su capacidad quelante de iones de hierro. Algunos diterpenos que se encuentran en el romero, como el ácido carnósico y carnosol, se han identificado como potentes antioxidantes. En suma, toda una variedad de fitoquímicos se ha encontrado en hierbas y especias que contribuyen también a incrementar la capacidad antioxidante de la dieta.

Los fitoestrógenos (FS) son componentes de las plantas con una actividad estrogénica débil. Los FS están presentes en frutas, vegetales y cereales que habitualmente consumimos: los granos de soja, el clavo, los brotes de alfalfa y las semillas oleaginosas (en especial las de lino o linaza) son fuentes importantes de FS.

De una manera amplia, los FS se dividen en 3 clases principales: isoflavonas, cumestanos y lignanos. La soja no procesada contiene 1,2-4,2 mg de isoflavonas/g peso seco, mientras que los derivados de la soja, como la harina de soja, la proteína vegetal de soja, contienen 1,1-1,4 mg/g de peso seco. Los alimentos de segunda generación derivados de la soja, como el yogur, el tofu y el tempeh, contienen el 6-20% de las isoflavonas que se encuentran en los granos de soja natural.

Hay diferentes estudios clínicos realizados con extractos de proteína de soja, con productos derivados de la soja o con isoflavonas, dando resultados unas veces favorables y otras sin efecto. El metaanálisis de 38 estudios experimentales o clínicos⁷⁶ mostró que una ingestión de productos derivados de la soja o de proteína de soja, equivalente a unos 40 g/día de soja, produjo una disminución significativa en las concentraciones de colesterol total (9,3%, cLDL (12,9%) y triglicéridos (10,5%). Aproximadamente 100 mg de isoflavonas de soja contenidos en un vaso de leche de soja disminuyen 5 mg/dl las concentraciones de cLDL⁷⁷.

Tabla 5 Efectos de diferentes especias sobre la agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides

Especie	Efecto sobre plaquetas
Ajo	Reduce la formación de tromboxano Reduce la incorporación de araquidónico en los fosfolípidos plaquetarios
Cebolla	Antiagregante Reducción de la formación de tromboxanos
Jengibre	Antiagregante Reducción productos vía ciclooxygenasa
Clavo	Antiagregante Reducción productos vía ciclooxygenasa y lipoxygenasa
Comino	Inhibe la agregación inducida por araquidónico
Cúrcuma	Reduce la formación de tromboxano Inhibición agregación inducida por araquidónico Reducción liberación de araquidónico Reducción formación de tromboxano Reduce la incorporación de araquidónico en los fosfolípidos plaquetarios

Otro de los mecanismos de acción conocidos de los FS y que es primordial en la prevención de las ECV es su potencial antioxidante⁷⁸. Las isoflavonas pueden inhibir significativamente la peroxidación lipídica, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. Se ha establecido un orden jerárquico en la actividad antioxidante de varias isoflavonas que es: genisteína > daidzeína = genistina = biochanina A = daidzina > formononetina = ononina.

Fibra dietética y riesgo cardiovascular

El consumo de fibra, especialmente la de tipo soluble o viscosa, es capaz de disminuir, de manera modesta, las concentraciones de colesterol de una manera dependiente de la dosis sin modificar las concentraciones de cHDL. Los resultados obtenidos a partir de 67 estudios metabólicos, realizados en 2.990 sujetos, han señalado que cada gramo de fibra procedente de *Psyllium* (*plantago ovata*) reduce 1,1 mg/dl el colesterol total; 1 g de salvado de avena lo reduce en 1,4 mg/dl; 1 g de pectina en 2,7 mg/dl, y 1 g de goma guar en 1,1 mg/dl⁷⁹. De forma general podemos decir que cada 5-10 g de fibra soluble reduce las concentraciones del cLDL entre un 5-10%.

La fibra insoluble (principalmente cereales, verduras y frutas) se ha asociado a disminución del RCV no por sus acciones sobre el metabolismo de lipoproteínas, sino por la aportación de una cantidad importante de fitoquímicos ricos en flavonoides que disminuyen la oxidación de las lipoproteínas.

Globalmente, por cada incremento de 10 g/día de fibra se observa una reducción del 10-30% de episodios de ECV (en especial mortalidad por EC).

Propuesta de dieta saludable para la prevención del riesgo cardiovascular

Para que una dieta sea recomendable a toda la población, tanto adulta como infantil, requiere:

- Que la composición en alimentos sea variada y adaptada a las costumbres culturales y hábitos de vida del sujeto y del entorno.
- Que aporte suficientes calorías para atender a las necesidades energéticas de los sujetos sanos, ayudando a mantener un peso adecuado.
- Que sea equilibrada en cuanto a la proporción de proteínas, carbohidratos y lípidos que aporte.
- Que tenga un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos y otros factores de RCV.
- Que aporte suficientes minerales, oligoelementos y vitaminas para cubrir los aportes recomendados.
- Que aporte alimentos ricos en fibra y un contenido bajo en azúcar refinado y sal.
- Que el consumo de bebidas alcohólicas se realice con moderación.

Control del peso. Se debe recomendar una dieta equilibrada, con el aporte conveniente de calorías para conseguir un peso adecuado (un índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m²). En el caso de sobrepeso u obesidad es conveniente establecer una reducción ponderal pactada con el paciente, lo que le ayudará a alcanzar el objetivo propuesto. Puede ser razonable alcanzar una pérdida semanal de 0,5-1 kg, para lo que se necesita conseguir un balance energético negativo de 500 kcal/día. Para ello es de especial utilidad el aumento de la actividad física.

Ingesta de macronutrientes. En España se ha consumido secularmente una dieta rica en grasa monoinsaturada debido a un alto consumo de aceite de oliva, dentro del patrón denominado dieta mediterránea. De esta forma, los objetivos nutricionales para la población española varían entre el 35 y el 30% de las calorías totales aportadas por las grasas en función de que se utilice o no habitualmente aceite de oliva. El consumo de grasas monoinsaturadas puede variar entre un 15 y un 20% con una ingestión de grasas saturadas < 10%. Las fuentes de ácidos grasos *trans* deben minimizarse al máximo (< 2% de las calorías). La ingestión de colesterol debe ser < 300 mg/día. Simultáneamente se debe aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos hasta un 50% del aporte calórico total. A ello hay que añadir la limitación en el consumo excesivo de sal y de alimentos ricos en carbohidratós simples, en especial si hay sobrepeso. La promoción del consumo de alimentos vegetales comporta el enriquecimiento de la dieta con fibra, fitoesteroles y otros fitoquímicos que son imprescindibles para la prevención cardiovascular. En la tabla 6 se muestra las recomendaciones realizadas por el grupo de expertos de la ATP-III⁸⁰.

Estas recomendaciones, encuadradas dentro de la denominada "dieta mediterránea" (alimentación con abundancia de frutas, verduras, cereales no refinados, legumbres, aceite de oliva, vino en cantidad moderada, con menor consumo de carnes grasas y derivados cárnicos, lácteos enteros

Tabla 6 Recomendaciones nutricionales y cambios en el estilo de vida según el consenso ATP-III

Nutrientes	Ingesta recomendada
Grasa saturada ^a	< 7% del total de calorías
Grasa poliinsaturada	Hasta 10% del total de calorías
Grasa monoinsaturada	Hasta 20% del total de calorías
Grasa total	25-35% del total de calorías
Carbohidratos ^b	50-60% del total de calorías
Fibra ^c	20-30 g/ día
Proteínas	Aproximadamente 15% calorías
Colesterol	< 200 mg/ día
Esteroles y estanoles vegetales	Hasta 2 g/ día
Total calorías (energía)	Ingesta energética en equilibrio con el gasto calórico ^d para mantener un peso deseable o prevenir la ganancia de peso

^aLos ácidos grasos *trans* son otra grasa que eleva las concentraciones de cLDL y que debería controlarse.

^bLos carbohidratos deben proceder principalmente de hidratos de carbono de tipo complejo, incluyendo cereales integrales, frutas y vegetales.

^cLa fibra viscosa debe representar 10-25 g/ día.

^dEl gasto energético, realizado mediante el incremento de la actividad física, debe contribuir aproximadamente en 200 kcal/ día. La ingestá de calorías debe adecuarse para reducir peso en caso de que el sujeto presente sobrepeso u obesidad.

y derivados) se acompaña claramente de una reducción del RCV, de cáncer y de enfermedades neurológicas como el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer⁸¹, o de diabetes y obesidad⁸²⁻⁸⁵.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. Circulation. 1974;41 Suppl 1:1-211.
- Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. J Lipid Res. 1990;31:1149-72.
- Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J Clin Nutr. 2002;75:191-212.
- Rubio MA, Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Ballesteros MD, Montoya MT; por el grupo DRECE. Estudio DRECE: dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Hábitos nutricionales en la población española. Endocr Nutr. 2000; 47:294-300.
- Denke M, Grundy SM. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. Am J Clin Nutr. 1992;56:895-8.
- Mensink RP. Effects of individual saturated fatty acids on serum lipid and lipoprotein concentration. Am J Clin Nutr. 1993;57: 1115-45.
- Zock PL, De Vries JHM, Katan MB. Impact of miristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. Arterioscler Thromb. 1994;14:567-75.
- Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb. 1991;12:911-9.
- Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. N Engl J Med. 1988; 318:1244-8.
- Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. Am J Clin Nutr. 1995;61:1129-39.
- Sanders TAB, Oakley FR, Cooper JA, Miller GJ. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. Am J Clin Nutr. 2001;73:715-21.
- Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans and other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2010;91:46-63.
- Sri-Tarino SW, Sun Q, Hu F, Krauss RM. Meta-analysis of prospective-cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010;91:535-46.
- Sri-Tarino SW, Sun Q, Hu F, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrates, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2010;91: 502-9.
- Stansler J. Diet-Heart: a problematic revisit. Am J Clin Nutr. 2010;91:497-9.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med. 1990;323:439-45.
- Mensink RP. Metabolic and health effects of isomeric fatty acids. Curr Opin Lipidol. 2005;16:27-30.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. Eur J Clin Nutr. 2009;63:S5-21.
- Ascherio A, Henneken CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. Circulation. 1994;89:94-101.
- Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodríguez M, et al. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. Lancet. 1995;345:273-8.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1997;337:1491-9.
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. Am J Clin Nutr. 2001;73:1019-26.
- Angell SY, Silver LD, Goldstein GP, Johnson CM, Deitcher DR, Frieden TR, et al. Cholesterol control beyond the clinic: New York city's trans fat restriction. Ann Intern Med. 2009;151: 129-34.
- L'Abbe MR, Stender S, Skeaff M, Ghafoorunissa, Tavella M. Approaches to removing trans fats from the food supply in industrialized and developing countries. Eur J Clin Nutr. 2009;63:S50-67.
- Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, Karmally W, Deckelbaum R, Kaplan K, et al. Reduction of plasma cholesterol levels in men on an American Heart Association step 1 diet with added monounsaturated fat. N Engl J Med. 1990;322:574-9.
- Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. J Lipid Res. 1985;26:194-202.

27. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, et al. Effects of diet rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins -the Jerusalem Nutrition study: high MUFA vs high PUFA. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:899-907.
28. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Haratz D, Kaufmann NA, Norman Y, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins -the Jerusalem Study. II Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56:394-402.
29. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Aceite de oliva e inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Importancia de los compuestos fenólicos. *Med Clin (Barc).* 2000;115:166-9.
30. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, De la Torre C, Marrugat J. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids.* 2000;35:633-8.
31. Brenes M, García A, García P, Ríos JJ, Garrido A. Phenolic compounds in spanish olive Oil. *J Agric Food Chem.* 1999;47:3535-40.
32. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Pérez-Martínez P, López-Segura F, López-Miranda J. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:1199-208.
33. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH. Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B₂ formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:351-8.
34. López Segura F, Velasco F, López Miranda J, Castro P, López Pedrera R, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:82-8.
35. Mata P, Alonso R, López Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garcés C, et al. Effects of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1347-55.
36. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med.* 2001;134:1115-9.
37. Rodríguez VM, Portillo MP, Ricó C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:213-20.
38. Bellido C, López-Miranda J, Miguel Blanco-Colio L, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL, et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor κB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1487-91.
39. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berra FJ, et al. A MUFA-Rich Diet Improves Postprandial Glucose, Lipid and GLP-1 Responses in Insulin-Resistant Subjects. *J Am Coll Nutr.* 2007;26:434-44.
40. Lada AT, Rudel LL. Dietary monounsaturated versus polyunsaturated fatty acids: which is really better for protection from coronary heart disease? *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:41-6.
41. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-85.
42. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1992;152:1416-24.
43. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects. A randomized crossover trial. *Circulation.* 2004;109:1609-14.
44. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl:171S-5S.
45. Guallar E, Jiménez FJ, Tafalla M, Martín Moreno JM. Consumo de pescado y mortalidad coronaria en población general: metaanálisis de estudios de cohorte. *Gac Sanit.* 1993;7:228-36.
46. Guallar E, Henneken CH, Sacks FM, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:387-94.
47. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:5-17.
48. Virtanen JK, Mozaffarian D, Chiuve SE, Rimm EB. Fish consumption and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1618-25.
49. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989;2:757-61.
50. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willet WC, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998;279:23-8.
51. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999;354:447-55.
52. London B, Albert C, Anderson ME, Giles WR, Van Wagoner DR, Balk E, et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and Their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation.* 2007;116:e320-35.
53. Guallar E, Sanz-Gallardo I, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;347:1747-54.
54. Mozzafarian D. Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6:1894-916.
55. Hampton T. Farmed, wild salmon pollutants probed. *JAMA.* 2004;291:929-30.
56. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:e20-31.
57. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler.* 2000;12 Supl 2:20-6.
58. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Blaner WS, et al. Increases in dietary cholesterol are associated with modest increases in both LDL and HDL cholesterol in healthy young women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15: 169-78.
59. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr.* 1992;324:896-9.
60. Plat J, Kerckhoffs D, Mensink RP. Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11:571-6.
61. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.* 2000;320:861-4.
62. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Retinol, vitamin D, carotene and alfa-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis.* 1999;145:279-85.

63. Gey KG. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:326S-34S.
64. Kaardinal AFM. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Lancet.* 1993;342:1279-84.
65. Knekut P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1508-20.
66. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334:1150-5.
67. The Alpha tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-35.
68. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Hutchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet.* 1996;347:781-6.
69. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Mocárdenico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999;354:447-55.
70. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Rimmersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37-46.
71. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297:842-57.
72. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly study. *Lancet.* 1993;342:1007-11.
73. Kelt SC, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins and incidence of stroke: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 1996;154:637-42.
74. Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med.* 1995;155:381-6.
75. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willet WC. Relation between intake of flavonoids and risk of coronary heart disease in male Health Professionals. *Ann Intern Med.* 1996;125:384-9.
76. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effect of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995;333:276-82.
77. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1148-56.
78. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3106-10.
79. Brown L, Pernier B, Willet WC, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
80. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
81. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1344.
82. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
83. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-203.
84. Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:651-9.
85. Sánchez-Táinta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:589-93.