

La alimentación mediterránea. Un hábito saludable cardiovascular que va más allá del colesterol

Francisco
Pérez-Jiménez¹
Pablo

Pérez-Martínez²
José López Miranda³

¹Catedrático
de Medicina Interna

²Residente
de Medicina Familiar
y Comunitaria

³Facultativo
Especialista y Profesor
Asociado de Medicina
Interna.

Unidad de Lípidos
y Arteriosclerosis
Hospital Universitario
Reina Sofía
Universidad
de Córdoba

Resumen

El elevado aporte de grasa monoinsaturada, característico de la alimentación mediterránea, se ha relacionado con una baja tasa de riesgo cardiovascular. Gran parte de dicho beneficio deriva de su efecto reductor sobre los niveles plasmáticos de colesterol LDL, sobre todo cuando dicha grasa se consume en lugar de una alimentación rica en grasa saturada, de la que es un ejemplo la alimentación propia de los países occidentales. Debido a ese efecto, se recomienda adoptar los hábitos alimentarios propios de los países mediterráneos, para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Otra opción preventiva, según otros autores, es sustituir la grasa saturada por hidratos de carbono complejos, siguiendo la costumbre de las poblaciones vegetarianas. Sin embargo, recientes evidencias sugieren que la alimentación mediterránea produce una amplia gama de efectos beneficiosos, que van más allá de su acción sobre los factores de riesgo tradicionales. En tal caso sería la mejor opción para la prevención cardiovascular, por lo que parece de interés revisar el tema.

Palabras clave: Alimentación Mediterránea. Factores de riesgo. Arterioesclerosis.

Summary

El elevado aporte de grasa monoinsaturada, característico de la alimentación mediterránea, se ha relacionado con una baja tasa de riesgo cardiovascular. Gran parte de dicho beneficio deriva de su efecto reductor sobre los niveles plasmáticos de colesterol LDL, sobre todo cuando dicha grasa se consume en lugar de una alimentación rica en grasa saturada, de la que es un ejemplo la alimentación propia de los países occidentales. Debido a ese efecto, se recomienda adoptar los hábitos alimentarios propios de los países mediterráneos, para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Otra opción preventiva, según otros autores, es sustituir la grasa saturada por hidratos de carbono complejos, siguiendo la costumbre de las poblaciones vegetarianas. Sin embargo, recientes evidencias sugieren que la alimentación mediterránea produce una amplia gama de efectos beneficiosos, que van más allá de su acción sobre los factores de riesgo tradicionales. En tal caso sería la mejor opción para la prevención cardiovascular, por lo que parece de interés revisar el tema.

Key words: Mediterranean diet. Risk Factors. Arteriosclerosis.

El término alimentación mediterránea se aplica al modo de comer que existía, en la década de los 60, en las poblaciones de la cuenca del mar Mediterráneo. Su representación más gráfica es una pirámide, elaborada en el año 1993, por un grupo de expertos en nutrición¹. Este modelo de alimentación, cuya adaptación a nuestro medio se presenta en la Figura 1, difiere entre los distintos países, aunque sus características básicas son comunes. La alimentación mediterránea integra a los principales grupos de alimentos que, durante milenios, se han incorporado a nuestros hábitos, como huella cultural que las distintas civilizaciones han dejado en nuestras costumbres. Este fenómeno es continuo y un reciente ejemplo de ello es la creciente costumbre de consumir lácteos desnatados que, aunque no sean tradicionales en la alimentación mediterránea, se pueden asumir dentro de la pirámide tradicional, como una aportación contemporánea saludable.

Como antes comentamos, la alimentación mediterránea de cada país tiene sus propias peculiaridades, aunque siempre comparten la presencia de la denominada tríada cultural, constituida por el trigo, el aceite y el vino. El papel diferenciador de estos alimentos, respecto a otras culturas, ha sido fundamental. No obstante, la importancia de cada uno de ellos ha sido, históricamente, desigual. El trigo, como representante principal de cereales y farináceos, ha tenido el mayor protagonismo en siglos pasados. Los otros dos han estado sometidos a distintos avatares que, en ocasiones, han llevado a un consumo reducido. Ese es, por ejemplo, el caso del aceite de oliva, cuyo consumo decayó en la época visigótica, o el de vino, que se redujo durante la cultura árabe. Sin embargo, siempre han estado presentes en nuestra mesa y actualmente, tanto el aceite de oliva como el vino, tienen una presencia cultural mayor que la del cereal². A ello ha contribuido el aumento de la capacidad adquisitiva de nuestra economía, lo que ha determinado que la alimentación haya pasado de ser una necesidad para vivir a un instrumento para mantenerse más sano. Esta afirmación se basa en

Correspondencia:

Francisco Pérez Jiménez
Facultad de Medicina
Avda Menéndez Pidal, s/n
14012 Córdoba

E-mail:
fperez@sofia.hrs.sas.cica.es

una serie de evidencias que seguidamente revisaremos y que le dan, a la alimentación mediterránea, el prestigio de saludable.

El beneficio de la alimentación mediterránea se identifica con su riqueza en aceite de oliva

Quizás la peculiaridad más importante de la pirámide mediterránea es su elevado aporte de grasa, que en los años 60 oscilaba entre una ingesta del 28% del aporte calórico global, en algunas zonas de Italia, al 40% en Grecia^{1,3,4}. Esta abundancia en grasa, la diferencia de otras dietas saludables, como la vegetariana, la japonesa o la china, aunque tiene de común con éstas el que todas tienen un bajo contenido en grasa saturada. Ello se consigue gracias a que la mayor parte de la grasa, de la alimentación mediterránea, es de tipo monoinsaturado. Puesto que la principal fuente de esta grasa es el aceite de oliva, es comprensible que el beneficio de la alimentación mediterránea se identifique con dicho alimento. Además, la contribución calórica del aceite, a la ingesta energética diaria, es fundamental y sólo comparable al pan. Sin embargo, los beneficios que se atribuyen al aceite de oliva, también dependen de otros muchos alimentos, como los cereales, legumbres, frutas, verduras, frutos secos y vino.

El aceite de oliva se caracteriza por su abundancia en ácido oleico (cis C18:1), ya que supone el 70-80% de su contenido. Este alimento tiene la peculiaridad única, respecto a otros aceites vegetales, de que puede ser consumido como un zumo de aceituna, sin tener que sufrir previamente un procesado químico. Esta característica de los aceites virgen y extravirgen, explica que, además de tener ácidos grasos, contenga otros productos procedentes de la aceituna y que no existen en el resto de aceites vegetales, ya que los pierden con el refinado. Entre ellos se incluyen antioxidantes tales como la vitamina E y los polifenoles. Sin embargo el principal beneficio que se le reconoce al aceite de oliva, su acción sobre el metabolismo lipídico, depende de su componente graso. Esto explica que tales beneficios sean compartidos por la ingesta de grasa monoinsaturada, cualquiera que sea su origen, como seguidamente veremos.

Grasas alimentarias y metabolismo del colesterol

En el momento actual se conoce, de forma bastante precisa, cual es el efecto selectivo del colesterol y



Figura 1. Pirámide de la alimentación mediterránea, modificando la versión propuesta por Willet W, et al. Se han incorporado, como alimentos de consumo diario, los lácteos desnatados, ya que la disponibilidad de estos productos es una aportación positiva a nuestra alimentación

de los principales ácidos grasos, sobre el metabolismo lipídico⁵⁻⁷. Los primeros estudios, en definir dicho efecto, fueron los de Keys y Hegsted⁸⁻¹⁰, quienes observaron que los ácidos grasos saturados elevan tanto el colesterol total, como el transportado en las lipoproteínas aterógenas de baja densidad (c-LDL) y el que se encuentra en las de alta densidad, con efecto protector sobre el sistema cardiovascular (c-HDL). El efecto sobre el c-LDL es consecuencia de la disminución del aclaramiento plasmático de dichas lipoproteínas, lo que se produce por el efecto de la grasa saturada, reduciendo la actividad de los receptores hepáticos para las LDL¹¹. Esta grasa está presente, mayoritariamente, en los alimentos procedentes de animales terrestres y en determinadas grasas vegetales, como las de coco, palma y palmiste. Su principal representante es el ácido palmítico (C16).

La otra gran familia de ácidos grasos son los insaturados, de los que existen tres tipos, los monoinsaturados, los poliinsaturados de la serie n-6 y los de la serie n-3. El principal representante de los n-6 es el ácido linoleico (C18:2 n-6), abundante en los aceites vegetales, como el de maíz y girasol. Cuando sustituyen a los ácidos grasos saturados, reducen el colesterol total y el c-LDL^{12,13}. Por ello estos ácidos grasos fueron considerados, durante años, la grasa ideal para sustituir el exceso de grasa saturada de la alimentación occidental, reduciendo los niveles del colesterol aterógeno. Sin embargo, dicho descenso se también se acompaña de una reducción del c-HDL. Pero además, al incorporarse los ácidos grasos poliinsaturados a las LDL, pueden aumentar su oxidabilidad, incrementando el riesgo de aterosclerosis¹⁴.

El ácido linoléico (C18:3n-3), es el principal ácido graso poliinsaturado n-3 de origen vegetal, mientras que los ácidos eicosapentaenoico (C20:5n-3) y docosahexaenoico (C22:6n-3) abundan en los ani-

males marinos. Se sabe que su consumo disminuye la concentración de triglicéridos plasmáticos, por disminución de su síntesis hepática¹⁵, si bien tales efectos lipídicos necesitan una ingesta elevada, difícil de alcanzar con la alimentación habitual y, por tanto, ser precisa la administración de suplementos.

El ácido oleico es, como antes comentamos, el máximo representante de los monoinsaturados, con una distribución muy ubicua que incluye desde el propio aceite de oliva a distintas grasas animales y vegetales. Entre éstas se encuentran distintas variedades genéticas de otros aceites, que tradicionalmente no lo contenían, como los de girasol, soja y canola. También abunda en carnes de distintos orígenes, como las de cerdo, pollo, ternera o cordero, aunque en ellas coexiste con las grasas saturadas. El interés nutricional por los monoinsaturados surgió cuando se observó que, al sustituir a los saturados, reducen el c-LDL, de modo similar a los poliinsaturados, pero sin inducir un descenso del c-HDL¹⁵⁻¹⁸. Por su efecto sobre el c-LDL, serían una alternativa nutricional similar a los poliinsaturados pero, a diferencia de éstos, la grasa monoinsaturada mantiene niveles más elevados de c-HDL, lo que permite considerarlos como la mejor alternativa para sustituir el exceso de saturados de la dieta. Ello es muy importante, si se recuerda la relación inversa entre los niveles de c-HDL y el riesgo de sufrir enfermedad aterotrombótica¹⁹. El efecto beneficioso de la grasa monoinsaturada, sobre el c-HDL, se pone también de manifiesto cuando se consume en lugar de los hidratos de carbono (Tabla 1), lo que la hace aún más atractiva. Ello explica que, en el momento actual, muchos expertos recomiendan, para prevenir las enfermedades cardiovasculares, un tipo de ali-

mentación en la que lo importante no es la cantidad sino la calidad de la grasa, como sucede con la alimentación mediterránea²⁰. Esta idea, que ha sido clásica en los países mediterráneos, ha sido aceptada recientemente por el ATP III, el panel de expertos americanos más importante²¹.

Alimentación mediterránea y oxidación de las LDL

La oxidación de las lipoproteínas, en especial de las LDL, se considera clave en el inicio de la arteriosclerosis. Favorece la adhesión de los leucocitos al endotelio, su emigración al espacio subendotelial, genera un ambiente protrombótico y modifica la respuesta vasomotora, dependiente de la producción de óxido nítrico. Distintos nutrientes pueden modificar la resistencia de las partículas a la oxidación, ya que el fenómeno depende de su contenido en ácidos grasos, de su riqueza en antioxidantes y de la capacidad antioxidante del plasma. El enriquecimiento de las LDL, en ácidos grasos poliinsaturados, aumenta su vulnerabilidad a los procesos oxidativos, mientras que los monoinsaturados las hacen más resistentes. Ello explica que, con la misma concentración de antioxidantes, las LDL se oxiden menos tras una alimentación mediterránea, en la que la variable fundamental es la presencia de un aporte elevado de monoinsaturados, procedentes del aceite de oliva²². Pero además, la alimentación mediterránea es rica en antioxidantes, entre los que merecen destacarse la vitamina E y los polifenoles, entre los que destacan los del vino, aceite de oliva, frutas, verduras y

Tabla 1.
Efectos pleiotrópicos y saludables que se atribuyen a la alimentación Mediterránea, con elevado aporte de aceite de oliva

Nivel de evidencia	Efecto
Demostrado: Aceptado por la mayoría de los expertos, al apoyarse en ensayos clínicos aleatorizados, realizados en distintas poblaciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se eleva el colesterol HDL y se mantiene el colesterol LDL cuando se compara con dietas pobre en grasa. Desciende el colesterol LDL con respecto a la grasa saturada. 2. Aumento del tiempo de latencia, de la oxidación de las LDL, valorada in vitro. 3. Mejora el metabolismo de los hidratos de carbono en diabéticos tipo 2, tanto cuando sustituyen isocalóricamente a los hidratos de carbono como a la grasa saturada.
Beneficios sugeridos por algunos ensayos clínicos o por estudios in vitro.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reduce la adhesión células mononucleares 2. Reduce la resistencia al flujo periférico 3. Disminuye la presión arterial al sustituir a la grasa saturada y, tal vez, a los hidratos de carbono. 4. Modifica los factores hemostáticos, disminuyendo los índices trombogénicos.

hortalizas. Estudios observacionales han demostrado que la ingesta de un tipo especial de ellos, los flavonoides, pueden explicar la baja tasa de mortalidad cardiovascular en las poblaciones que consumen la alimentación mediterránea²³. Se piensa que su mecanismo protector puede ser muy complejo, implicando tanto a otros factores de riesgo como a distintos mecanismos implicados en la aterogénesis²⁴.

Alimentación mediterránea y diabetes mellitus

La nutrición tiene una importante implicación en el desarrollo de diabetes tipo 2, de lo que es ejemplo su habitual asociación a la obesidad, proceso que padecen el 90% de los diabéticos y que es consecuencia de una alimentación inadecuada, con balance energético positivo. Recientemente se ha investigado, en un estudio observacional, la importancia del estilo de vida, incluyendo el patrón alimentario, en el desarrollo de dicho proceso. En una cohorte de 84,941 mujeres, seguidas entre 1980 y 1996, se recogió un perfil de bajo riesgo en el que se incluían el índice de masa corporal inferior a 25, el ejercicio físico habitual, el no fumar y cinco criterios de alimentación saludable: ingesta rica en fibra cereal y en grasa poliinsaturada, baja ingesta de ácidos grasos trans y una alimentación con bajo índice glucémico. En las mujeres que cumplían criterios de vida sana, el riesgo relativo de diabetes fue de 0,09. Además, el 91% de casos de diabetes se atribuyeron a un estilo de vida inadecuado. Pero además de prevenir el desarrollo del proceso, en los últimos años se ha demostrado que hay que modificar la idea tradicional, de que la dieta adecuada para el diabético debería ser la rica en carbohidratos complejos y fibra. En su lugar parece más apropiada la alimentación mediterránea, con una ingesta elevada de grasa monoinsaturada. Un reciente metanálisis, de 10 estudios realizados en diabéticos tipo 2, ha demostrado que dicha dieta reduce los niveles de glucosa, tanto en ayunas como postprandiales, mejora el perfil de glucosa e insulina de 24 y las necesidades diarias de hormona²⁵. Además, en los diabéticos con triglicéridos elevados, dicha alimentación colabora a controlar dicha alteración, por lo que la Sociedad Americana de Diabetes lo recomienda en estos pacientes²⁶.

Presión arterial

La hipertensión arterial es otro de los principales factores de riesgo y también está relacionada con la

alimentación, aunque dicha conexión es más compleja que la que existe con el colesterol y la diabetes mellitus tipo 2. Entre los factores nutricionales, que favorecen su desarrollo, están la obesidad, la ingesta abundante de sal y el consumo excesivo alcohol. La relación entre obesidad e hipertensión ha quedado patente, tanto en estudios observacionales como en los de intervención²⁷. También el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, superior a los 30 gramos diarios de alcohol, se asocia a hipertensión, más en ancianos y mujeres²⁸. Pero quizás el componente nutricional, más directamente relacionado con la hipertensión, es el excesivo aporte de sodio. En el estudio Intersalt, realizado con 10,020 hombres y mujeres de 32 países, se demostró una clara correlación entre ingesta de sal y presión arterial, sistólica y diastólica. El descenso en el consumo de 100 mmol de sodio reduciría la presión sistólica en 2,2 mmHg y la diastólica en 0,1 mmHg, lo que supondría una reducción de la mortalidad coronaria del 4% y de la mortalidad por ictus del 6%²⁹. Esta información se ha confirmado con varios estudios de intervención y en un metanálisis de 56 ensayos clínicos, incluyendo casi 3,500 personas. Se observó que la restricción de sodio es más eficaz en hipertensos ancianos y, para que se observe una respuesta favorable, la reducción en su ingesta ha de ser, al menos, de 100 mmol al día³⁰. Por el contrario, la ingesta de otros minerales, como el calcio, favorece el descenso de las cifras tensionales. Los interesantes resultados, aportados por el estudio DASH, apoyan esa idea, ya que el beneficioso efecto asociado al consumo de vegetales y productos lácteos, puede atribuirse, en bastante medida, a la riqueza en calcio de dicha dieta³¹.

También se ha relacionado el desarrollo de hipertensión con el tipo de grasa alimentaria, aunque el efecto cualitativo de cada tipo de grasa aún no se conoce suficientemente. Es evidente que la reducción en el consumo de grasa saturada la reduce, sobre todo porque facilita el control del peso. Sin embargo se conoce menos la relación entre presión arterial y los distintos tipos de grasa. No obstante hay datos en apoyo de que la insaturada tiene un efecto hipotensor, especialmente el consumo de suplementos de ácidos grasos n-3, procedentes de pescado. No obstante, como demostró un metanálisis, su efecto reductor de la presión arterial, en pacientes hipertensos, requiere dosis de 3 gramos diarios, cantidades demasiado altas y difíciles de proporcionar con alimentos convencionales³². Ello obliga al empleo en forma de cápsulas, lo que tiene una aceptación limitada para el paciente. Las evidencias sobre el efecto de la grasa monoinsaturada, son más escasas y sustentadas en algunos estudios epidemiológicos y en escasos ensayos de intervención, con distintos diseños.

Sin embargo, en general se piensa que se comportarían como otras grasas insaturadas, si bien está por definir su efecto real en personas hipertensas^{33,34}.

Aceite de oliva y otros factores relacionados con la aterogénesis

Existen importantes datos que indican que el beneficio de la alimentación saludable no se limita a controlar los factores de riesgo. Entre ellos son especialmente relevantes los resultados de varios estudios de intervención, donde, utilizando distintas dietas, se redujo el riesgo cardiovascular, a pesar de que no se modificaron los niveles lipídicos, la presión arterial o el metabolismo de los hidratos de carbono. En tres de ellos, el DART, el estudio GISSI-P y el Lyon Heart Study, redujeron el riesgo coronario entre un 20% y un 70%, con un nulo descenso del colesterol LDL³⁵. Esta constatación de que el efecto saludable no sólo fue debido a la acción sobre los factores de riesgo, confirma que en el beneficio de la alimentación hay otros hechos, como seguidamente comentaremos y se recoge en la Tabla 1.

Alimentación y endotelio vascular

El endotelio es un órgano secretor, muy activo, importante en la regulación del tono vascular y en la modulación de los procesos de coagulación, fibrinólisis, adhesión y migración transendotelial de los leucocitos circulantes. Existen estudios que indican que los nutrientes pueden modificar estos mecanismos. Así, la alimentación rica en aceite de oliva puede influir en los procesos inflamatorios, al reducir la adhesión de los monocitos a células endoteliales, cuando se exponen a LDL obtenidas durante una alimentación mediterránea³⁶. Esta acción, sobre los monocitos, fue confirmada por Tsimikas et al³⁷, con LDL aislada durante dietas ricas en ácido oleico. Más recientemente, nosotros hemos demostrado que la función vasomotora puede ser modificada con la alimentación mediterránea. En un estudio realizado en personas con hipercolesterolemia y sin evidencia de arteriosclerosis, mejoró la respuesta vasodilatadora, dependiente del endotelio³⁸. Ello sugiere un efecto directo de la alimentación sobre uno de los mecanismos que más precozmente se alteran en el desarrollo de la enfermedad vascular.

Factores hemostáticos y nutrición

El endotelio es clave en la regulación de la hemostasia, mecanismo que integra a la coagulación y a la

fibrinólisis. Ambos resultan de un complejo proceso de secuencias enzimáticas, que concluyen con la formación de trombina, en el caso de la coagulación, o de plasmina, en el caso de la fibrinólisis. Desde hace años se conoce que los ácidos grasos n-3 pueden influir algunos de estos mecanismos, prolongando el tiempo de hemorragia, modificando la flexibilidad de los eritrocitos y reduciendo la agregación plaquetaria. Más dudoso es su efecto sobre los niveles de fibrinógeno y, por supuesto, sobre el sistema fibrinolítico³⁹. Sin embargo, recientes estudios demuestran que la alimentación mediterránea induce un efecto muchos más amplio que la grasa n-3. Entre ellos se incluyen la función plaquetaria, con reducción de su sensibilidad al colágeno⁴⁰, y la reducción de los niveles plasmáticos de factores trombogénicos, como el factor von Willebrand o el Factor VIIc^{41,42}.

Un proceso clave en la estabilización de la placa de ateroma, y en la biología del trombo recién formado, es la fibrinólisis, mecanismo resultante del equilibrio entre el t-PA (Tissue plasminogen activator) y su más potente inhibidor natural, el PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor type 1). Existen suficientes datos para afirmar que los ácidos grasos monoinsaturados tienen un efecto selectivo sobre los mecanismos fibrinolíticos, aumentando el cociente t-PA:PAI-1. Este hecho se ha demostrado en un estudio de intervención en hombres y en mujeres, al comparar el efecto de la alimentación mediterránea con otros dos tipos de dieta, una rica en grasa saturada y otra pobre en grasa⁴³. El primer periodo alimentario produjo una reducción de los niveles plasmáticos de PAI-1, incrementando así el cociente fibrinolítico.

Conclusiones

En la última década ha ido elaborándose un nuevo paradigma, sobre el beneficio cardiovascular que se puede esperar del estilo de vida saludable y, en especial, de la alimentación. Ya se conocía el efecto de los nutrientes sobre el metabolismo lipídico y sobre el desarrollo y control de la hipertensión arterial y de la diabetes mellitus. Hoy podemos afirmar que ciertos modelos alimentarios, uno de cuyos máximos exponentes es la alimentación mediterránea, pueden modular los mecanismos biológicos que subyacen en el desarrollo de la placa de ateroma. Entre ellos se incluye la oxidación de las lipoproteínas, la respuesta inflamatoria, los mecanismos de la hemostasia y la respuesta vasomotora relacionada con el endotelio. De este modo, cambios en el aporte de nutrientes pueden inducir beneficios, sobre la pre-

vención cardiovascular, que se añaden a sus efectos sobre los factores de riesgo tradicionales.

Agradecimientos

En el desarrollo de este trabajo han sido fundamentales las ayudas a FPJ (FIS 98/1531, FIS 99/0949, CICYT-OLI96/2146, SAF96-0060 y a JLM (FIIS 96/1540 y 98/1531), así como las ayudas de la Consejerías de Educación, Agricultura y Salud, de la Junta de Andalucía, Servicio Andaluz de Salud, Patrimonio Comunal Olivarero y Fundación Hospital Reina Sofía-Caja Sur.

Bibliografía

- Willet W, Sacks F, Trichopoulos A, *et al.* Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1985;61(suppl):1402S-1406S.
- González Turmo I. *Sistemas culinarios y cocinas en el Mediterráneo. En La triada mediterránea a través de la historia.* 177-192. Edit C San Martín y M Ramos. Granada: Fundación Caja de Granada, 1997.
- Kris-Etherton PN. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999;100:1253-8.
- Moreiras-Varela O. The Mediterranean diet in Spain. *Eur J Clin Invest* 1989;43(suppl):83-7.
- Ross E. Atherosclerosis Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000;151:357-80.
- Mensink M, Katan M. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
- Grundt SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;2:959-66.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-87.
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-95.
- Beynen AC, Katan MB. Why do polyunsaturated fatty acids lower serum cholesterol? *Am J Clin Nutr* 1985;42:560-3.
- Mattson FH, Grundt 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.
- Schaefer EJ, Levy RI, Ernst ND, Van Sant FD, Brewer HB Jr. The effect of low cholesterol, high polyunsaturated fat and low fat diets on plasma lipids and lipoprotein cholesterol levels in normal and hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1758-163.
- Mata P, Alonso R, López-Farre A, *et al.* Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-55.
- Nestel PJ. Fish Oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl) 228S-231S.
- Mata P, Alvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño J, de Oya M. Effects of long-term monounsaturated- vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:846-50.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of a diet enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids on levels of low-density and high-density lipoprotein cholesterol in healthy women and men. *N Engl J Med* 1989;321:436-41.
- Masana M, Camprubi M, Sarda P, Sola R, Joven J, Turner P. The mediterranean-type diet: is there a need for further modification?. *Am J Clin Nutr* 1991;53:886-89.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, *et al.* High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- Villar F, Mata P, Plaza I, *et al.* Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:307-16.
- 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;285:2486-24.
- Mata P, Varela O, Alonso R, Lahoz C, de Oya M, Badimon L. Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2088-9.
- Hertog M, Kromhout D, Aravanis C, *et al.* Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
- Bravo L. Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nut Reviews* 1998;56:317-33.

25. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus. A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67(Suppl):577S-82S.
26. The Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Nutrition recommendations and principles for people with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 1):S43-S46.
27. Haffner SM, Fong D, Hazude HP, Pugh JA, Paterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988;37:383-5.
28. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the especial intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl):338S-365S.
29. Intersalt cooperative research group: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988;297:319.
30. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-7.
31. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117.
32. Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with "Fish Oil" reduce blood pressure?. A meta-analysis of controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 1993;153:1429.
33. Espino A, López-Miranda J, Castro P, et al. Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 1996;6:147-154.
34. Salas J, López Miranda J, Jansen S, et al. La dieta rica en grasa monoinsaturada modifica beneficiosamente el metabolismo de los carbohidratos y la presión arterial. *Med Clin (Barc)* 1999;113:765-9.
35. Mustaad V, Kris-Etherton PM. Beyond cholesterol lowering: Deciphering the benefits of dietary intervention on cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Reports* 2000;2:461-6.
36. Mata P, Alonso R, López-Farre A. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-55.
37. Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, Sigari F, Lee C, Reaven PD. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:122-30.
38. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, et al. A Mediterranean and NCEP-I diet improve endothelial function in hypercholesterolemic males. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
39. HR Knapp. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1687S-1698S.
40. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, et al. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: Comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr* 1986;44:635-642.
41. Perez-Jimenez F, Castro P, López-Miranda J, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999;145:351-358.
42. Turpeinen AM, Mutanen M. Similar effects of diets high oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:65-72.
43. López-Segura F, Velasco F, López-Miranda J, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:82-8.