

Nuevas estrategias en prevención cardiovascular

J. Moreno, E. Alegría-Barrero, A. Cordero, E. Fernández-Jarne, JD. Sáenz de Buruaga

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Alberto Cordero

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona

(acordero@unav.es)

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en España y en los países occidentales, especialmente la cardiopatía isquémica. La prevención de las complicaciones se basa en la estratificación del riesgo cardiovascular, que se basa en la presencia de los factores de riesgo clásicos. Existen diferentes escalas que permiten estratificar el riesgo cardiovascular de un sujeto como bajo, intermedio o alto. Pese a que el impacto y tratamiento de los factores de riesgo es bien conocido, el control de los mismos es bastante pobre. Además, la obesidad, la diabetes y la hipertensión parecen estar aumentando debido a los cambios en los estilos de vida y alimentación que están experimentando nuestras comunidades.

En las últimas décadas se han identificado nuevos factores de riesgo cardiovascular, o emergentes, que pueden mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular y son principalmente la proteína C-reactiva, la homocisteína y la lipoproteína a. El síndrome metabólico es una asociación de factores de riesgo cardiovascular que tienden a aparecer de forma conjunta por tener un nexo fisiopatológico común: la resistencia insulínica. Su presencia se asocia con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, tanto clásicos o emergentes, especialmente la obesidad, hipertensión arterial y la proteína C-reactiva. Por otra parte, la detección de formas subclínicas o incipientes de aterosclerosis, especialmente mediante la medición del grosor de la íntima-media carotídea, aporta información indirecta pero estrechamente relacionada con la aterosclerosis coronaria que mejora la estratificación en sujetos de riesgo intermedio.

Palabras clave: Cardiopatía isquémica. Factores de riesgo. Estratificación. Síndrome metabólico.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países occidentales y España^{1,2}, a pesar del gran avance experimentado en el conocimiento del proceso aterosclerótico. La identificación, tratamiento y prevención de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) ha sido esencial para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, especialmente de la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica (CI)^{1,3}.

Summary

Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease, are the leading cause of mortality in Spain and western countries. The prevention of complications is based on a cardiovascular risk stratification that is based on the presence of classical cardiovascular risk factors. There are many scales for cardiovascular risk stratification that classify subjects into low, intermediate or high risk. Despite the fact that the impact and treatment of risk factors are well known, their control remains poor. Obesity, diabetes, and hypertension seem to be increasing trends due to the changes in lifestyles and nutritional habits of our communities.

In recent decades some new, or emerging, cardiovascular risk factors have been identified that can improve the stratification of cardiovascular risk: C-reactive protein, homocysteine, and lipoprotein a. The metabolic syndrome is an association of cardiovascular risk factors that cluster in the same subject because they share a physiopathologic link: insulin resistance. Its presence is related to most cardiovascular risk factors, classical or emerging, especially obesity, hypertension, and C-reactive protein. On the other hand, detection of subclinical or incipient atherosclerosis, especially with the measurement of intima-media thickness, offers indirect information closely related to coronary atherosclerosis that improves the stratification of subjects at intermediate risk.

Key words: Ischemic heart disease. Risk factors. Stratification. Metabolic syndrome.

Los cambios socioculturales vividos en las últimas décadas han producido el viraje en el enfoque de la prevención cardiovascular, de tal forma que la obesidad, la diabetes mellitus y las alteraciones del metabolismo de la glucosa han cobrado un papel principal^{1,4-5}. Además, la incidencia de complicaciones cardiovasculares sigue aumentando^{6,7}, por lo que ha aumentado el interés en estrategias preventivas más globales y energéticas⁸.

En la presente revisión pretendemos esquematizar los últimos avances en estrategias de prevención cardiovascular, cen-

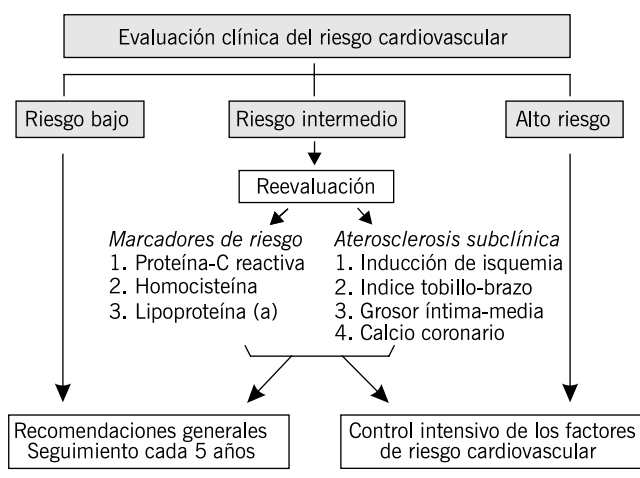
trada en aquellas que han demostrado tener impacto preventivo significativo de las enfermedades cardiovasculares.

Estratificación clínica del riesgo cardiovascular

La prevención de la aparición de complicaciones cardiovasculares se basa en la estimación, individualizada, de la probabilidad de tener un evento: el riesgo cardiovascular. Para el cálculo de este riesgo contamos con diferentes escalas. Desde la publicación de los primeros resultados de su cohorte en los años setenta, el estudio Framingham ha sido pionero en la investigación cardiovascular, especialmente en la identificación de factores de riesgo y la elaboración de ecuaciones para estimar el riesgo de presentar un evento coronario⁹. La incidencia y forma de aparición de las enfermedades cardiovasculares de los países europeos difiere considerablemente respecto a Estados Unidos y, en general, está bien descrito que la escala de Framingham sobrestima el riesgo cardiovascular en los europeos. Por este motivo se han elaborado dos escalas para la estimación del riesgo cardiovascular en Europa: la escala PROCAM, que estima el riesgo de complicaciones cardiovasculares¹⁰ y el SCORE Project¹¹, que estima el riesgo de muerte cardiovascular. Casi simultáneamente, la escala de riesgo cardiovascular de Framingham ha sido adaptada por la Sociedad Española de Cardiología para la población española¹².

Es indudable que estas escalas de estimación del riesgo cardiovascular suponen una herramienta enormemente útil en el área de la prevención cardiovascular. En general, en función de la estimación obtenida por las diferentes escalas, un sujeto puede ser clasificado en tres categorías de riesgo cardiovascular: bajo, intermedio o alto. Sin embargo, sabemos que las diferentes escalas no coinciden en la estratificación de un mismo sujeto especialmente en la categoría de alto riesgo^{13,14}. Las escalas SCORE y Framingham tienen una buena concordancia, pero la escala europea da más importancia a las mujeres y la hipercolesterolemia¹³, de tal forma que en el grupo de edad > 60 años triplica la cantidad de sujetos estimados como de alto riesgo¹⁴.

Figura 1. Recomendaciones generales en la evaluación del riesgo cardiovascular globalizada



Por otra parte, los sujetos con riesgo intermedio son los que presentan mayor variación en la aparición de complicaciones cardiovasculares respecto a su estimación por las escalas de riesgo. En este grupo el diagnóstico de factores de riesgo no contemplados en las escalas de riesgo (factores de riesgo no clásicos o emergentes) puede aportar información adyacente que guíe el tratamiento hacia estrategias más intensivas⁸. En la Figura 1 se muestra esquemáticamente esta recomendación.

Estilos de vida y alimentación y riesgo cardiovascular

Beneficios de la dieta mediterránea

A finales de los años 70, los resultados del estudio de los Siete Países¹⁵ permitieron intuir por primera vez las características saludables de la dieta de los países mediterráneos al constatar que la esperanza de vida de sus habitantes era la más alta, mientras las tasas de enfermedad cardiovascular, ciertos cánceres y otras enfermedades crónicas eran las más bajas. Estos resultados fueron confirmados en otros estudios ecológicos como, por ejemplo, el proyecto MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) de la Organización Mundial de la Salud¹⁶. Entre los resultados de este estudio, llamó la atención la baja mortalidad de Francia, próxima a las de Japón y China, y muy alejadas de Estados Unidos y Gran Bretaña, a pesar de un elevado consumo de grasas saturadas y de una media de colesterol sérico similar a los países anglosajones. Esta disparidad se conoce en todo el mundo como la "Paradoja Francesa"¹⁷. Aunque se haya sugerido la existencia de diferencias genéticas entre las poblaciones mediterráneas y anglosajonas, la mayoría de los investigadores asocian estos hallazgos a unos determinados hábitos de vida, como la dieta, la actividad física y determinados factores ambientales.

El término de dieta mediterránea se refiere a los patrones tradicionales de alimentación propia de los países mediterráneos. Aunque el consumo de alimentos y nutrientes presenta cierta heterogeneidad entre los diferentes países, existen también características homogéneas, tales como el consumo abundante de verduras, pan, legumbres y frutas variadas y frescas; el aceite de oliva como fuente principal de la grasa y normalmente utilizado para cocinar y crudo como condimento; una ingesta frecuente de pescado.

Aceite de oliva

El aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados, posee compuestos fenólicos capaces de proteger frente a la oxidación de las partículas LDL¹⁸. El ácido oleico, principal componente de del aceite de oliva, puede jugar un papel en la prevención del desarrollo de lesiones arterioscleróticas en los vasos coronarios y también se ha visto asociado a una reducción de la síntesis de DNA en células del músculo liso arterial¹⁹; además reduce el cociente LDL/HDL comparado con una dieta rica en hidratos de carbono²⁰, favorece el control metabólico en la diabetes²¹ y puede reducir las cifras de presión arterial y la necesidad de fármacos antihipertensivos en pacientes con HTA. En un estudio de casos y controles de dieta mediterránea y

enfermedad coronaria llevado a cabo en nuestro medio, se encontró que un consumo elevado de aceite de oliva (media 54 g/día) se asoció con una reducción relativa del 74% en el riesgo de primer infarto de miocardio, reducción que se hacía más marcada tras ajustar por energía y por los posibles factores de confusión dietéticos y no dietéticos²².

Alcohol y vino tinto

Numerosos estudios epidemiológicos realizados en diversos países han coincidido en señalar que la relación entre consumo de alcohol y mortalidad cardiovascular sigue una curva con forma U, por lo que se ha sugerido que el consumo moderado de bebidas alcohólicas tiene un efecto protector sobre el sistema cardiovascular. De hecho, un meta-análisis que incluyó 51 estudios se observó una reducción del 20% en el riesgo de cardiopatía coronaria cuando el consumo es de 0 a 20 gramos de alcohol al día²³. Estos efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol frente a la cardiopatía coronaria se han atribuido a un incremento del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), a una disminución de la agregación plaquetaria, a un incremento de la actividad fibrinolítica y/o a una reducción en la resistencia a la insulina. Aunque existen controversias, en numerosos estudios se ha observado que el vino tinto podría tener beneficios adicionales²⁴, que se han podido atribuir a su contenido en polifenoles.

Fibra dietética

En casi todos los estudios en los que se ha analizado la relación entre fibra y enfermedad cardiovascular se ha encontrado un efecto protector; en algunos casos, esta relación se pudo explicar por la fibra proveniente de cereales o frutos secos aunque también parece tener un efecto directo en la reducción de la hipercolesterolemia. En el citado estudio de casos y controles de dieta y enfermedad coronaria realizado en nuestro medio, se sugirió un mayor efecto protector de la fruta²⁵.

Factores de riesgo cardiovascular emergentes

Inflamación y Proteína-C reactiva

Desde la generalización de la teoría de inflamatoria arterial, la aterosclerosis se entiende como un proceso continuo y lentamente evolutivo de las arterias de mediano-gran calibre, especialmente de las arterias coronarias²⁶. El continuo estado de inflamación en las arterias produce la elevación de algunos marcadores séricos, entre los que destaca la proteína-C reactiva (PCR). Esta proteína fue descrita inicialmente como un reactante de fase aguda sintetizada en el hígado. Niveles elevados (> 10 mg/dl) se registran en las infecciones bacterianas, pero mediante el análisis ultrasensible pueden detectarse niveles mucho inferiores (0 - 3 mg/dl) que son los que asocian al proceso aterosclerótico. Además, su vida media es superior a las 24 horas y sus niveles sanguíneos no se alteran por la dieta.

El Women's Health Study demostró que los niveles de PCR tienen mayor capacidad predictiva de un primer infarto agudo de miocardio que los niveles de LDL colesterol²⁷. Estos resultados han sido ampliamente corroborados por el análisis de cohortes tan relevantes en el campo de la prevención cardiovascular como la de Framingham²⁷ o WOSCOPS²⁸, que

han contribuido a afianzar la teoría de que niveles elevados de PCR traducen la presencia un estado proinflamatorio vascular mantenido que predispone a la aparición de complicaciones cardiovasculares²⁹. En esta línea, recientes estudios han demostrado el tratamiento con estatinas es eficaz en la prevención cardiovascular primaria y secundaria de los pacientes que tienen niveles elevados de PCR sin hipercolesterolemia³⁰.

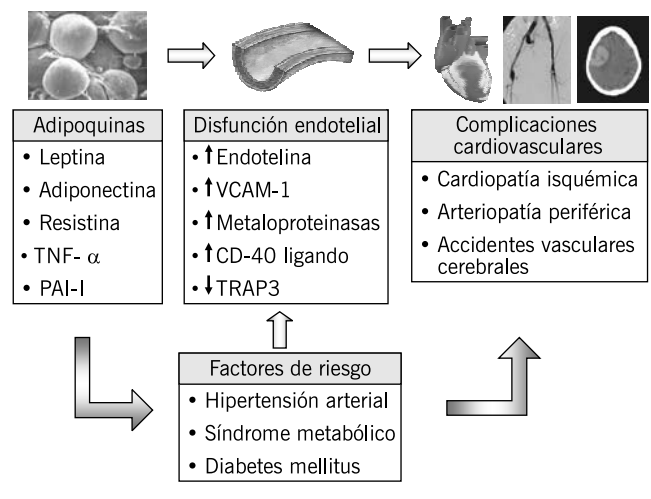
De forma paralela, los niveles elevados de PCR están relacionados con estados de resistencia insulínica y son predictores de la aparición de diabetes mellitus²⁸. Como se detallará el apartado correspondiente, la resistencia insulínica es otro punto de creciente interés en la prevención cardiovascular y actualmente está bien establecido que la inflamación crónica juega un papel crucial en su aparición y mantenimiento. La PCR es el marcador de inflamación más estrechamente relacionado con la resistencia insulínica³¹.

Obesidad y resistencia insulínica

El estudio Framingham demostró fehacientemente que el aumento de peso se asocia a mayor mortalidad³². La presencia de sobrepeso u obesidad potencia la aparición de la mayoría de factores de riesgo cardiovascular, lo que conlleva un mayor riesgo de presentar cualquier tipo de complicación cardiovascular³³.

El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo. Es capaz de sintetizar gran cantidad de hormonas, proteínas y adipocinas que se relacionan tanto con la aparición de factores de riesgo cardiovascular como con la disfunción endotelial³⁴ (Figura 2). La distribución de la grasa desempeña un papel clave en esta actividad metabólica de tal forma que la obesidad abdominal es la más implicada en esta actividad endocrina y la más relacionada con la resistencia insulínica³⁵. El recientemente publicado INTERHEART Study³⁶, un estudio con diseño casos controles que incluyó a más de 15.000 casos de infarto agudo de miocardio, demuestra que la obesidad abdominal confiere un alto riesgo de infarto (OR: 2,2) similar a la hipertensión o el tabaquismo.

Figura 2. Esquema general de la relación entre el tejido adiposo, los factores de riesgo y las complicaciones cardiovasculares



Las adipoquinas se relacionan especialmente con la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular. Más concretamente, la leptina³⁷ y la adiponectina³⁸ están directamente relacionadas con la aparición de hipertensión arterial y la resistina³⁹ con la aterosclerosis coronaria.

El control de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad debe ser multidisciplinar y tener en cuenta estas asociaciones. El control del sobrepeso mediante estrategias intensivas centradas en estilos de vida y alimentación saludables ofrece mayor beneficio sobre los factores de riesgo que la liposucción⁴⁰ o incluso fármacos insulina-sensibilizadores, como la metformina⁴¹. El tratamiento quirúrgico de la obesidad, especialmente la cirugía bariátrica, es una alternativa eficaz para los casos de obesidad mórbida⁴².

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular que tienden a aparecer de forma conjunta por tener un vínculo fisiopatológico común que probablemente sea la resistencia insulínica⁴³ (Figura 3). Existen varias recomendaciones para su diagnóstico, pero la más extendida es la recomendada por Adult Treatment Panel III (ATP III)⁴⁴. En la Tabla 1 se muestran los criterios diagnósticos según las principales recomendaciones.

Los resultados de la tercera encuesta nacional de salud americana (NHANES III)⁴⁵ mostraron que el SM afecta al 24% de la población americana y este dato ha sido corroborado por diferentes cohortes^{28,29}. Además, sabemos que la cardiopatía isquémica es la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada al SM⁴⁶ y que el SM es un factor de riesgo independiente del resto de las principales complicaciones cardiovasculares como son los accidentes cerebrovasculares⁴⁷, la arteriopatía periférica⁴⁸ o la insuficiencia renal⁴⁹.

En España contamos con algunos resultados a cerca de la prevalencia e impacto del SM. Una encuesta Canaria demostró una prevalencia de SM del 24%⁵⁰ y otro estudio una prevalencia del 8% entre los sujetos sin cardiopatía isquémica respecto al 41% de los que sí la padecían⁵¹. En los resultados preliminares del Registro Nacional de Síndrome Metabólico (MESYAS)⁵² la prevalencia global es inferior, 10,2% (IC 95% 9,6-10,8%). En este registro la prevalencia de SM es inferior en las mujeres sólo en los grupos de edad < 60 años (Figura 4) y, además, muestra una relación inversa con el grado de educación.

Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido intermedio del catabolismo de la metionina, un aminoácido esencial de la dieta. Puede estar muy elevada en algunas enfermedades hereditarias poco frecuentes, como la hiperhomocisteinuria, aunque niveles moderadamente elevados se han asociado con la disfunción endotelial y la trombosis, tanto venosa como arterial⁵³.

Un subanálisis de una cohorte tan importante en prevención cardiovascular como la del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) demostró que la hiperhomocisteinemia únicamente constituía un factor de riesgo relevante (OR: 2,5) en las mujeres⁴⁸. El papel real de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular independiente ha sido muy debatido y, actualmente no se recomienda dirigir las estrategias terapéuti-

cas en función de sus niveles⁴⁴, ni tampoco la evaluación rutinaria en pacientes de alto ni bajo riesgo⁸. El lado positivo de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular es que su tratamiento es sencillo y barato con suplementos de ácido fólico.

Figura 3. Fisiopatología de la aterosclerosis relacionada con el síndrome metabólico

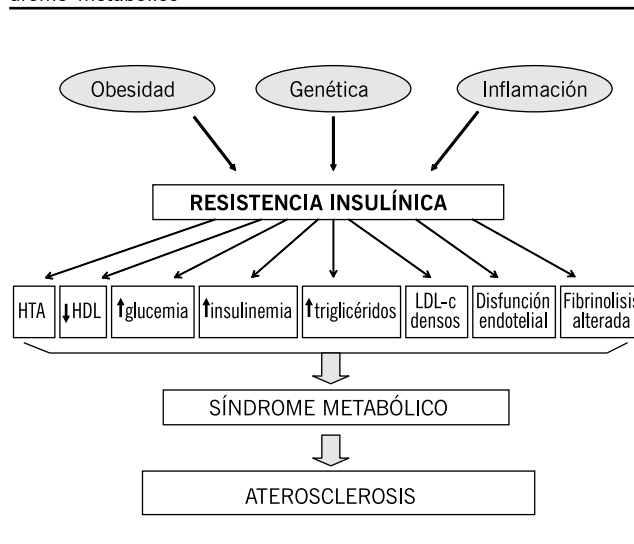


Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

Criterios ATP III:

1. Perímetro abdominal > 102 cm en varones
> 88 cm en mujeres
2. Triglicéridos ≥ 159 mg/dl
3. Colesterol HDL < 50 mg/dl en varones
< 40 mg/dl en mujeres
4. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg
5. Glucemia basal ≥ 110 mg/dl

Criterios OMS:

Resistencia insulínica, junto al menos dos de los siguientes:

1. Perímetro abdominal > 102 cm en varones
> 88 cm en mujeres
2. Dislipemia
3. Presión arterial ≥ 130/85 mmHg
4. Microalbuminuria

Criterios EGIR:

Hiperinsulinemia, junto al menos dos de los siguientes:

1. Perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones
≥ 80 cm en mujeres
2. Presión arterial ≥ 140/90 mmHg
3. Dislipemia
4. Glucemia basal ≥ 110 mg/dl
5. Microalbuminuria

Lipoproteína (a)

La lipoproteína(a), Lp(a), es una partícula proteica rica en ésteres de colesterol, similar a las lipoproteína de baja densidad, LDL. Ambas comparten una glicoproteína específica, la apolipoproteína (a), que es responsable de las propiedades metabólicas y bioquímicas de estas partículas lipoproteicas; además, guarda cierta homología con el plasminógeno, factor protrombótico conocido. Niveles aumentados de Lp(a) se asocian a un aumento de 1,5 a 3 veces del riesgo de enfermedad coronaria.

Los mecanismos propuestos que tratan de explicar el papel de la Lp(a) en la aterotrombosis están relacionados con la formación de las células espumosas, interacción con el sistema fibrinolítico y la acumulación de lípidos en la íntima de las arterias. Además la apo(a) estimula la síntesis de PAI-1 por el endotelio, lo que amplifica su efecto inhibitorio de la fibrinólisis⁵⁵. Estos mecanismos contribuyen a la evolución y expresión clínica de la enfermedad aterotrombótica.

La Lp(a) también ha sido relacionada con un incremento del riesgo de enfermedades cerebrovasculares, así como de padecer enfermedad de Alzheimer. Así pues, la reducción en los niveles de Lp(a) podría disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, un reciente análisis del estudio ARIC demuestra que la Lp(a) es uno de los pocos factores de riesgo cardiovascular emergentes que se asocia a la recurrencia de eventos cardiovasculares⁵⁶. El único fármaco que disminuye sus niveles es el ácido nicotínico, aunque la corrección de otras anomalías lipídicas (LDL, HDL y triglicéridos) consigue reducir los efectos fisiopatológicos de la Lp(a). La importancia de la lipoproteína (a) como factor de riesgo cardiovascular no es suficientemente fuerte para que su determinación forme parte de la rutina clínica, sin embargo, puede calificar como de alto riesgo a pacientes con dislipemia y niveles altos de Lp(a).

Pruebas no invasivas de detección de aterosclerosis

Calcio coronario

La detección de calcio coronario mediante tomografía computarizada se ha propuesto como método de estratificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria. Para la cuantificación del calcio coronario se usan varias escalas y la más usada es la de Agatston; los pacientes con valores por encima del cuarto cuartil tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria en los siguientes 5 años⁵⁷. Igualmente, los pacientes que siguen un tratamiento hipolipemiente más enérgico tienen una menor progresión de la calcificación coronaria, mientras que aquellos pacientes en los que el índice de Agatston progresa tienen un mayor riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo.

El calcio coronario se correlaciona con la presencia y extensión de aterosclerosis coronaria. Sin embargo la existencia de calcificación coronaria no necesariamente se relaciona con los estrechamientos hemodinámicamente significativos. Tampoco se correlaciona con aquellas placas más vulnerables, ya que las placas más calcificadas suelen ser más crónicas y con menor riesgo de ruptura⁵⁸. Por tanto la medición de calcio coronario por TAC es una técnica útil para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos de riesgo cardiovas-

cular intermedio, aunque se requieren más estudios para valorar sus verdaderas indicaciones⁸.

Grosor íntima-media arterial

Una de las manifestaciones iniciales del proceso aterosclerótico es el aumento del grosor de la capa media por proliferación celular y depósito subintimal de lípidos. Esta alteración puede estudiarse midiendo el grosor de la capa íntima-media de las arterias extracoronarias (carótida común, interna, bifurcación y en las arterias femorales) mediante ecografía-doppler (Figura 5). La sencillez de la medición, la accesibilidad de los territorios arteriales, la no invasividad y el bajo coste son ventajas evidentes de esta herramienta diagnóstica. Además, la mejora técnica de los aparatos está aumentando su reproducibilidad.

La extensión de la enfermedad coronaria se relaciona con el grosor íntima-media de arterias no coronarias. El estudio ARIC demostró la asociación existente entre la prevalencia de enfermedad cardiovascular y el grosor de la íntima-media carotídea⁵⁹. Estudios posteriores corroboraron este fenómeno y actualmente se considera que el grosor íntima-media > 1 mm, a cualquier edad, se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio y de ictus⁶⁰. Actualmente, la medición del grosor íntima-media es la estrategia de diagnóstico de aterosclerosis subclínica

Figura 4. Prevalencia de síndrome metabólico en función de la edad en el Registro Nacional de Síndrome Metabólico (MESYAS)

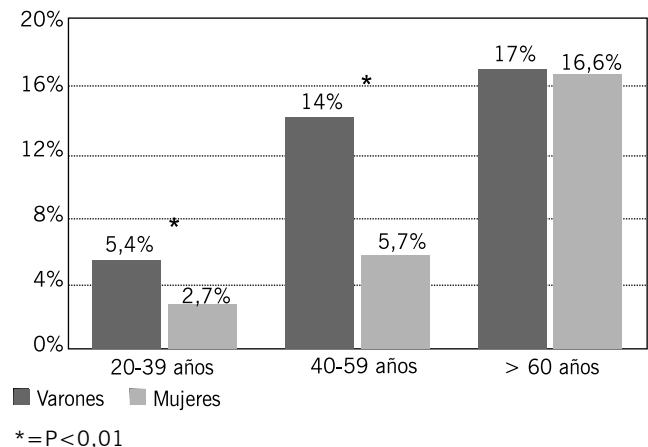
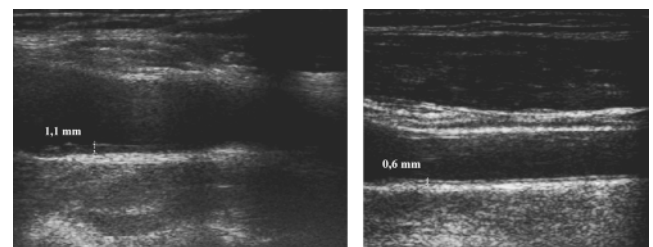


Figura 5. Medición del grosor íntima media de la arteria carótida interna. Figura 5a: paciente varón de 56 años, HTA, fumador de 10 cigarrillos al día y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica tardía. Figura 5b: paciente varón de 54 años, con hipercolesterolemia leve



más recomendada en la valoración de sujetos asintomáticos de riesgo intermedio⁸.

Índice tobillo-brazo

Este índice se calcula dividiendo la presión arterial sistólica, medida con doppler arterial, de la arteria braquial derecha y la tibial posterior y pedia. Un valor inferior de 0,9 es diagnóstico de enfermedad obstructiva arterial de las extremidades inferiores, con una excelente correlación con los resultados de las arteriografías.

Este índice tiene capacidad predictiva de la aparición de complicaciones cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes sin arteriopatía periférica. Los valores de índice-tobillo brazo se correlacionan con la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular⁶¹. Un reciente estudio nacional ha verificado esta correlación y, además, que la prevalencia de un índice patológico está presente en uno de cada diez sujetos asintomáticos con riesgo intermedio y uno de cada seis de riesgo alto⁶².

Bibliografía

- Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- Llácer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (II). *Boletín Epidemiológico Semanal* 2003;11:121-32.
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
- Aranceta J, Perez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120:608-12.
- Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa MM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:261-4.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castellón P, Banegas JR, de Andrés B, del Rey J. La transición de la cardiopatía isquémica aguda a al crónica en España, 1980-1994. *Rev Clin Esp* 2001;201:690-95.
- Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia study. *Eur Heart J* 2005;26:505-15.
- Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and non-invasive cardiovascular test. *Circulation* 2001;104:1863-67.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Baker G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Marrugat J, Solonas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Córdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- Maiques A, Antón F, Franch M, Albert x, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc)* 2004;123:681-5.
- Mostaza JM, Vicente I, Tabeada M, Laguna F, Echániz A, García-Iglesias F et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2005;124:4687-90.
- Keys A, Menotti A, Karoven MI. The diet and the 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
- Ducimetiere P, Richard L, Cambien F et al. Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries and Pooling Project. *Lancet* 1980;1:1346-50.
- Fito M, Covas MI, Lamuela-Raventos 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.
- Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Cardiologia* 1999;44:507-13.
- Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? Beyond low-fat diets. *N Engl J Med* 1997;337:563-6.
- Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):577S-582S.
- Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Pardi-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
- Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacovierllo L, Donati MB, de Gaetano G. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;195:2836-44.
- Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacovierllo L, Donati MB, de Gaetano G. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;195:2836-44.
- Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M. Role of fibre and fruit in the Mediterranean diet to protect against myocardial infarction: a case-control study in Spain. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:715-22
- Ross R. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004;110:380-85.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.

30. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS et al. Measurements of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
31. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
32. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1-7.
33. Guallar-Castellón P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2002;118:616-8.
34. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD et al. Resistin promotes endothelial cell activation. Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-40.
35. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmera R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J of Intern Med* 2003;14:101-6.
36. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
37. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072-79.
38. Iwashima Y, Katsuyuta T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318-23.
39. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe MI, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005;111:932-39.
40. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.
41. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
42. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
43. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
44. 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.
45. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
46. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-14.
47. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-6.
48. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Frank L. J. Visseren FJ. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004;25:342-8.
49. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
50. Alvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003;120:172-4.
51. Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003;121:204-8.
52. Alegría E, Cordero A, Grima A, Casanovas JA, Laclaustra M, Luengo E, Ferreira I. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol* 2005; aceptado, en prensa.
53. Thambirajah J, Towned JN. Homocysteine and atherothrombosis - mechanism for injury. *Eur H J* 2000;21:976-4.
54. Folsom AR, Nieto J, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH et al. Prospective study of coronary heart incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-10.
55. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:57U-66U.
56. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005;149:606-12.
57. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:859-5.
58. Kondos GT, Hoff JA, Sevrakov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS et al. Electron-Beam tomography coronary artery calcium and cardiac events. A 37-month follow-up of 5,635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107:2571-6.
59. Burke GL, Evans GW, Riley WA. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 1995;26:386-91.
60. Simon A, Garipey J, Chironi G, Magnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
61. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Baker G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995;46:211-9.
62. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I et al. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2005;124:641-4.