

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**TESIS DOCTORAL**

***ESTUDIO MULTIVARIANTE SOBRE LOS  
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UN  
GRUPO DE ODONTOESTOMATOLOGOS***

**Presentada por:**

**RAQUEL OSORIO RUIZ**

**Para optar al título de Doctor en Odontología**

**Directores:**

**Prof. Dr. D. M. Toledano Pérez**

**Prof. Dra. D<sup>a</sup> M<sup>a</sup>. Estrella Ruiz Requena**

**Prof. Dr. D. Carlos Osorio Peláez**

**Granada, Septiembre de 1993**

A los directores de este trabajo.

MANUEL TOLEDANO PEREZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMEN-  
TO DE CIRUGIA Y SUS ESPECIALIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE  
GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña. Raquel Osorio Ruiz ha realizado bajo mi dirección y supervisión la Tesis "Estudio Multivariante sobre los Factores de Riesgo Cardiovascular en un Grupo de Odontostomatólogos", siendo expresión de su capacidad investigadora e interpretativa, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del Grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que ha de evaluarla.

Fdo.: Manuel Toledano Pérez.

Granada, Septiembre 1993.

MARIA ESTRELLA RUIZ REQUENA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA Y BIOQUIMICA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña. Raquel Osorio Ruiz ha realizado bajo mi dirección y supervisión la Tesis "Estudio Multivariante sobre los Factores de Riesgo Cardiovascular en un Grupo de Odontostomatólogos", siendo expresión de su capacidad investigadora e interpretativa, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del Grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que ha de evaluarla.

Fdo.: M<sup>a</sup> Estrella Ruiz Requena.

Granada. Septiembre 1993.

CARLOS OSORIO PELAEZ, CATEDRATICO DEL DEPARTAMENTO DE  
BIOLOGIA Y BIOQUIMICA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE  
GRANADA.

CERTIFICA:

Que Dña. Raquel Osorio Ruiz ha realizado bajo mi dirección y supervisión la Tesis "Estudio Multivariante sobre los Factores de Riesgo Cardiovascular en un Grupo de Odontostomatólogos", siendo expresión de su capacidad investigadora e interpretativa, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del Grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que ha de evaluarla.

Fdo.: Carlos Osorio Peláez.

Granada, Septiembre 1993.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este trabajo, por su constante vigilancia y apoyo. Gracias a su ayuda y enseñanzas he podido llevar a cabo esta tesis doctoral y comprender todos los pasos a seguir en la realización de un trabajo de investigación científico.

A la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Dolores Cano que me guió en la realización de las técnicas de análisis bioquímico y en todo momento me prestó su valiosa ayuda.

Al Dr. Manuel Castillo que orientó mis primeros pasos en la realización de éste trabajo.

Al Dr. Miguel Angel Martinez que me orientó en las técnicas epidemiológicas para el estudio de riesgos cardiovasculares.

Al Dr. Manuel Bravo por la meticulosa programación y cuidadosa supervisión en el diseño este estudio y análisis estadístico de los datos.

A Dña. Concepción Torrens y Dña Magdalena Quintana por su valiosa ayuda en la recogida de datos.

A todos los profesionales que han sido protagonistas activos de esta trabajo y me han prestado su más desinteresada colaboración.

## PROLOGO

Son numerosas las publicaciones científicas existentes sobre un mayor padecimiento de los dentistas, en comparación con otros grupos profesionales, de estrés profesional, alcoholismo, obesidad, infarto de miocardio y accidentes cardiovasculares. La mayoría de estos trabajos han sido realizados en países anglosajones y prácticamente todos ellos están basados en datos recogidos a través de cuestionarios o en estudios estadísticos observacionales.

Las primeras investigaciones que sobre este tema se encuentran en la bibliografía datan de Julio de 1946; se realizó un estudio sobre 2400 dentistas y ya entonces se catalogaba como enfermedades profesionales del odontoestomatólogo, el estrés, la obesidad y el infarto de miocardio (BILLER, 1946). Según Cooper y Christen las enfermedades cardiovasculares son las que ocupan el primer lugar entre las cinco causas más importantes de muerte en el dentista (COOPER, CHRISTEN, 1978). El porcentaje de dentistas que padecen enfermedades del sistema cardiocirculatorio es más elevado que en la población general en un 25% (NIELSEN, POLAKOFF, 1975) y su mortalidad por esta causa es también superior (RUSSEK, 1962).

Actualmente podemos determinar parámetros bioquímicos que nos permiten diagnosticar de modo muy precoz, antes de la aparición de síntomas patológicos la tendencia o el factor de riesgo que existe al padecimiento de estas enfermedades en una determinada población.

El siguiente estudio evalúa los factores de riesgo a que están sometidos los dentistas de nuestro medio para padecer estas enfermedades, mediante la cuantificación de parámetros bioquímicos y cuestionarios que recogen los distintos hábitos de vida de este grupo profesional; comparándolos con un grupo profesionales médicos no dedicados a la Odontología.

Los objetivos de este estudio son:

1. Realizar un análisis y determinar los factores endógenos y exógenos que supongan un riesgo para padecer obesidad, patología cardiovascular y hepática.
2. Tratar de encontrar relación entre los parámetros exógenos y endógenos estudiados en ambos grupos de población.
3. Ver si los parámetros endógenos aumentan con el tiempo de ejercicio de la odontoestomatología, comparándolo con el aumento en el ejercicio de otras profesiones médicas.
4. Concienciar a estos dos grupos profesionales, de la gran importancia de la determinación de los factores de riesgo endógenos, para que en caso de estar elevados se intenten modificar los exógenos para su corrección, mientras aún es tiempo.



# INDICE

## INTRODUCCION

PRIMERA PARTE: EL PROCESO ATEROSCLEROTICO. . . . .	1
I. CONCEPTO DE ATEROSCLEROSIS . . . . .	1
II. PATOGENIA DEL PROCESO ATEROSCLEROTICO . . . . .	3
III. FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS . . . . .	6
III.1. Factores de riesgo endógenos . . . . .	11
III.1.1. Hiperlipidemia . . . . .	11
III.1.1.1. Lipoproteínas: Tipos y composición . . . . .	12
III.1.1.2. Apoproteínas . . . . .	17
III.1.1.3. Metabolismo lipídico . . . . .	20
III.1.2. Hipertensión arterial: . . . . .	36
III.1.3. Sexo masculino: . . . . .	38
III.1.4. Hiperinsulinemia, Hiperglicemia y Diabetes: . . . . .	39
III.1.5. Antecedentes familiares: . . . . .	43
III.1.6. Obesidad: . . . . .	44
III.1.7. Hipertrigliceridemia. . . . .	49
III.2. Factores de riesgo exógenos. . . . .	51
III.2.1. Consumo de tabaco: . . . . .	51
III.2.2. Dieta : . . . . .	54
III.2.3. Consumo de alcohol y café: . . . . .	60
III.2.4. Inactividad física: . . . . .	63
III.2.5. Factores psicológicos: estrés . . . . .	65
SEGUNDA PARTE: EL ODONTOESTOMATOLOGO COMO GRUPO DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS. . . . .	73
I. TENSION EN ODONTOESTOMATOLOGIA. . . . .	73
I.1. Factores ambientales de tensión. . . . .	74
I.1.1. Confinamiento - espacio restringido: . . . . .	75
I.1.2. Ansiedad del paciente: . . . . .	76
I.1.3. Conflictos en el tratamiento: . . . . .	76
I.1.4. Afán de perfección: . . . . .	77
I.1.5. Horario sobrecargado: . . . . .	78
I.1.6. Presiones de tipo económico-administrativo: . . . . .	78
I.1.7. El conocimiento de los riesgos a los que se halla expuesto: . . . . .	79
I.1.8. Conflictos con el personal auxiliar. . . . .	81
I.2. Factores de su personalidad. . . . .	81

II. ESTILO DE VIDA DEL ODONTOESTOMATOLOGO. . . . .	84
II.1. Inactividad física. . . . .	84
II.2. Obesidad. . . . .	85
II.3. Consumo de alcohol y tabaco. . . . .	86
MATERIAL Y METODOS	
I. DISEÑO DEL ESTUDIO. . . . .	88
II. DESCRIPCION DE LA POBLACION ELEGIDA . . . . .	88
III. DESCRIPCION DE LOS DATOS RECOGIDOS . . . . .	91
IV. MATERIAL UTILIZADO . . . . .	93
V. REACTIVOS . . . . .	95
V.1. Reactivo para la determinación de colesterol total . . . . .	95
V.2. Reactivo para la determinación de HDL-colesterol . . . . .	95
V.3. Reactivo para la determinación de triglicéridos . . . . .	96
V.4. Reactivos para la determinación de apolipoproteínas A1 y B100 . . . . .	96
V.5. Reactivos para la determinación de Lipoproteína(a) . . . . .	97
V.6. Soluciones patrón . . . . .	97
VI. TECNICAS DE ANALISIS BIOQUIMICO . . . . .	98
VI.1. Determinación del colesterol total . . . . .	98
VI.1.1. Fundamento . . . . .	98
VI.1.2. Técnica de realización . . . . .	99
VI.2. Determinación de triglicéridos . . . . .	100
VI.2.1. Fundamento . . . . .	100
VI.2.2. Técnica de realización . . . . .	100
VI.3. Determinación de HDL- colesterol . . . . .	102
VI.3.1. Fundamento . . . . .	102
VI.3.2. Técnica de realización . . . . .	102
VI.4. Determinación de LDL-colesterol . . . . .	104
VI.4.1. Fundamento . . . . .	104
VI.4.2. Técnica de realización . . . . .	105
VI.5. Determinación de apolipoproteínas A1 y B100 . . . . .	105
VI.5.1. Fundamento . . . . .	105
VI.5.2. Técnica de realización . . . . .	106
VI.6. Determinación de Lipoproteína (a) . . . . .	107
VI.6.1. Fundamento . . . . .	107
VI.6.2. Técnica de realización . . . . .	108
VI.7. Resto de las determinaciones bioquímicas . . . . .	110

VII. METODO ESTADISTICO .....	111
VII.1. Estadística descriptiva .....	111
VII.2. Estadística analítica .....	111
VII.2.1. Comparación de medias .....	111
VII.2.2. Análisis de regresión múltiple .....	112
VII.2.3. Diagnóstico del modelo .....	116

## RESULTADOS

I. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO .....	117
II. RESULTADOS DEL ANALISIS BIVARIANTE .....	119

III. RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIANTE .....	126
--	-----

IV. TABLAS Y FIGURAS .....	129
----------------------------	-----

DISCUSION .....	175
-----------------	-----

CONCLUSIONES .....	193
--------------------	-----

BIBLIOGRAFIA .....	197
--------------------	-----

## ANEXOS

## **INTRODUCCION**

## PRIMERA PARTE: EL PROCESO ATEROSCLEROTICO.

### I. CONCEPTO DE ATEROSCLEROSIS

La principal causa de mortalidad en países desarrollados es la aterosclerosis (KANNEL, SCHATZKIN, 1983; KANNEL, CASTELLI, GORDON, 1979), recientemente a anunciado a O.M.S. que las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo (LEAF, RYAN, 1990) todo esto unido a la gran morbilidad que esta enfermedad presenta hace que sea centro de numerosos estudios de investigación en la actualidad, enfocados todos ellos a su prevención y diagnóstico precoz (GORDON, KANNEL, MASS, 1982; GUTIERREZ, GUTIERREZ, DIEZ, 1987).

Existen dos conceptos implicados en la cardiopatía isquémica y son los que a continuación vamos a definir:

a) Arteriosclerosis es un proceso involutivo, generalizado y difuso de las arterias, que avanza con la edad ocasionando pérdida de sus fibras elásticas y endurecimiento de las paredes arteriales por espesamiento de sus capas media e íntima.

Todo esto ocasiona que los vasos sean menos resistentes a los cambios de presión y por tanto se crean zonas de elongación, tortuosidades y aneurismas que los hace más susceptibles a la ruptura y al colapso.

b) Aterosclerosis es un proceso localizado que afecta a arterias predispuestas como son las coronarias.

Técnicamente la O.M.S. lo define como:

" Una combinación de cambios en la capa íntima de las arterias consistente en una acumulación de lípidos, carbohidratos, productos sanguíneos, tejido fibroso y depósitos cálcicos, asociado todo ello con modificaciones de la capa media arterial." (PHILIPS, 1981). Esta definición que data de 1958 sigue hoy día en vigencia.

Macroscópicamente las lesiones consisten en placas blancuzcas o amarillentas que protruyen hacia la luz vascular.

El principal problema de esta enfermedad es que se desarrolla de manera paulatina en individuos normales que pueden incluso no tener sintomatología de ningún tipo; pero cuando los signos y síntomas clínicos se hacen evidentes ya suele ser demasiado tarde. De ahí la importancia de su predicción y prevención.

## II. PATOGENIA DEL PROCESO ATEROSCLEROTICO

Las células endoteliales de la íntima de nuestras arterias están sujetas a fenómenos de regeneración que no se producen de modo simultáneo a todo lo largo de la arteria, sino en zonas localizadas, por esto al microscopio pueden observarse interrupciones que pueden ser fácilmente invadidas por lípidos y proteínas plasmáticas (SMALL, 1977).

En las lesiones tempranas de aterosclerosis el colesterol está contenido en el interior de los macrófagos de la pared arterial (FAGGIOTO, ROSS, 1984; FAGGIOTO, ROSS, HARKER, 1984) para más tarde comenzar a aparecer en células del músculo liso, como describiremos a continuación.

En las interrupciones del endotelio que comentamos con anterioridad es donde comienza a depositarse el colesterol desarrollándose un proceso inflamatorio mediado por macrófagos y linfocitos T Helper fundamentalmente. Plaquetas, macrófagos activados y otros factores desconocidos son los responsables de la liberación de toda una serie de factores de crecimiento que actúan activando a las células endoteliales, fibroblastos y otros macrófagos... todas estas células comienzan a proliferar en la zona, también se encuentra elevada la síntesis de colágeno y proteoglicanos (RUBIN *et al.*, 1988), a la vez que todo esto ocurre aparecen unas células cargadas de colesterol en su interior

con algunos triglicéridos y fosfolípidos que por su aspecto son denominadas células espumosas (estas células pueden ser tanto macrófagos como células del endotelio vascular) (DAWBER, 1973; HANSON et al., 1984). Estas células pueden acabar rompiéndose y tanto el colesterol que contienen como sus restos pasa a incrementar el volumen de la placa ateromatosa.

A la vez que este proceso se desarrolla se activan en la zona las plaquetas, el sistema fibrina, otros factores de la coagulación etc... y se depositan junto con iones calcio en esta placa incrementándola y endureciéndola, llega así a convertirse en una superficie rugosa que como un cuerpo extraño es capaz de desencadenar la activación del proceso de coagulación.

Estas placas aumentan con la edad sobre todo a nivel de la aorta y en las arterias coronarias y cerebrales. Pueden permanecer durante mucho tiempo como tales placas o incluso pueden ser reabsorbidas hasta desaparecer siendo reemplazadas por células endoteliales. Para que este proceso de curación se lleve a cabo es necesario que los niveles de colesterol sean inferiores a 200mg/dl durante periodos prolongados de tiempo (CLARKSON et al., 1981).

En otras ocasiones las placas pueden ocluir parcial o totalmente la luz vascular impidiendo así el normal flujo sanguíneo, produciendo entonces una oclusión vascular con el consecuente infarto del órgano subsidiario de esa arteria.



Estas placas, pueden también desprenderse enteras o fragmentos de las mismas ocasionando así un taponamiento cuando en su curso encuentren una rama de luz más reducida que su diámetro, constituyendo entonces lo que se conoce con el nombre de émbolo.

Otra consecuencia cierta del proceso aterosclerótico es el progresivo debilitamiento y endurecimiento de la pared arterial lo que dificulta su respuesta ante reflejos vasomotores y favorece su ruptura hacia el exterior ocasionando hemorragias o hacia las capas más externas de la propia arteria lo que ocasionará aneurismas disecantes (PHILIPS, 1981).

Los fenómenos tromboembólicos mencionados pueden tener posibles secuelas invalidantes, a causa de la isquemia absoluta o relativa que se produce en la zona distal al proceso aterogénico. Cuando este proceso afecta a ramas terminales las consecuencias son aún más evidentes. A esto le debemos sumar la falta de capacidad de estas arterias para responder ante una mayor demanda de oxígeno en el órgano afectado.

### III. FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS

Es un proceso morboso en el cual influyen innumerables factores de riesgo.

El concepto de factor de riesgo fue introducido en el estudio Framingham (KANNEL et al., 1961). Conforme este término ha ido haciéndose más popular ha recibido distintas connotaciones, a continuación vamos a mencionar las que mejor lo definen:

- Correlación estadística que emerge de un estudio epidemiológico longitudinal (de cohortes) como es por ejemplo el estudio Framingham (KANNEL, CASTELLI, GORDON, MCNAMARA, 1971).

- Factor que ha sido identificado como: "causa de".

- Característica de una persona que "predispone hacia".

En resumen es una característica que se asocia de manera potente a la probabilidad de desarrollar una determinada enfermedad (GORDON, KANNEL, MASS, 1982).

Este criterio de causalidad debe incluir:

1. Consistencia de Asociación: La misma asociación ha debido ser encontrada en otros estudios con otros tipos de población.

2. Fuerza de asociación: Mayor o menor porción de casos expuestos al factor de riesgo que sufren la enfermedad.

3. Plausibilidad biológica: Que sea explicable en términos científicos por conocimientos anteriores.

4. Secuencia temporal adecuada: El factor de riesgo debe estar presente antes de la aparición de la enfermedad.

5. Gradiente dosis-respuesta: Al aumentar la dosis de exposición al factor de riesgo debe aumentar la posibilidad de enfermar.

6. Potencial de intervención (en enfermedades multifactoriales). Pueden hacerse variar mediante actuación consistente.

La American Heart Association estableció cuales son los factores de riesgo que inciden de modo especial en esta patología y entre ellos destacan:

- Factores de riesgo Endógenos:

- Edad avanzada.
- Sexo masculino.
- Hiperlipidemia.
- Hipertensión arterial.
- Obesidad.
- Diabetes.
- Hiperglucemia e hiperinsulinemia.
- Hiperuricemia.
- Determinantes personales.

- Factores de riesgo Exógenos:

- Consumo de cigarrillos.
- Dieta rica en grasas.
- Inactividad física.
- Nivel de estrés.
- Consumo de alcohol.

(KANNEL, SCHATZKIN, 1983; GORDON, KANNEL, MASS, 1982; GUTIERREZ, GUTIERREZ, DIEZ, 1987; COOPER et al., 1976; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1972; HEYDEN, 1969).

De todos los factores anteriormente mencionados la hiperlipidemia, hipertensión y el consumo de tabaco son los de mayor potencial de intervención (KOTTKE et al., 1988; FRASER, 1986).

La hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la obesidad, el sedentarismo, la dieta y algunos factores psicosociales constituyen lo que se denomina factores de riesgo modificables sobre los que se puede y debe actuar para disminuir la mortalidad cardiovascular (REPORT OF THE EXPERT PANEL ON POPULATION STRATEGIES FOR BLOOD CHOLESTEROL REDUCTION, 1991). Los resultados de diversos estudios han contribuido a evidenciar que la modificación de estos factores puede reducir o evitar la incidencia de enfermedades cardiovasculares (THE CHOLESTEROL FACTS, 1990).

Existen algunos factores predictivos no modificables por el individuo como son el sexo, la edad, historia familiar adversa etc... pero otros si pueden ser modificados para disminuir la incidencia de esta enfermedad, esto hace que algunos autores hayan dividido estos factores de riesgo en constitucionales y ambientales; exógenos y endógenos etc... si bien muchas veces es difícil el establecimiento de una frontera entre unos factores y otros pues en ocasiones se trata de factores constitucionales sobre los que además ha incidido una influencia ambiental (KEYS, 1981).

Es importante conocer bien todos estos factores pues actuar sobre uno sólo de ellos no tiene efectividad máxima, es conveniente actuar sobre el mayor número de ellos posible.

La hiperlipidemia es el factor verdaderamente determinante, todos los demás mencionados, lo que hacen, es incrementar el efecto de una elevada concentración de lípidos plasmáticos.

Se ha visto como en individuos con alta incidencia de otros factores de riesgo; pero con una lipemia normal no se elevaba significativamente la incidencia de esta patología aterosclerótica (BIERMAN, GLOMSET, 1981).

A través de diferentes estudios, realizados en distintas poblaciones, se ha comprobado que existen todos estos factores de riesgo y además que modifican la incidencia de esta enfermedad incrementándola de modo exponencial a medida que dichos factores se suman (COOPER *et al.*, 1976, DAWBER, 1973; KANNEL, 1966). En el estudio Framingham, estudio de seguimiento de una cohorte de 5.209 individuos que comenzó en 1948, se corrobora la interacción multiplicativa de los factores de riesgo, es decir la ocurrencia conjunta de varios factores produce un riesgo superior a la suma de los riesgos individuales (KANNEL, 1990).

La reducción de la prevalencia de los distintos factores de riesgo en la población de Estados Unidos ha sido muy notable en los años que han coincidido con el descenso de la mortalidad cardiovascular (SYTKOWSKY, KANNEL, D'AGOSTINO, 1990; NORRIS, 1990; SELTZER, 1990). El avance en los métodos y criterios diagnósticos ha sido otro de los puntos primordiales que ha influido en el descenso de mortalidad por esta patología en Estados Unidos (BEAGLEHOLE, 1990).

En España, según estudios epidemiológicos nos hallamos en una fase de ascenso de incidencia de estos factores de riesgo (CORTINA, ALFONSO, FRASQUET, SAIZ, CORTES, GONZALEZ, SABATER, RUIZ DE LA FUENTE, 1992). En 1986 el 43,8% de las muertes fueron causadas por enfermedades cardiovasculares (VILLAR, BENEGAS, 1991).

### **III.1. Factores de riesgo endógenos**

A continuación vamos a realizar una breve revisión de aquellos factores de riesgo que de modo más importante inciden en esta patología:

#### **III.1.1. Hiperlipidemia**

Los individuos con niveles séricos de colesterol total superiores a 300 mg/dl presentan riesgo de infarto cuatro veces superior a los que tienen

niveles de menos de 200 mg/dl. (CHUNG, 1976; HURST, 1978; HURST, 1983). Este factor de riesgo ha sido firmemente establecido y corroborado en el estudio Framingham (KANNEL, 1991). Es además necesario destacar que el riesgo atribuible al colesterol elevado no disminuye con la edad (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1989).

Para comprender esta patología se hace necesario conocer el metabolismo del colesterol, su procedencia, su transporte sanguíneo etc...

#### III.1.1.1. Lipoproteínas: Tipos y composición

Las lipoproteínas son macromoléculas esféricas, complejos lipídicos que principalmente se componen de colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos en su porción grasa y poseen también una porción proteica la cual consta de una Apoproteína o lipoapoproteína.

Los triglicéridos y las moléculas de colesterol libre o esterificado, que son hidrofóbicas y no polares constituyen el corazón de la lipoproteína, en la interfase entre el plasma polar y estos componentes no polares se hallan las apoproteínas y los fosfolípidos que son como sabemos anfóteros y orientan su porción hidrófoba hacia el interior de la molécula y su porción hidrófila hacia el exterior de la misma (GINSBERG, 1990).



Existen distintos tipos de lipoproteínas con composición tamaño y funciones diferentes.

Las más importantes han sido definidas y clasificadas según sus propiedades físico-químicas (GOTTO, POWNALL, HAVEL, 1986; HAVGEL, EDER, BRAGDON, 1955; LINDGREN, HENSEN, HUTCH 1972).

El colesterol que es componente mayoritario en las lipoproteínas HDL-col y LDL-col es también componente de las membranas de todas las células, precursor de los esteroides gonadales y adrenales así como de los ácidos biliares. Es por tanto que las células requieren una cierta cantidad de colesterol para dividirse y necesitan más aquellas que poseen un mayor índice mitótico como es el caso de las células de la piel o del epitelio gastrointestinal etc... (BAGDADE, 1989).

Los triglicéridos son componente mayoritario en quilomicrones y VLDL-col, son a su vez sustrato energético del hígado y de tejidos periféricos. Son moléculas no polares que deben ser por tanto vehiculizadas en plasma por las lipoproteínas. Las lipoproteínas pueden transferirse triglicéridos de unas a otras gracias a la acción de la enzima Colesterolestertransferasa (C.E.T.P.).

Las lipoproteínas pueden ser separadas y dosificadas utilizando una serie de técnicas bioquímicas, nos vamos a centrar en las dos que más se realizan:

1. Electroforesis: Se somete a las distintas lipoproteínas a la acción de un campo eléctrico para conseguir que se desplacen sobre un determinado soporte según la carga y tamaño de cada lipoproteína.

Se van a obtener cinco bandas que se corresponden con cada una de las llamadas lipoproteínas mayoritarias del plasma.

2. Ultracentrifugación: Las lipoproteínas se separan en capas según sus diferentes densidades hidratadas (que dependen de la relación lípido-proteína de cada una de ellas). Se obtienen unas cinco fracciones que se corresponden con las bandas que se obtuvieron en el método anterior.

Los quilomicrones son grandes partículas que proceden del intestino y su rápido metabolismo hace que cambien constantemente de composición:

- Quilomicrón naciente: que posee apoproteínas B48, AI, AII y AIV las cuales le son incorporadas en el intestino.

- Quilomicrón maduro: ha recibido la transferencia de Apoproteínas C y E desde moléculas de HDL y ya se ha producido la hidrólisis de triglicéridos.

- Quilomicrón residual: el cual pierde triglicéridos y va a ganar Apo E que posee receptores hepáticos específicos.

Las VLDL-col son partículas de tamaño inferior a los quilomicrones, son también ricas en triglicéridos pero estos son de procedencia endógena. Contienen Apo B100 y Apo C, también algo de Apo E. (IOVINE, MOLLERACH, 1980; ALAUPOVIC, 1980)

Las LDL-col son las más numerosas del plasma en condiciones normales, prácticamente la Apo B100 es la única apoproteína que contienen.

Las IDL-col se forman en el paso de las VLDL-col a LDL-col, su densidad es intermedia y poseen apoproteínas C y E, que son características de las VLDL-col, durante su circulación sufren un progresivo enriquecimiento en colesterol y Apo B (KAPLAN-PESCE, 1988).

Las HDL-col son pequeñas partículas constituidas principalmente por apoproteínas, sobre todo se componen de Apo A pero también contienen Apo C y E. Pueden subdividirse en HDL2-col y HDL3-col variando en su tamaño, densidad y papel fisiológico (KAPLAN-PESCE, 1988; WITZUM, SCHONFELD, 1979; BADIMON, BADIMON, 1993).

En 1963 Berg descubrió la heterogeneidad antigénica de las LDL que se adscribió a un antígeno llamado lipoproteína a pequeña o Lp (a) (BERG, 1963). Está constituido por una molécula de apoproteína (a) unida por un puente disulfuro a apo B100. Los niveles sanguíneos de esta Lp (a) no siguen una

distribución en forma de campana en la población, sino una distribución sesgada hacia la izquierda: más de dos tercios de la población tiene niveles inferiores a 0,2 g/l, mientras que algunos individuos superan 1 g/l. Sus niveles plasmáticos oscilan en un intervalo muy amplio.

A través de estudios retrospectivos de casos controles (MBEWU, DURRINGTON, 1990) de estudios prospectivos (ROSENGREN, WILHELMSSEN, ERIKSSON, RISBERG, WEDEL, 1990), y estudios angiográficos (DAHLEN, GUYTON, ATTAR, FARMER, KAUTZ, GOTTO, 1986) se ha llegado a la conclusión de que los niveles de Lp(a) son predictivos de la extensión de las lesiones arterioscleróticas de las coronarias independientemente de los niveles de LDL-colesterol (KOLTRINGER, JURGENS, 1985), son un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio del que todavía no se conoce bien su comportamiento (SCANU, 1988), se cree que está relacionado con la tendencia genética del individuo para padecer este tipo de patología (BOERWINKLE, 1989), además de muerte por cardiopatía isquémica, arteriosclerosis cerebral (ZENKER, KOLTRINGER, BONE, NIEDERNKORN, PFEIFFER, JURGENS, 1986) y estenosis de injertos aortocoronarios de safena (HOFF, BECK, SKIBINSKI, 1988).

La composición en aminoácidos y la estructura de la apo (a) está estrechamente relacionada con el plasminógeno, precursor de la plasmina, que realiza la fibrinólisis, y compite con él para unirse a su receptor específico

(GINSBERG, 1990). Aunque las modificaciones de la dieta no parecen influir en la reducción de los niveles de Lp(a), se ha comprobado que la Lp(a) responde a tratamientos farmacológicos (CARLSON, HAMSTEN, ASPLUND, 1989) y es, por tanto, un factor de riesgo potencialmente modificable. No obstante, aún no se ha demostrado que esta reducción de sus niveles conduzca a una efectiva prevención de la enfermedad coronaria (ROSENGREN, WILHELMSEN, ERIKSSON, RISBERG, WEDEL, 1990). Por ello no se garantiza la utilidad del screening masivo de la población respecto a este factor de riesgo. En la práctica clínica su determinación puede ser útil para valorar decisiones terapéuticas en pacientes de alto riesgo. Queda por determinar su asociación e interacción con los factores de riesgo convencionales en estudios prospectivos a gran escala.

#### III.1.1.2. Apoproteínas

Son como hemos visto la porción proteica de las lipoproteínas, algunas de ellas confieren estabilidad estructural y otras juegan importantes papeles en el metabolismo de las lipoproteínas en las cuales residen, pueden incluso actuar como factores plasmáticos de una serie de enzimas envueltas en estos procesos y que estudiaremos más adelante.

Las apoproteínas han sido denominadas de un modo un tanto arbitrario por orden alfabético y agrupadas según su asociación a cada una de las grandes lipoproteínas.

Apo B: Se distinguen Apo B48 y Apo B100 y constituyen las lipoproteínas LDL-col, IDL-col, VLDL-col y Quilomicrones. De estas apoproteínas depende el transporte del colesterol que proviene del intestino y el hígado hacia los tejidos periféricos. En una porción de la Apo B100 existe una región de aminoácidos que es la que se une a los receptores hepáticos de la LDL-col, jugando esta apoproteína por tanto un papel crucial en el catabolismo de LDL-col y probablemente también de las VLDL-col e IDL-col (GINSBERG, 1990).

Apo A: Se sintetiza en el hígado y en el intestino delgado, aparece formando parte de la HDL-col como componente mayoritario de la masa proteica y en los quilomicrones nacientes de los cuales desaparece en poco tiempo y es cedida a moléculas de HDL durante el metabolismo inicial de los quilomicrones. La Apo AI es un activador de la enzima lecitinacilcolintransferasa (L.A.C.T.) la cual esterifica el colesterol libre de la superficie de la HDL3 y lo lleva al centro de la lipoproteína (KOSTNER et al., 1987) y luego se transformará en HDL2-col. Juega un importante papel en la estabilidad e integridad de las partículas de HDL-col prolongando su permanencia en el plasma (NORUM et al., 1982).

La Apo AII es el segundo mayor componente proteico de la HDL-col, su origen es idéntico al de la Apo AI y su función *in vivo* no ha sido aún determinada.

La Apo AIV es componente minoritario de HDL-col y quilomicrones (GOTTO, POWNAII, HAVEL, 1986), no se conoce su función, se cree puede activar a la L.A.C.T.

Apo D: Componente minoritario de HDL-col, está presente en VLDL-col, IDL-col y LDL-col. Su función en el transporte de lípidos en plasma es desconocida.

Apo E: Es una de las Apos mejor estudiadas (MAHLEY, 1988), está presente en casi todas las lipoproteínas principales, se sintetiza en el hígado.

Su función es regular la retirada de las lipoproteínas sobrantes del plasma gracias a su capacidad de interactuar con receptores de LDL y otros receptores hepáticos.

Se han aislado ya en la Apo E las partículas Apo E1, Apo E2, Apo E3 y Apo E4.

Apo C: Presente en todas las lipoproteínas mayores y su función está poco definida. Inhiben a la L.P.L. ó Lipoproteinlipasa las partículas Apo CIII y la activan las partículas Apo CII.

Apo (a): Su función es desconocida, se han distinguido distintas formas de Apo (a) en plasma. Puede interferir el proceso fibrinolítico aumentando la coagulabilidad de la sangre. Se encuentra unida a la Apo B100 mediante un puente disulfuro (SCANU, 1988).

### III.1.1.3. Metabolismo lipídico

#### a) Transporte de lípidos de procedencia exógena:

Tras ingerir una dieta con contenido de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol, estos lípidos son absorbidos al interior de las células de la mucosa del intestino delgado en forma de ácidos grasos y colesterol y luego son reesterificados en el interior de las mismas, estas partículas son hidrofóbicas y para viajar en el plasma sanguíneo han de ser integradas en el interior de los llamados quilomicrones nacientes (GREEN, GLICKMAN, 1980), cuya superficie se compone de fosfolípidos, Apo B48, Apo AI, Apo AII y Apo AIV. Una vez secretados a los vasos linfáticos mesentéricos, vía conducto torácico, llegarán a la vena cava.

En la linfa y en el plasma estos quilomicrones adquieren una serie de apoproteínas, Apo CII, Apo CIII y Apo E, estas apoproteínas son captadas de moléculas de HDL-col; también las HDL-col le transfieren colesterol libre y esterificado así como fosfolípidos, es entonces que los quilomicrones nacientes se



transforman en quilomicrones maduros. Estas transferencias estan mediadas por la enzima lipoproteinlipasa (L.P.L.).

El quilomicrón puede interaccionar con la L.P.L. activándola y el corazón de triglicéridos de estas partículas será hidrolizado, son las Apos C II y C III las que regulan este proceso por mecanismos no bien conocidos (GINSBERG, GOLDBERG, 1986).

Esta hidrólisis del quilomicrón ocurre en los lechos capilares del tejido adiposo, pulmón y músculos, la L.P.L. es una glicoproteína que se sintetiza en estos tejidos y es secretada al exterior de las células, para luego unirse a la superficie de células endoteliales de los capilares donde ejerce su actividad hidrolítica.

El resto de quilomicrón o quilomicrón remanente, que ya ha perdido gran parte de su sustancia interna, para mantener su forma esférica cede a la HDL-col, fosfolípidos, Apo CII y Apo CIII permaneciendo en su superficie la Apo E que interacciona con receptores hepáticos para ser retirada de la circulación pasando los esteres de colesterol, que principalmente la componen, al hígado (GOTTO, POWNAII, HAVEL, 1986). Estos esteres de colesterol se unen a receptores de LDL-col que reconocen a la Apo E.

La relación de estos lípidos de procedencia exógena con la aterosclerosis es la siguiente: Bajo circunstancias normales, los triglicéridos de la dieta tras ser hidrolizados por la L.P.L. penetran en forma de ácidos grasos en las células musculares y adipocitos principalmente y el colesterol es transportado al hígado donde se usa para la síntesis de ácidos biliares, membranas celulares ó se secreta al plasma dentro de una lipoproteína.

El colesterol exógeno regula la síntesis hepática del colesterol endógeno.

Bajo ciertas circunstancias los quilomicrones se ven involucrados en el proceso aterogénico (ZILVERSMIT, 1979). Los quilomicrones, en cualquiera de sus formas, pueden ser captados por células de la pared vascular y macrófagos, siempre que los niveles postprandiales de quilomicrones o sus remanentes se eleven por encima del valor normal o circulen en el plasma durante un mayor periodo de tiempo. Esto ocurre cuando:

- Disminuye la actividad de la L.P.L. o se altera el balance Apo CII/ Apo CIII.

- Se elevan los niveles de VLDL-col ya que esta compite con los quilomicrones por las L.P.L. (BRUNZELL *et al.*, 1973).

- Si la Apo E está alterada o existen defectos en los receptores hepáticos. Suelen ser alteraciones genéticas. (SCHNEIDER et al., 1981).

- Se ingieren alimentos ricos en ácidos grasos saturados pues aumentan la masa básica de quilomicrones.

Si esto se hace de modo crónico se eleva la síntesis hepática de VLDL-col y como consecuencia se suprimen receptores hepáticos de LDL-col lo que reduce el aclaramiento hepático de quilomicrón remanente.

b) Transporte de lípidos de procedencia endógena:

El sistema de transporte endógeno de colesterol debe ser dividido en dos subsistemas: El sistema mediado por la Apo B100 (VLDL-col, IDL-col y LDL-col) y el mediado por la Apo A1 (HDL-col).

- Lipoproteínas que contienen Apo B100: Las VLDL-col se forman en el aparato de Golgi de los hepatocitos, los triglicéridos se producen combinando glicerol y ácidos grasos libres y ambos se toman del plasma o los sintetiza el hígado a partir del acetato. En el plasma adquieren Apo CI, CII, CIII y Apo E. El tamaño de estas VLDL-col depende de la cantidad de triglicéridos que haya en el hígado para formar VLDL-col (OLOFSSON et al., 1987).

La regulación del número de VLDL-col que se liberan parece estar definida por el número de apoproteínas B que hay sintetizadas ya que debe haber una molécula de Apo B por partícula de VLDL-col, esta regulación no ha sido bien estudiada y no está clara.

Estudios recientes demuestran que el número de VLDL-col sintetizadas también depende de la disponibilidad de colesterol hepático (KHAN, WILLOX, HEIMBERG, 1989).

Una vez en el plasma las VLDL-col interaccionan con la L.P.L. activada por la Apo CII y progresivamente pierden triglicéridos haciéndose cada vez más pequeñas hasta convertirse en IDL-col, se hallan en camino intermedio para convertirse en LDL-col.

Algunas VLDL-col son convertidas en LDL-col (generalmente las de pequeño tamaño) y otras son retiradas del plasma como VLDL-col sin ser nunca convertidas en LDL-col (las de mayor tamaño). No se ha logrado identificar, ni aislar, separadas a los dos tipos de VLDL-col.

El catabolismo de las VLDL-col tiene dos consecuencias importantes:

La relación de estos lípidos de procedencia exógena con la aterosclerosis es la siguiente: Bajo circunstancias normales, los triglicéridos de la dieta tras ser hidrolizados por la L.P.L. penetran en forma de ácidos grasos en las células musculares y adipocitos principalmente y el colesterol es transportado al hígado donde se usa para la síntesis de ácidos biliares, membranas celulares ó se secreta al plasma dentro de una lipoproteína.

El colesterol exógeno regula la síntesis hepática del colesterol endógeno.

Bajo ciertas circunstancias los quilomicrones se ven involucrados en el proceso aterogénico (ZILVERSMIT, 1979). Los quilomicrones, en cualquiera de sus formas, pueden ser captados por células de la pared vascular y macrófagos, siempre que los niveles postprandiales de quilomicrones o sus remanentes se eleven por encima del valor normal o circulen en el plasma durante un mayor periodo de tiempo. Esto ocurre cuando:

- Disminuye la actividad de la L.P.L. o se altera el balance Apo CII/ Apo CIII.

- Se elevan los niveles de VLDL-col ya que esta compite con los quilomicrones por las L.P.L. (BRUNZELL *et al.*, 1973).

- Si la Apo E está alterada o existen defectos en los receptores hepáticos. Suelen ser alteraciones genéticas. (SCHNEIDFR et al., 1981).

- Se ingieren alimentos ricos en ácidos grasos saturados pues aumentan la masa básica de quilomicrones.

Si esto se hace de modo crónico se eleva la síntesis hepática de VLDL-col y como consecuencia se suprimen receptores hepáticos de LDL-col lo que reduce el aclaramiento hepático de quilomicron remanente.

b) Transporte de lípidos de procedencia endógena:

El sistema de transporte endógeno de colesterol debe ser dividido en dos subsistemas: El sistema mediado por la Apo B100 (VLDL-col, IDL-col y LDL-col) y el mediado por la Apo A1 (HDL-col).

- Lipoproteínas que contienen Apo B100: Las VLDL-col se forman en el aparato de Golgi de los hepatocitos, los triglicéridos se producen combinando glicerol y ácidos grasos libres y ambos se toman del plasma o los sintetiza el hígado a partir del acetato. En el plasma adquieren Apo CI, CII, CIII y Apo E. El tamaño de estas VLDL-col depende de la cantidad de triglicéridos que haya en el hígado para formar VLDL-col (OLOFSSON et al., 1987).

La regulación del número de VLDL-col que se liberan parece estar definida por el número de apoproteínas B que hay sintetizadas ya que debe haber una molécula de Apo B por partícula de VLDL-col, esta regulación no ha sido bien estudiada y no está clara.

Estudios recientes demuestran que el número de VLDL-col sintetizadas también depende de la disponibilidad de colesterol hepático (KHAN, WILLOX, HEIMBERG, 1989).

Una vez en el plasma las VLDL-col interaccionan con la L.P.L. activada por la Apo CII y progresivamente pierden triglicéridos haciéndose cada vez más pequeñas hasta convertirse en IDL-col, se hallan en camino intermedio para convertirse en LDL-col.

Algunas VLDL-col son convertidas en LDL-col (generalmente las de pequeño tamaño) y otras son retiradas del plasma como VLDL-col sin ser nunca convertidas en LDL-col (las de mayor tamaño). No se ha logrado identificar, ni aislar, separadas a los dos tipos de VLDL-col.

El catabolismo de las VLDL-col tiene dos consecuencias importantes:

- Durante la transferencia de colesterol, fosfolípidos y apoproteínas a HDL-col también pierden triglicéridos. La transferencia está mediada por la L.P.L., Apo C II y Apo C III.

- Un catabolismo eficiente de VLDL-col se relaciona con una baja concentración plasmática de triglicéridos y máxima transferencia de los elementos de superficie a HDL-col.

- La pérdida de triglicéridos desde VLDL genera IDL la cual interacciona en el hígado para transformarse en LDL-col.

Para esta cascada normal VLD-col -- IDL-col -- LDL-col se requiere la actividad de la enzima L.P.L.

Existe otra enzima que guarda similitud con la L.P.L. y también juega un papel importante en la retirada de triglicéridos de las VLDL-col para convertirse en LDL-col así como en el catabolismo de quilomicrones remanentes.

Una vez que se forman las LDL-col, la Apo B es esencialmente la proteína de superficie y el tiempo de vida de la partícula LDL-col en plasma depende de la disponibilidad o actividad de los receptores de LDL-col.



Entre el 40 y el 60% de la LDL-col plasmática es tomada por el hígado y esto ocurre a través de receptores de LDL-col presentes en los hepatocitos. Otros órganos y tejidos captan significativamente menos cantidad de LDL-col, excepto la glándula adrenal que teniendo en cuenta su peso capta más cantidad que el hígado pues tiene una de las mayores concentraciones de receptores de LDL-col por célula.

Cerca del 60-70% de la LDL-col plasmática es catabolizada a través de receptores: El receptor es una glicoproteína que está presente en la superficie de las células de casi todos los tejidos corporales.

Después de que las lipoproteínas que contienen Apo B 100 o Apo E interactúen con los receptores de LDL-col estas partículas son internalizadas en la célula y llevadas hacia los lisosomas, de esta forma las apoproteínas se transforman en aminoácidos y los ésteres de colesterol serán transformados en colesterol libre; el colesterol libre es llevado al citoplasma desde donde es capaz de interferir la transcripción de D.N.A., traslación de R.N.A. o ambos regulando así la toma de colesterol del exterior de la célula en cuestión así como su producción interna, esto ayuda a la célula a mantener su equilibrio interno de colesterol (PHILIPS, 1981).

Por tanto los niveles de LDL-col en plasma serán regulados por la actividad de los receptores de LDL-col sobretodo por la de los receptores

hepáticos. Sin embargo también juegan un importante papel en estos niveles la cantidad inicial de entrada de VLDL-col a plasma y la eficiencia de conversión de estas VLDL-col en LDL-col.

El estudio de la relación que existe entre las lipoproteínas que contienen Apo B100 y el proceso aterosclerótico ha sido demostrado tanto in vitro como in vivo en modelos animales.

El papel de las VLDL-col en la aterogénesis es muy controvertido por la naturaleza heterogénea de estas partículas ya que algunas tienen un alto potencial aterogénico y otras no.

Las partículas de VLDL-col normales in vitro no causan lesiones en macrófagos ni en células del músculo liso sin embargo partículas VLDL-col enriquecidas con ésteres de colesterol pueden ser tomadas por estas células ya que sus receptores de LDL-col tienen una gran afinidad por ellas. Estas partículas que también son ricas en Apo B con su prolongada permanencia en el interior de las células van a inducir su transformación en células espumosas.

Por tanto cuando analizamos el riesgo de aterosclerosis de un individuo estas VLDL-col remanentes han de ser también tenidas en cuenta. Las VLDL-col remanentes o VLDL-col enriquecidas con ésteres de colesterol van a formar parte del contingente de VLDL-col plasmático.

Las IDL-col tienen un potencial aterogénico similar al de estas VLDL-col remanentes pues están típicamente constituidas por ésteres de colesterol y Apo E. No obstante las IDL-col son muy escasas en plasma y por esto no suelen ser tenidas en cuenta en estos estudios.

Finalmente las LDL-col han sido claramente mostradas como factores de riesgo de aterosclerosis. Es importante destacar que las partículas de LDL-col normales así como las de VLDL-col no causan degeneración espumosa de macrófagos y de células de músculo liso incubadas *in vitro*. El mecanismo fisiopatológico que subyace la aterogeneidad de estas partículas es aún desconocido; existen dos vías de investigación:

Una teoría sostiene que existen subpoblaciones de LDL-col que difieren en su composición, densidad y tamaño. Las LDL-col más pequeñas enriquecidas en triglicéridos son las que se hallan elevadas en sujetos hipertriglicéridémicos, algunos estudios sugieren que la Apo B de estas partículas difiere de la Apo B de las partículas de LDL-col normales; estudios *in vivo* han demostrado que en estos sujetos hipertriglicéridémicos se halla aumentada la secreción a plasma de dichas partículas así como su catabolismo fraccional (GINSBERG, 1986), en otras experimentaciones se ha puesto de manifiesto como estas partículas tienen menos capacidad de unirse a los receptores de LDL-col.

La segunda teoría defiende que bajo algunas circunstancias las LDL-col plasmáticas sufren un proceso de peroxidación de sus lípidos y este afecta a la integridad de la Apo B100 haciendo que la LDL-col pueda ser captada por un receptor alternativo que se encuentra en células endoteliales y macrófagos los que con la captación de estas partículas se convertirán en células espumosas.

Todo esto pone en evidencia que elevaciones plasmáticas de LDL-col (y posiblemente de IDL-col y VLDL-col también) podrían contribuir a la aterogénesis proporcionando un incremento en el sustrato de lipoproteínas que pueden sufrir esta modificación.

Monocitos y células endoteliales son capaces de oxidar las LDL-col haciendo posible su captación por estos receptores alternativos a los que anteriormente nos referíamos (este proceso está aún en vías de revisión).

- Lipoproteínas que contienen Apo A: Este sistema de transporte lipídico es el más complejo ya que han sido aislados distintos tipos de lipoproteínas HDL-col con tamaño, densidad y composición lipídica diferentes, estos rápidos progresos nos han dado demasiada información que aún no se ha podido integrar en un esquema de funcionamiento coherente.

Las HDL-col se forman por la unión de los fosfolípidos y apoproteínas AI, AII, AIV y Apo E junto con la L.A.C.T. y C.E.T.P. estas

partículas esféricas son HDL-col nacientes las cuales son ensambladas y secretadas en el intestino delgado; estas partículas son especialmente pobres en colesterol y son denominadas HDL3-col (subclase del total de las HDL-col) y juegan un papel importantísimo en la captación de colesterol que está mediada por la L.A.C.T. que produce la esterificación del colesterol libre en la partícula de HDL3-col la cual lo lleva de su superficie al interior de ella misma transformado en ester de colesterol.

La L.A.C.T. es sintetizada en el hígado y la Apo A1 es un cofactor suyo, la formación del ester de colesterol y su almacenamiento en el interior de la partícula capacita a la molécula para captar más colesterol libre. Existe evidencia de la existencia de un receptor de HDL3-col en las células de tejidos periféricos que facilita esta transferencia de colesterol.

Al crecer la HDL3-col es capaz de acomodar en su superficie más fosfolípidos Apo CII y Apo CIII (estos componentes proceden de las VLDL-col e IDL-col que han sido transformadas en LDL-col). Estas HDL3-col son reservorio de Apo CII y CIII pues se desprenderán luego de ellas.

El resultado del proceso descrito es la formación de partículas de HDL2-col. La función de las HDL2-col será por tanto: transferir el colesterol a otras células o lipoproteínas y retirar del plasma las apoproteínas que la componen para luego transferirlas a otras lipoproteínas.

El colesterol es llevado a las células y liberado por tres mecanismos principalmente: El de más importancia es la transferencia de esteres de colesterol a lipoproteínas ricas en triglicéridos como son las VLDL-col y Qm a través de la enzima C.E.P.T. (proteína transportadora de esteres de colesterol) que se fabrica en el hígado. Esta enzima permite la transferencia de colesterol y de este modo posibilita que sea captado por el hígado, esta captación se produce a través de Qm remanentes, VLDL-col remanentes o incluso a través de IDL-col gracias a la existencia de receptores de LDL-col que estas células poseen (la ausencia plasmática de C.E.T.P. puede asociarse a elevadas concentraciones de HDL-col).

Los esteres de colesterol desde la HDL-col pueden ser transferidos a los tejidos por medio de interacciones con la membrana celular, no se capta la partícula completa de HDL-col, esto ocurre sólo en algunos tipos celulares.

Las partículas de HDL-col que contienen Apo E pueden ceder el ester de colesterol de su interior interaccionando con receptores de LDL-col y posiblemente a través de receptores específicos de Apo E presentes en los hepatocitos (MAHLEY *et al.*, 1984).

El catabolismo de las partículas de HDL-col es complejo, las Apo CII, Apo CIII y Apo E se reciclan entre HDL-col, Qm y VLDL-col y estas apoproteínas desaparecen del plasma cuando las VLDL-col o los Qm son internalizados por otras células.

El mecanismo por el cual la Apo A1 se retira del plasma no se conoce con certeza, quizás se produce cuando las HDL-col que poseen Apo E son retiradas del plasma, sobretodo por el hígado. Se ha demostrado que el riñón puede también tener un importante papel en la retirada de Apo AI. El catabolismo de las apoproteínas AII y AIV es desconocido.

La regulación del total de HDL-col circulante (que es inverso al riesgo de aterosclerosis) es desconocida, se conoce tan sólo que la concentración total de HDL-col depende del número de moléculas de colesterol esterificado que hay en cada HDL-col y del número de partículas HDL-col que existen.

El proceso anterior puede ser interferido a varios niveles:

- Alteraciones o deficiencia en los niveles plasmáticos de L.C.A.T.  
(KOSTNER et al., 1987)

- Aumento de C.E.T.P. la cual cataliza la transferencia de moléculas de colesterol esterificado desde HDL2-col a VLDL y Qm: la concentración en plasma de C.E.T.P. así como de VLDL-col y Qm, que son las lipoproteínas aceptoras, son parámetros cruciales en la depleción del colesterol que se halla en las HDL-col. Un rápido catabolismo de las HDL-col hace que disminuya su concentración en plasma.

- Actividad L.P.L.: Se ha demostrado que sujetos con mayor actividad L.P.L. poseen concentraciones plasmáticas mayores de HDL-col y Apo A1 esto puede deberse a los bajos niveles que estos individuos poseen de VLDL-col y Qm (aceptores del colesterol esterificado y la apoproteínas que transportan las HDL-col circulantes).

A su vez estos sujetos tienen más larga residencia en plasma de las apoproteínas de superficie como Apo CII y CIII (asociadas principalmente a HDL2-col).

- La actividad de síntesis de Apo A1, en el hígado e intestino delgado es lo que regula los niveles de HDL-col.

La relación que existe entre las lipoproteínas que contienen Apo A y el proceso aterosclerótico se expone a continuación. La concentración plasmática de HDL-col indica la riqueza de esteres de colesterol que estas partículas poseen, y la medida del nivel de Apo A1 nos indica el número de partículas de HDL-col circulantes: ambas medidas son fuertes predictoras del riesgo de desarrollar aterosclerosis.

Niveles bajos de HDL-col además suelen aparecer acompañados de otras anomalías en los lípidos y apoproteínas del sujeto, especialmente VLDL-col, IDL-col y LDL-col, lo que afecta a los últimos pasos de la recogida



de colesterol de los tejidos entre los que se incluye el tejido endotelial de las paredes vasculares.

c) Interacción de las lipoproteínas con la pared arterial:

Todas las lipoproteínas penetran la pared arterial a través de las células endoteliales presumiblemente por un mecanismo de transporte vacuolar.

Las VLDL-col pueden ser captadas por receptores de macrófagos que se hallan en la íntima de las paredes de las arterias.

Algunas LDL-col se modifican químicamente como resultado de sus interacciones con las células endoteliales, proteoglicanos u otros factores de la íntima arterial y son captadas por macrófagos a través de receptores específicos.

El mecanismo primario de retirada de colesterol del macrófago lo realiza la HDL-col que capta colesterol libre de la superficie de la membrana celular para llevarlo hacia la linfa o sangre desde donde iniciará esta partícula su catabolismo. Cuando la captación de colesterol en estas células es superior a su capacidad de retirarlo se transforman en células espumosas, este proceso se acelera con: el aumento de VLDL-col, aumento de LDL-col, o una regulación pobre de los receptores de superficie de los macrófagos.

En las células del músculo liso de las arterias existe un mecanismo similar de captación de colesterol a través de procesos mediados y no mediados por receptores, e igualmente llega a convertirse en célula espumosa ante un desequilibrio de este proceso.

Algunas células del músculo liso apenas son capaces de acumular colesterol pero sufren una activación que las posibilita para producir colágeno y proteoglicanos en cantidades elevadas y de esta forma incrementan el proceso aterosclerótico por dos vías: Engrosando la capa fibrosa vascular; haciendo que más lipoproteínas se alteren y queden atrapadas en el interior de estas células. (BABIÁK, RUDEL, 1987).

La HDL-colesterol retira colesterol de la superficie de todas estas células.

Podemos afirmar que el acúmulo de colesterol en las arterias ocurre cuando existe un desequilibrio entre la producción de colesterol y su metabolismo. Esto sucede en los siguientes casos:

- Si se produce un aumento en el número de lipoproteínas que contienen Apo B100 o se modifican sus propiedades fisicoquímicas.
- Si se produce una disminución o variación en las propiedades fisicoquímicas de las lipoproteínas que contienen Apo A1, por afectarse su

capacidad de retirar colesterol de los tejidos periféricos (SHEPERD, PACKARD, 1987).

Para comprender la acción del resto de los factores de riesgo es necesario recordar que el colesterol es fundamentalmente transportado por las lipoproteínas LDL-col (contiene la Apo B100) y HDL-col (contiene la Apo A) y estas se relacionan directa e inversamente con el riesgo de infarto de miocardio (KANNEL, SCHATZKIN, 1983; MILLER, 1982; LUEPRER, 1990; GORDON, PROBSTFIELD, GARRISON, NEATON, CASTELLI, KNOBE, JACOBS, BANGDIWALA, TYROLER, 1989).

### III.1.2. Hipertensión arterial:

De acuerdo con el criterio del Comité de Expertos de la O.M.S., se entiende por hipertensión "la elevación crónica de la presión sanguínea sistólica, de la diastólica o de ambas, en las arterias. La hipertensión en los adultos se define arbitrariamente como una presión arterial sistólica igual o superior a 160 mm de Hg y, además independientemente, presión diastólica igual o superior a 95 mm de Hg" (O.M.S.: SERIE DE INFORMES TECNICOS N°626, 1983)

Es uno de los factores que más poderosamente contribuyen al desarrollo de patología cardiovascular y cerebrovascular (POOLING PROJECT RESEARCH GROUP, 1978; KEYS, 1980; DAWBER, 1980; STAMLER, NEATON, WENTWORTH, 1989); y a esto debemos sumarle que en la sociedad actual es una enfermedad de alta prevalencia (KANNEL, SCHATZKIN, 1983).

A cualquier edad y en ambos sexos el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta en proporción directa con la elevación de la tensión arterial sea diastólica ó sistólica, basal ó casual (KANNEL, DAWBER, Mc. GEE, 1980; MACMAHON, PETO, CUTLER, COLLINS, SORLIE, NEATON, ABBOTT, GODWIN, DYER, STAMLER, 1990; JULIUS, JAMERSON, MEJIA, KRAUSE, SCHORK, JONES, 1990)

El tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente aterosclerótico le prolonga la vida y es más urgente en aquellos pacientes que presentan otros factores de riesgo añadidos (KANNEL, SORLIE, CASTELLI, 1980).

La mortalidad por enfermedad cardiovascular se triplica en adultos hipertensos, comparados con normotensos de la misma edad, también aumenta en ellos la morbilidad a causa de esta enfermedad (KANNEL, SCHATZKIN, 1983), la hipertensión y su prevalencia aumentan también con la edad, sobretudo la

sistólica. (KANNEL, DAWBER, Mc. GEE, 1980; CHRYSTANT, FROHLICH, PAPPER, 1976.)

La hipertensión arterial, no sólo es factor de riesgo de este proceso morboso, sino que a su vez, es también factor pronóstico pues en su presencia se eleva la mortalidad y morbilidad tras infarto (KANNEL, SORLIE, CASTELLI, 1980; RABKIN, MATHEWSON, TATE, 1977).

La hipertensión arterial provoca aceleración y empeoramiento del problema de aterosclerosis coronaria, pues sobrecarga las paredes arteriales ya debilitadas y además sobrecarga el esfuerzo miocárdico.

Por otro lado, la arteriosclerosis va a provoca hipertensión arterial con lo que se entra en un círculo autoincrementativo.

### III.1.3. Sexo masculino:

El hombre se encuentra especialmente predispuesto a padecer esta patología, y es por esto que en nuestro estudio toda la muestra está compuesta por varones. El factor responsable de esto son las hormonas sexuales.

Los andrógenos son hormonas aterogénicas ya que elevan la VLDL-col y la Apo B, con lo que se está elevando la LDL-col.

Los estrógenos son hormonas protectoras ya que inhiben la enzima lipoproteinlipasa convertidora de la VLDL-col en LDL-col y hacen aumentar la Apo A1 y la HDL-col que nos protegen de esta patología.

Tras la menopausia se pierde esta protección especial contra la patología aterosclerótica. (RUSSELL, LUEPKER, 1990; Mc. GILL, STERN, 1979; ROSENBERG *et al.*, 1981).

Entre las edades de 35 y 45 años el riesgo es 5.2 veces mayor en varones, tras la menopausia, entre los 65 y los 75 años la diferencia desciende a 2.3 veces superior en varones (YOUNG, LUCHI, 1983).

Algunos estudios han intentado explicar estas diferencias de riesgo por el distinto tipo de vida de cada sexo pero cuando se evalúan mujeres y hombres con el mismo nivel de riesgo en el resto de los factores se hace evidente la existencia de otra causa que los diferencia.

#### III.1.4. Hiperinsulinemia, Hiperglicemia y Diabetes:

En estudios epidemiológicos prospectivos sobre patología cardíaca isquémica realizados en Helsinki (PYORALA, 1979), París (DUCIMETIERE *et al.*, 1980) y Australia (WELBORN, 1972) se ha descubierto una asociación

significativa entre la concentración de insulina y el desarrollo de esta patología. Son muchos los estudios epidemiológicos que revelan la relación directa entre insulina y colesterol así como con LDL-col, mostrando sin embargo una proporcionalidad inversa con HDL-col (ORCHARD et al., 1983).

Distintas teorías tratan de explicar esta correlación:

- La hiperinsulinemia puede predisponer a la elevación de la presión arterial directamente estimulando el Sistema Nervioso Simpático (ROWE et al., 1981).

- La insulina puede además actuar sobre la pared arterial ya que en concentraciones fisiológicas estimula la proliferación (STOUT, BIERMAN, ROSS, 1975) y la migración (NAKAO, et al., 1985) de las células del músculo liso de la pared arterial, ya que en ellas se han encontrado receptores para la insulina los cuales promueven el crecimiento, estos receptores son independientes de los que desencadenan el efecto metabólico de la insulina y que como sabemos disminuyen su afinidad en estados de obesidad (KING et al., 1980), por tanto, incluso en estos estados en que la insulina no realiza su efecto metabólico, hace proliferar a las células del músculo liso, además de estimular la producción de colesterol en estas células (STOUT, 1977) y en células mononucleares humanas (KRONE, GRETEN, 1984).

- La insulina no tiene efecto sobre las células endoteliales que cubren la pared vascular (TAGGART, STOUT, 1980); pero cuando se asocia un estado de hiperglucemia (lo que suele ser frecuente) se inhibe la síntesis de ADN en las células endoteliales (STOUT, 1982) creando defectos en este tejido y permitiendo que la insulina actúe sobre las células del músculo liso, haciéndolas proliferar. Contribuyendo de este modo al avance del proceso aterosclerótico (STOUT, 1987).

En animales de experimentación se ha visto como la insulina estimula la síntesis de lípidos en la pared arterial. Los bajos niveles de insulina tienen efecto contrario (STOUT, 1970).

- Existe otra teoría que defiende que el daño arterial de hiperinsulinemia se produce a través de una especial interacción de ésta con los lípidos circulantes. Los altos niveles de glucosa también intervienen ya que glicosilan las lipoproteínas LDL-col, por lo que no son reconocidas por sus receptores en el hígado, y son finalmente captadas por los macrófagos; contribuyendo al avance del proceso aterosclerótico.

Los niveles plasmáticos de insulina elevados son considerados por muchos autores como anunciadores de cardiopatía isquémica (FONTBONNE, ESCWEGE, 1991; GEORGE, CAHILL, 1988). La hiperglucemia y la hiperinsulinemia tienen efectos aterogénicos (HAVEL, 1989).



A pesar de los actuales métodos de diagnóstico y control del paciente diabético insulino dependiente, se sigue reflejando en los estudios, que éstos tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en general y cardiopatía isquémica en particular (GORDON, CASTELLI, HJORTLAND, KANNEL, 1977; KANNEL, HJORTLAND, CASTELLI, 1974; KANNEL, MCGEE, 1979; KANNEL, 1985; KANNEL, D'AGOSTINO, WILLSON, BELANGER, CAGNON, 1990; WILSON, CUPPLES, KANNEL, 1990). Aunque su mecanismo de acción no es tan claro como los de los factores de riesgo anteriormente revisados (JARRET, 1984).

En estudios epidemiológicos de cohortes, se ha demostrado que en hombres diabéticos el riesgo de infarto de miocardio es el doble que en no diabéticos y si se trata de mujeres pasa a ser el triple. También los individuos diabéticos tienen mayores niveles de factores de riesgo para padecer aterosclerosis: hiperlipidemia, hipertensión, hiperglucemia, en ocasiones obesidad etc...

En individuos diabéticos las lesiones ateroscleróticas son más extensas y aparecen de modo más temprano que en los individuos no diabéticos (LITTLE, FALACE, 1986).

La diabetes es el factor de riesgo menos importante de lo estudiados hasta ahora en varones pero en mujeres supera en potencial estadístico de intervención al tabaco.

### III.1.5. Antecedentes familiares:

Numerosos estudios demuestran que hay ciertas familias más vulnerables para el padecimiento de esta enfermedad, no ya sólo por la tendencia de los hijos a imitar de sus padres un cierto tipo de vida y alimentación sino también por la predisposición genética a toda una serie de factores de riesgo endógenos de esta enfermedad; esto está especialmente demostrado en varones. Hijos varones de padre que ha padecido infarto suelen tener relación Apo A/ Apo B desfavorable (KANNEL, SCHATZKIN, 1983; SNOWDEN et al., 1982).

Hoy día es posible medir una lipoproteína conocida como Lp(a) de la cual se conoce muy poco pero está relacionada con la predisposición genética del individuo hacia el padecimiento de esta enfermedad. Esta lp(a) interfiere el mecanismo de fibrinólisis de la coagulación plásmatica sus técnicas de determinación y su estudio son muy recientes (RHOADS et al., 1986).

### III.1.6. Obesidad:

La obesidad es considerada como factor de riesgo independiente de infarto de miocardio (KISSEBAGH, FREEDMAN, PEIRIS, 1989; LITTLE, FALACE, 1986).

Existen estadísticas que demuestran que la obesidad está presente en gran parte de las muertes que causa la enfermedad cardiovascular y que la esperanza de vida del enfermo aterosclerótico aumenta con la pérdida de peso (LEW, 1969), además con la pérdida de peso disminuyen los niveles de otros factores de riesgo de aterosclerosis (ASHLEY, KANNEL, 1974).

La obesidad induce intolerancia a la glucosa, hipertensión, hiperinsulinemia, elevación de ácido úrico e hipertrigliceridemia además de disminuir la HDL-col (KISSEBAGH, FREEDMAN, 1989; KANNEL, GORDON, 1979). Además de incidir en todos estos factores de riesgo se comporta como factor de riesgo independiente en esta patología.

Se dedujo del estudio Framingham que la obesidad eleva La LDL-col y la VLDL-col disminuyendo la HDL-col (KANNEL, GORDON, 1979; GORDON *et al.*, 1977). Está además demostrado que se asocia a un aumento de estos factores de riesgo de un modo mucho más significativo en hombres menores

de 45 años que en hombres que superan esta edad (EGAN, BASSETT, WALTER, 1991).

Los factores que inducen al padecimiento de la obesidad no son bien conocidos, pero es la influencia del modo de vida la que parece juega un papel más importante junto con la herencia genética en los casos de obesidad familiar (FEINLEIB et al., 1975). Este componente genético de la obesidad regional ha tratado de asociarse al componente hereditario de la patología coronaria (BOUCHARD et al., 1988).

La obesidad es un proceso patológico heterogéneo provocado por un excesivo acúmulo de grasa, la grasa puede distribuirse de distintos modos y éste es un punto importante a tener en cuenta. Según la distribución de la grasa se distinguen dos tipos de obesidad: obesidad tipo "pera" y obesidad tipo "manzana".

En la obesidad tipo "pera" la grasa se acumula fundamentalmente en caderas y piernas, esta obesidad no se origina por la excesiva ingesta calórica. Su causa es genética y endocrina. Esta distribución de la grasa es característica del sexo femenino y esto hace halla sido denominada también obesidad ginecoide.

En la obesidad tipo "manzana" la grasa se acumula fundamentalmente en abdomen y tronco. Su origen suele asociarse a ingesta excesiva de calorías. Este tipo de obesidad es la que se relaciona directamente con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Numerosos estudios demuestran que la distribución de la grasa es un factor a tener en cuenta en la mortalidad y morbilidad del proceso aterosclerótico (DONAHUE *et al.*, 1987; SHIVELY *et al.*, 1987; BAILEY *et al.*, 1987; LAPIDUS, *et al.*, 1984; LARSSON *et al.*, 1984). Ha sido también corroborado en estudios en humanos la relación entre un perfil lipídico desfavorable y una nociva distribución de las grasas, (ANDERSON *et al.*, 1988; SOLER *et al.*, 1988) siendo un determinante más fuerte aún que la edad (SEIDELL, MENSINK, KATAN, 1988). Esta distribución grasa es reconocida como factor predictivo de infarto de miocardio tanto en personas sanas como enfermas (TENG *et al.*, 1983).

Esta distribución adversa de las grasas, que caracteriza a la obesidad tipo "manzana", es conocida por otros autores como obesidad regional u obesidad de las partes altas del cuerpo por concentrarse más típicamente en abdomen y tórax en lugar de extremidades, cadera y glúteos.

Esta obesidad regional se relaciona directamente con:

- Niveles de colesterol total (FUJIOKA et al., 1987).

- Niveles de Apo B: con lo que produce un aumento de la LDL-col sobretodo de su porción LDL-III-col que es la más aterogénica (KISSEBAH, PEIRIS, 1989; ANDERSON et al., 1988).

- Nivel de triglicéridos (DESPRES et al., 1988) que es otro factor de riesgo de infarto de miocardio (CARLSON, BOTTIGER, 1982).

y se relaciona inversamente con:

- Niveles de HDL-col, sobretodo con su porción HDL-II-col que es la más antiaterogénica (HAFFNER et al., 1988).

- Índice HDL-col / col total (ANDERSON et al., 1988; KISSEBAH, FREEDEMAN, PEIRIS, 1989) que es considerado uno de los más potentes índices de riesgo de infarto de miocardio (CASTELLI, 1984).

- Hiperinsulinemia debida a resistencia tisular a la insulina.

Finalmente se ha demostrado que en estos individuos se asocian alteraciones de la coagulación lo que contribuye a la mayor mortalidad y morbilidad de la enfermedad coronaria. Se encuentra elevado el inhibidor del

factor activador del plasminógeno tisular así como también las concentraciones de fibrinógeno, fibrinopéptido A, y factores VIIIc y VIIc (SMITH, 1988; HAUINES, 1987).

En todos estos estudios ha sido muy discutido cual debería ser el método de cuantificar esta obesidad regional. Existen distintos métodos:

- Medida del pliegue cutáneo con un caliper en distintas zonas corporales (BUTLER et al., 1982; SHEAR et al., 1982), este método ha sido criticado pues no se corresponde siempre con el depósito de grasa intraabdominal que es la más perjudicial para la salud (LAPIDUS et al., 1984; LARSSON et al. 1984).

- Tomografía axial computerizada: para medir la masa de grasa abdominal, es un buen método pero, dado su elevado coste, no está justificado su utilización sistemática en programas de screening (BORKAN et al., 1982; GRAVER et al., 1988).

- W.H.R. : Índice cintura-cadera, es uno de los mejores y más simples métodos de estudio de la distribución de la grasa en el organismo (JONSTON et al., 1988; PEIRIS, STRUVE, KISSEBAH, 1987; VAN GAALL et al., 1988), detecta la obesidad tipo "manzana". Es considerado por algunos autores como uno de los índices de riesgo más importantes (OSTLUND,

STATEN, KOHRT, SCHULTZ, MALLEY, 1990). Este índice es el que hemos usado en nuestro estudio y será descrito suficientemente en el capítulo de material y métodos.

Por último es importante destacar que los individuos obesos suelen mostrar toda una serie de alteraciones y desajustes psicológicos y del comportamiento cuando se enfrentan a una situación estresante (otro importante factor de riesgo para la patología aterosclerótica). Esto hace que abusen generalmente del tabaco, del alcohol y que padezcan, en caso de ser mujeres, alteraciones menstruales y en general trastornos endocrinos (SHIMOKATA, MULLER, ANDRES, 1989; BJORNTURP, 1988)

La dieta hipocalórica, baja en grasas saturadas y colesterol no sólo produce efectos beneficiosos a través de conseguir pérdida de peso sino que además logra una mejor distribución de las grasas.

### III.1.7. Hipertrigliceridemia.

Existe gran controversia sobre el papel que juegan los triglicéridos en la etiología de la aterosclerosis. Las publicaciones de que disponemos llegan a conclusiones dispares (AUSTIN, 1989; MAMMEN, GIANTURCO, WASSEF, 1988; HULLEY, ROSENMAN, BRAND, 1980; AVINS, HABER, HULLEY, 1989). La mayoría de los estudios epidemiológicos encuentran que existe una



relación directa entre los niveles de triglicéridos en sangre y el riesgo de cardiopatía isquémica. Sin embargo los principales estudios prospectivos no han encontrado una asociación consistente (CASTELLI, GARRISON, WILSON, ABBOTT, KALOUSDIAN, KANNEL, 1986).

Las bases científicas que relacionan la hipertrigliceridemia con la enfermedad cardiovascular no son demasiado sólidas, pero no debe ser olvidada como un factor de riesgo para la enfermedad coronaria en base a las amplias evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales (FRANCESCHINI, 1993).

Los niveles de triglicéridos en la población general son extremadamente variables. Las variaciones dentro del mismo individuo pueden conllevar su clasificación errónea en estudios en los que se realiza una sola determinación de triglicéridos. La variación entre individuos implica una menor precisión en la medición de triglicéridos si la comparamos con la de otros lípidos. Las concentraciones de varios lípidos están correlacionadas estadísticamente con la trigliceridemia, hecho que refleja las interacciones metabólicas existentes entre las lipoproteínas y sus componentes. Esta correlación es especialmente evidente entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y HDL que tiene carácter inverso, existe correlación positiva pero más débil entre triglicéridos y colesterol total (BRUNZELL, AUSTIN, 1989).

## **III.2. Factores de riesgo exógenos.**

### **III.2.1. Consumo de tabaco:**

El tabaco, sobre todo el consumo de cigarrillos, constituye el segundo de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. En E.E.U.U. se considera el más importante de los factores de riesgo modificables (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE, 1983).

Diez estudios principales de cohortes con un total de 20 millones de personas-año de observación revelan consistentemente una incidencia mayor de infarto de miocardio y muerte cardiovascular en fumadores (FIELCHNG, 1985).

El riesgo de desarrollar una coronariopatía aterosclerótica es entre 2 y 6 veces más alto en fumadores. El aumento de riesgo es proporcional al consumo de cigarrillos diario, el fumador de pipa y de puros tiene menor riesgo de contraer la enfermedad (DAWBER, 1961; HURST, 1978; LAKIER, 1992).

Han sido muchos los mecanismos invocados para tratar de explicar como el tabaco puede acelerar y empeorar la patología aterosclerótica y provocar infartos de miocardio (KANDEL, 1981).

Los dos mayores componentes nocivos para el sistema cardiovascular encontrados en el tabaco son la nicotina y el monóxido de carbono. Producen múltiples efectos adversos a través de sus influencias cardiodinámicas, aterogénicas, vasculotóxicas e inflamatorias así como a través de su influencia en la hemostasia.

La nicotina estimula la liberación de catecolaminas aumentando la irritabilidad miocárdica y el gasto cardiaco causando a su vez vasoconstricción con una elevación transitoria de la presión arterial, produce además un aumento de la adhesividad plaquetaria y disminuye la actividad fibrinolítica. Su acción, directamente aterogénica, se basa en la capacidad que posee de estimular las células musculares del endotelio vascular arterial, para que se transformen en células proliferantes y de este modo se engrose esta capa, disminuyendo aún más la luz vascular.

A la vez que todo esto ocurre el monóxido de carbono reduce la cantidad de oxígeno disponible para el miocardio pues bloquea la capacidad de la hemoglobina para unirse al oxígeno.

Cuando este factor de riesgo aparece en una persona, en la que la circulación arterial se ve comprometida, se favorece la repentina oclusión arterial en la circulación coronaria, iniciándose procesos arrítmicos que pueden ser letales; ante cualquier nivel dado de patología aterosclerótica, fumar puede

provocar el infarto de miocardio y la muerte repentina. Los estudios epidemiológicos han sido muy claros a este respecto mostrando una asociación entre el riesgo de infarto de miocardio y el tabaco independiente del resto de los factores de riesgo. En mujeres y en personas con su sistema cardiovascular sano, el tabaco no produce los mismos efectos, esto hace pensar que existen unos factores de predisposición ó una aterosclerosis ya establecida, sobre la que induce unos efectos letales el tabaco (KANNEL, 1981).

El tabaco aparece así como factor multiplicador, es decir que a iguales niveles de LDL-col el consumo de cigarrillos multiplica el riesgo de infarto.

El efecto de este factor de riesgo tiene más relación con el número de cigarrillos que se consumen al día que con la duración del hábito, esto hace que los efectos del abandono del tabaco, en el fumador, sean mucho más prometedores que en otras patologías como son el enfisema, el cáncer de pulmón etc... . Aquellas personas que dejan de fumar, tienen la mitad de riesgo de infarto que aquellos que siguen con el hábito (KANNEL, 1981; GORDON *et al.*, 1974), el riesgo irá además progresivamente disminuyendo con el paso de los años. Se estima que la disminución es del 50% el primer año de dejar de fumar (LAKIER, 1992; FIELCHNG, 1985) y alcanza niveles equiparables a los de los que no han fumado nunca, cuando han pasado cinco años de abstinencia tabáquica (ROSENBERG, KAUFMAN, HELMRICH, SHAPIRO, 1985; ROSENBERG,

PALMER, SHAPIRO, 1985). El consumo de cigarrillos bajos en nicotina, no disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica (PALMER, ROSENBERG, SHAPIRO, 1989; PETTITI, FRIEDMAN, 1985).

Esto nos indica que el tabaco es en esta patología un factor de riesgo independiente, transitorio, no acumulable y reversible.

### III.2.2. Dieta :

En los últimos cuarenta años se han llevado a cabo numerosos estudios epidemiológicos que permiten suponer la existencia de una relación entre los componentes de la dieta y los lípidos plasmáticos y a su vez con las lesiones ateromatosas (GRANDE, 1977; KEYS, 1980; GLUECK, 1979; ISHII et al., 1986). Esto ha sido también evidenciado en estudios experimentales con animales (BRADIS et al., 1987; DAVOD, JARMOLYCH, AUGUSTYN, 1976; ALDERSON, HAYES, NICOLOSI, 1988; ANITSCHKON, 1938).

El Western Electric Company Study comprobó que el consumo de ácidos grasos saturados y el consumo de colesterol se asocian con un aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica (SHEKELLE, Mc MILLAN, PAUL, LEPPER, STAMLER, LIN, RAYNOR, 1981).

En el organismo existen dos fuentes de colesterol:

- Colesterol exógeno, que se obtiene de la dieta, se absorbe aproximadamente el 40 % (GRUNDY *et al.*, 1988) del colesterol que se ingiere, eliminándose el resto a través de heces y ácidos biliares (NEIL, 1990; LIN, CONNOR, 1981).

Se halla en las células de todos los animales formando parte de sus membranas, especialmente en mamíferos y aves, la cantidad de colesterol que contiene una determinada carne, no depende por tanto de la cantidad de grasa que ésta tenga, sino del número de células que posee (ILLINWORTH, CONNOR, 1987).

- Colesterol endógeno, que es sintetizado en el hígado y a menor escala en todas las células del organismo.

Esta síntesis de colesterol está sometida a un control interno ya que al aumentar la ingesta de colesterol disminuye la síntesis hepática del mismo (LIN, CONNOR, 1981).

Cuando el colesterol en la dieta está elevado se eleva principalmente la LDL-col (PACAKARD *et al.*, 1983) a causa de la disminución de sus receptores hepáticos en número o afinidad y estos son llave principal para que se

proceda a su catabolismo, se ha demostrado también que varía la composición de LDL-col (SACKS *et al.*, 1984).

Existe un techo entre los 500 y 700 mg de colesterol ingeridos al día en el cual no se modifica la cifra de colesterolemia y el límite inferior de sitúa aproximadamente en los 100 mg / día (LIN, CONNOR, 1981; ILLINWORTH, HARRIS, 1984).

Son cuatro los factores de importancia en la dieta que van a influir en el nivel de lipoproteínas circulantes: Colesterol total ingerido, grasas totales y tipo de grasas ingeridas, exceso calórico y fibra en dieta.

Las grasas inciden sobre los lípidos circulantes de distinta manera dependiendo del tipo de grasa de que se trate. Las grasas se clasifican según el número de carbonos que poseen sus ácidos grasos y si estos tienen o no sus enlaces saturados.

- Las grasas saturadas son aquellas que carecen de dobles enlaces. Tienen un marcado efecto hipercolesterolemizante, eleva la LDL-col (LEWIS, MANCINI, PUSKA, 1987) a través de la supresión de la actividad de sus receptores hepáticos (SPADY, DIETSCHY 1985).

Estas grasas se encuentran principalmente en productos de animales mamíferos y derivados.

Las grasas saturadas ingeridas en dieta inducen un mayor aumento de la colesterolemia que la misma ingesta de colesterol.

Dentro de estas grasas saturadas las de mayor efecto sobre los lípidos circulantes son los ácidos de cadena media (entre 12 y 16 átomos de carbono) como son el láurico, el mirístico y palmítico (KEYS, ANDERSON, GRANDE, 1965). Los de cadena corta (menos de 12 átomos de carbono) o larga ( más de 18 átomos de carbono) no tienen efecto, a excepción del butírico.

- Los ácidos grasos polinsaturados contienen dos ó más dobles enlaces y son importantes porque forman parte de las membranas celulares y prostaglandinas, se hallan en el reino vegetal (ácido omega-6: Ac. Araquidónico y linoleico) y en el pescado (ácido omega-3: Ac. Eicosapentaenoico y docosehexaenoico). El ácido linoleico es esencial pues no se sintetiza en el organismo humano; son todos ellos de gran importancia en nuestro estudio pues poseen efecto depresor sobre el nivel de colesterolemia disminuyendo LDL-col y colesterol total (ILLINWORTH, HARRIS, CONNOR, 1984; ILLINWORTH, CONNOR, 1987; SCHEFER et al., 1981), la disminución de este último se debe también en parte a que hace descender la síntesis de Apo A1, disminuye también la trigliceridemia (SHEPERD et al., 1978; SCHAEFER et al., 1981).



Debe destacarse que el ácido omega-3 acelera el aclaramiento de quilomicrones del plasma, disminuye la VLDL-col reduciendo la síntesis hepática de Apo B (SANDERS et al., 1985; NESTEL et al., 1987; PHILIPSON et al., 1985).

Tiene además la propiedad de ser antitrombogénico y antiinflamatorio (BEHAL, LEE, MOSER, 1984; CHEN, ANDERSON, GOULD, 1981).

- Los ácidos grasos monoinsaturados no son esenciales y no tienen efecto directo sobre la colesterolemia (KEYS, ANDERSON, GRANDE, 1957; HEGSTED et al., 1965), pero cuando sustituyen en la dieta a ácidos grasos saturados, por efecto pasivo, elevan los receptores para la LDL-col y disminuyen los niveles de colesterol (MATTSON, ERICKSON, KLIGMAN, 1972; GRUNDY et al., 1988), no afectan a la HDL-col ni a triglicéridos (MENSINK, KATAN, 1987). Están representados por el ácido oleico.

- La fibra es el nombre que se da a hidratos de carbono complejos no digeribles en el intestino humano. Existen dos tipos de fibra: fibra insoluble como es la celulosa, hemicelulosa y lignina que no es útil para el tratamiento de esta patología y la fibra soluble formadora de gel como es la pectina, mucilaginoso etc... que es efectiva disminuyendo la lipoproteína LDL-col (BEHAL, LEE, MOSER, 1984; CHEN, ANDERSON, GOULD, 1981;

SUPERKO *et al.*, 1988), y apenas afecta a la HDL-col (GOLD, DAVIDSON, 1988), este tipo de fibra tomada en alta cantidad es capaz de disminuir la colesterolemia entre el 4 y el 10% (LEWIS, MANCINI, PUSKA, 1987). Parece ser que hace aumentar la excreción fecal de colesterol, grasas y ácidos biliares mediante su secuestro en la luz intestinal, no se conoce bien el mecanismo de acción por el cual disminuyen la síntesis de lipoproteínas en el hígado y de colesterol en tejidos periféricos (ANDERSON, GUSTAFFSON, 1988).

La disminución de los niveles de colesterol en suero, con este tipo de dieta, ha sido demostrada en vegetarianos (STAMLER, 1978).

Aproximadamente una cuarta parte de los varones españoles entre 20 y 69 años de edad tienen cifras de colesterol sanguíneos por encima de 230 mg/dl y la gran mayoría de ellos podrían llevarlas a niveles no patológicos adoptando una serie de modificaciones dietéticas (SANZ, 1992).

Por último es importante destacar que en la obesidad, aumentan los niveles de colesterol en suero y la disminución de peso tiene un efecto inverso, de ahí que un aumento de las calorías totales de la dieta tenga un efecto adverso sobre esta patología (DAWBER, KANNEL, GORDON, 1974).

La dieta es considerada actualmente uno de los puntos centrales en los que se basan la prevención y el tratamiento de este proceso patológico, pues

mediante ella se controlan gran número de factores de riesgo que inciden en la enfermedad aterosclerótica, como son: hipertensión, obesidad, diabetes, niveles de LDL-col, niveles de HDL-col, trigliceridemia etc... (NEIL, 1990) Los resultados mejores se han conseguido en una dieta que disminuya la ingesta de colesterol y sobre todo de grasas saturadas, sustituyéndolas por grasas insaturadas, con un aumento de la ingesta de fibra soluble (GOLD, DAVIDSON, 1988; KIRBY et al., 1981; VAN HORN et al., 1986; VAN HORN et al., 1988).

### III.2.3. Consumo de alcohol y café:

Existen estudios que demuestran que el alcohol, consumido en cantidades moderadas, puede ser beneficioso (KANDEL, 1977; RIMM, GIOVANNUCCI, WILLET, COLDITZ, ASCHERIO, ROSNER, STAMPFER, 1991) pero en exceso pueden causar daños miocárdicos, además de elevar la tensión arterial e inducir a obesidad y a fumar (NEIL, 1990; DYER et al., 1977).

En estudios derivados del estudio Framingham se observó que el consumo de café se asociaba a patología coronaria sólo cuando sus efectos se unían a los del tabaco. Sobre el café los resultados de los estudios son algo confusos, se cree que su efecto sobre el riesgo de coronariopatía se explica sólo por asociación con otros factores de riesgo (GROBEE, RIM, GIOVANNUCCI,

COLDITZ, STAMPFER, WILLET, 1990; WILSON, GARRISON, KANNEL, MC. GEE, CASTELLI 1989).

El alcohol es un cardiotóxico directo cuando se ingiere en exceso, además en estas circunstancias se le suelen asociar otros factores derivados de malnutrición pues las calorías que el alcohol proporciona sustituyen a otros nutrientes de la dieta (NEIL, 1990; DAWBER, KANNEL, GORDON, 1974). Además el alcohol tiene un claro efecto hipertriglicerimante (CHAIT *et al.*, 1972), eleva también la VLDL-col y a bajas dosis es capaz de elevar la HDL-col, la explicación de estos dos últimos efectos no está del todo aclarada.

El alcohol puede inducir elevaciones del ácido úrico y la tensión arterial (SMITH, SPARGO, KING, HUNTER, CORRELL, NESTEL, 1992); pero también puede producir efectos beneficiosos al elevar la HDL-colesterol (OHARA, KLAG, SAKAI, WHELTON, ITOH, COMSTOCK, 1991) la Apo A1 y la Apo A2 y no tiene porque eliminarse siempre que no este provocando o empeorando patología asociada como obesidad, hipertrigliceridemia, uricemia, cirrosis, hipertensión etc... (MOORE *et al.*, 1988; CAMARGO *et al.*, 1985; NEIL, 1990).

Son tres los parámetros bioquímicos que detectan de un modo eficaz y precoz los daños provocados por consumo de alcohol y otros tóxicos: niveles séricos de gamma glutamiltranspeptidasa [GGT] (STOCKWELL, BOLT,

MILNER, RUSSELL, BOLDERSTON, PUGH, 1991), aspartato aminotransferasa [AST o GOT] y ácido úrico (MAHESWARAN, BEEVERS, BEEVERS, 1992; RICHARDSON, MALLOY, LONGABAUGH, WILLIAMS, NOEL, BEATTIE, 1991).

Según estudios recientes las alteraciones de los niveles de GGT en suero presentan una sensibilidad del 81% para detectar de modo precoz daño hepático por consumo de alcohol, ya que esta enzima se eleva de modo exclusivo en alteraciones hepáticas debidas a tóxicos la enzima GOT presenta una sensibilidad del 73,3% (FORNIELES, GONZALEZ, IRLES, 1991; VANCLAY, RAPHAEL, DUNNE, WHITFIELD, LEWIN, SINGH, 1991).

La mayoría de los estudios coinciden en que es la enzima GGT la que de modo más específico detecta patología alcohólica en estadios tempranos y asintomáticos (RICHARDSON, MALLOY, LONGABAUGH, WILLIAMS, NOEL, BEATTIE, 1991; WATSON, KERSHAW, DAVIES, 1991; KRETZSCHMAR, MACHNIK, OESTERLE, ZIMMERMANN, KLINGER, 1991).

La GGT es una enzima hepática unida a la membrana. Su concentración máxima la alcanza en el parénquima hepático, epitelio de los conductos biliares, células tubulares renales y páncreas. Esta enzima es inducida por alcohol, estrógenos, narcóticos y sedantes. Una elevación de la actividad de

esta enzima en suero se encuentra casi exclusivamente relacionada con hepatopatías tóxicas. Su concentración en suero normal oscilan en varones entre 4-26 mU/ml

Las enzimas GOT y GPT son transaminasas (catalizan la transferencia de un grupo aminado desde un aminoácido a un cetoácido). La GPT se localiza fundamentalmente en el espacio citoplasmático y la GOT en citoplasma y espacio mitocondrial. La concentración de estas enzimas en las células hepáticas es unas 10.000 veces mayor que en suero. Por tanto la lesión celular determina salida de estas enzimas y su paso al suero. El tiempo medio de GOT en suero es de 50-60 horas y el de la GPT es de 70-80 horas. Sus valores normales son aproximadamente 20 y 30 mU/ml respectivamente. La enzima GOT se eleva de modo más significativo que la GPT en hepatopatías tóxicas y el fenómeno inverso ocurre en el caso de hepatopatías víricas (SCHETTLER, 1984).

#### III.2.4. Inactividad física:

Su relación con la patología coronaria ha sido demostrada en numerosos estudios (FOX, NAUGHTON, HASKELL, 1971; MORRIS *et al.*, 1973; PAFFENBARGER, HALE, 1975; FROELICHER, OBERMAN, 1972)

La actividad física puede ser muy importante por sus influencias sobre los distintos factores de riesgo y por su actuación sobre la eficiencia del sistema cardiovascular (COOPER et al., 1976).

Existe una relación clara demostrada entre la inactividad física y el aumento de riesgo de infarto de miocardio en hombres (PAFFENBARGER, 1977). Sin embargo la importancia es menor a la de los factores de riesgo examinados anteriormente, aunque por supuesto debe ser tenido en cuenta.

El ejercicio que debe hacerse para prevenir esta patología ha de ser prudente, regular, progresivo y no competitivo.

La actividad física hace disminuir el peso con lo que reduce la trigliceridemia y ayuda al control de la obesidad; es también capaz de elevar la HDL-col (EICHNER, 1975; WILLIAMS, KRAUSS, VRANIZAN, WOOD, 1990).

Son por tanto muy numerosos los estudios que han demostrado la influencia positiva que ejerce el ejercicio físico en la reducción de riesgo de cardiopatía isquémica (SLATTERY, JACOBS, NICHAMAN, 1989; LEON, CONNETT, JACOBS, RAURAMAA, 1987; EKELUND, HASKELL, JONHSON, WHALEY, CRIQUI, SHEPS, 1988; BLAIR, KOHL, 1989).

Un estudio de metaanálisis realizado por Berlin y Colditz reafirma esta teoría, un aspecto interesante es que cuando se puntúan los estudios en función de su calidad, aquellos que obtienen las puntuaciones más altas, por su mejor categoría de diseño y seguimiento, son los que obtienen una mayor significación estadística en esta asociación (BERLIN, COLDITZ, 1990).

### III.2.5. Factores psicológicos: estrés

Se ha sospechado desde hace tiempo que los factores psicológicos contribuyen a la patología coronaria (LITTLE, FALACE, 1986).

Numerosos estudios han mostrado clínicamente esta sospecha (FRIEDMAN et al., 1960; FRIEDMAN et al., 1975) ya que se ha visto como aumenta el número de enfermos en aquellas personas catalogadas con comportamiento Tipo A, en el estudio Framingham se realizó este cuestionario psicológico y también corrobora esta hipótesis (HAYNES et al., 1980).

Este comportamiento Tipo A lleva consigo un complejo sistema emocional y define una especial personalidad en la que destacan los caracteres de competitividad, impaciencia, perfeccionismo y alto potencial de agresividad, son personas que hacen grandes esfuerzos para realizar un número ilimitado de cosas en el menor tiempo posible y si es necesario en contra de todo aquello que se lo



impida pues no se suelen rendir ante dificultades o imposibilidades (FRIEDMAN et al., 1975; FRIEDMAN, ROSENMAN, 1971).

Las características principales de su personalidad son las siguientes:

- Impaciencia, sentido de urgencia del tiempo y obsesión por el trabajo.
- Afán exagerado para competir.
- Manera de hablar explosiva, voz alta y apresurada.
- Hostilidad e irritabilidad (SNOGGER, 1987).

Los sujetos Tipo B son el reverso de éstos, tienden a ser menos agresivos, son más relajados y para ellos el tiempo no cuenta tanto (FRIEDMAN et al., 1975).

El estrés es una respuesta no específica del cuerpo ante una determinada demanda, se distinguen distintas etapas denominadas: etapa de reacción de alarma, estado de resistencia y estado de agotamiento que precede a un estado patológico o a la muerte (DIMSDALE, HERD, 1982; ROSCH 1979).

Un factor es estresante dependiendo no sólo del estímulo externo de que se trate sino también del individuo que lo recibe y su forma de reaccionar

ante él en su determinada situación física y biológica, lo cual a su vez depende de factores genéticos, culturales, sociales y económicos.

El eje pituitario-adrenal es el último responsable de todo este sistema de adaptación.

Diferentes autores demuestran que el estrés puede ser cuantificado y esta cuantificación puede luego ser usada como factor predictivo de distintas enfermedades como son: patología coronaria, aterogénesis (FRIEDMAN, ROSENMAN, CAROLL, 1958; GRUNDY, GRIFIN, 1959), úlcera, hipertensión o cáncer. (MASON, 1974; HOLMES, RAHE, 1967).

En la bibliografía se encuentran numerosos estudios, realizados desde hace más de 30 años hasta hoy, en los que se demuestra una relación proporcional directa entre los niveles séricos de colesterol y los niveles de estrés periódicos sufridos por cada individuo (FRIEDMAN, ROSENMAN, CAROLL, 1958; WERTLAKE *et al.*, DIMSDALE, HERD, 1982; TROXLER, 1986)

La fisiología de todos estos cambios no se conoce en profundidad; pero han sido demostradas ciertas interacciones que relacionan el estrés de cada día con las elevaciones de ácido úrico, colesterol y cortisol (RAHE, 1974; TROXLER, 1986).

Ante un estímulo los impulsos generados en los centros superiores de la corteza activan a células neurosecretoras en el hipotálamo, una hormona es secretada a nivel de sus terminaciones llegando a los vasos del plexo primario del sistema porta hipofisario, esta hormona es la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y penetra en el plexo a nivel de la eminencia media del hipotálamo desde donde es transportada hacia la hipófisis anterior. En respuesta a la CRH, en la hipófisis anterior se secreta la hormona adenocorticotropa (ACTH) que por la circulación general llega a la corteza suprarrenal.

En respuesta a la ACTH la corteza suprarrenal libera cortisol, el cual activa la conversión de la noradrenalina a adrenalina en la médula suprarrenal (AXELROD, REISINE, 1984; HODGES, 1984) lo cual es llevado a cabo por la Feniletanolamina-N.

En unos cuantos minutos una tensión grave puede elevar veinte veces el nivel de ACTH.

Normalmente los niveles de CRH, ACTH y cortisol siguen un patrón diario (GUYTON, 1981) regido por el núcleo supraquiasmático (JAMES *et al.*, 1978) y este patrón puede ser alterado por la tensión psíquica (COPE, 1972).

La tensión psíquica puede ser un estímulo muy eficaz para la liberación de CRH; pero existe otra reacción instantánea a un acontecimiento conflictivo en la cual por vía del nervio esplácnico mayor del Sistema Nervioso Simpático, se estimula el tejido cromafín de la médula suprarrenal induciendo la secreción de Adrenalina.

El inhibidor principal de la reacción a la tensión psíquica es el cortisol, la inhibición ocurre a nivel del cerebro, hipotálamo e hipófisis anterior.. El cortisol inhibe la secreción de CRH y ACTH (TROXLER, 1986).

El desarrollo de depósitos de colesterol es producto de una anomalía del metabolismo lipídico, por lo que no es fácil ver su relación con el estrés (MILLER, 1982). La relación entre el estado de tensión de larga duración y la coronariopatía puede explicarse profundizando en los conocimientos a cerca de los efectos del cortisol sobre el metabolismo de las grasas.

Los corticoides se difunden por el citosol de las células adiposas y se une a un receptor soluble. El complejo receptor-esteroide penetra en el núcleo donde aumentan la síntesis de R.N.A.. mensajero para la síntesis de proteínas y enzimas específicas, las enzimas sintetizadas hacen que se inhiba la captación de glucosa por estas células adiposas y estimulan a los agentes lipolíticos para descomponer triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, también la

adrenalina y la noradrenalina activan la hidrólisis de triglicéridos en el interior de las células adiposas (AXELROD, REISINE, 1984).

Tras revisar numerosa bibliografía Van Doornier y Orlenbake llegaron a la conclusión de que la actitud psicológica y los niveles de colesterol en suero están correlacionados y que la depresión está relacionada especialmente con los niveles de cortisol (VAN DOORNER, ORLEBEKE, 1982).

Los niveles de colesterol se correlacionan además con dimensiones de la personalidad como competitividad, agresión, impaciencia, sentido de la responsabilidad etc... rasgos importantes del patrón de conductas tipo A (considerado por algunos autores factor de riesgo independiente de la coronariopatía) (FRIEDMAN *et al.*, 1975).

Dimsdale y Herd hicieron un estudio sobre más de 60 artículos publicados sobre estado emocional y metabolismo lipídico, llegando a las conclusiones:

- Los niveles de ácidos grasos libres están casi siempre elevados en el contexto de un acontecimiento conflictivo originante de tensión, las alzas fluctúan entre el 5 y el 150 %.

- Los niveles de colesterol se incrementan entre el 8 y el 65 %, observándose además que los factores de tensión de duración prolongada se relacionan de manera más uniforme con las elevaciones de colesterol que con las de ácidos grasos libres. El aumento de los niveles de colesterol ante situaciones de estrés varía de unos individuos a otros, y son precisamente aquellos pacientes con patología coronaria los que más susceptibles son a estos cambios (DIMSDALE, HERD, 1982).

En pacientes con patología coronaria se encuentran correlacionados los niveles de colesterol y de cortisol (SCHWERTNER *et al.*, 1984). El colesterol se eleva en suero antes y durante la situación de estrés, sobre todo cuando en esta situación se puede cometer o comete un fallo que conlleve sentimientos desagradables.

- Los niveles de cortisol se elevan antes y durante situaciones que provocan una situación de ansiedad e inseguridad.

- Los cambios en los niveles séricos de triglicéridos fluctúan entre un -33 y un 111 %.

No obstante en la mayor parte de los estudios prospectivos se ha encontrado que la tensión no es un poderoso pronosticador de cardiopatía, pero

si tiene una gran influencia sobre el desarrollo de ésta cuando se asocia a otros factores de riesgo (TROXLER, 1986).

En la coronariopatía la tensión puede afectar a más de uno de los factores de riesgo. La tensión aguda tiene un efecto marcado sobre la presión arterial en pacientes propensos a trastornos coronarios (DEMBROSKI et al., 1978), otra relación curiosa que se ha observado es que la nicotina de los cigarrillos estimula en la médula suprarrenal la liberación de cortisol (WINTERNIZ, QUILLEN, 1977).

Se ha comprobado que las medidas dietéticas tomadas en la actualidad para controlar los niveles de colesterol en suero son más eficaces si se intenta controlar al mismo tiempo el estado de tensión (ORNISH et al., 1982), el control de la conducta tipo A se ha relacionado igualmente con reducciones de colesterol sérico (ROSKIES et al., 1978).

## SEGUNDA PARTE: EL ODONTOESTOMATÓLOGO COMO GRUPO DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS.

### I. TENSION EN ODONTOESTOMATOLOGIA.

El estrés mental aplicado de forma crónica desencadena cambios cardiovasculares que provocan hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares como demuestra el trabajo realizado por Forrest en grupos de médicos y dentistas (FORREST, 1978). Un estudio sobre el estrés como enfermedad profesional realizado entre 88 tipos de trabajo, sitúa la Odontología en segundo lugar como productor de estrés (ILMARINEN, SUURNAKKI, NYGARD, LANDAU, 1991).

La enfermedad cardiovascular y la cardiopatía isquémica son consideradas por numerosos autores como enfermedades profesionales del dentista (MASCRES, 1990).

El estado de tensión que impera en el ambiente dental ha sido objeto de numerosas publicaciones y discusiones por parte de investigadores durante muchos años (KATZ, 1986; NUCKLES, BARNETT, 1991).



Los factores de tensión que actúan en el consultorio dental han sido clasificados de múltiples formas; la clasificación que vamos a adoptar también define las dos corrientes actuales que tratan de explicar la causa de esta tensión:

- Factores de tensión situacional ó ambiental: Son aquellos factores, específicos de la consulta de odontología, que influyen irremediabilmente en el estado de tensión del profesional.

- Factores de la personalidad del odontoestomatólogo: Son aquellos rasgos de la personalidad de los profesionales, generalmente adquiridos a lo largo de su formación, que le hacen ser más susceptible al padecimiento del estrés profesional.

Probablemente sea una mezcla de ambas razones el verdadero origen de la situación que estamos analizando (FORREST, 1978).

### **I.1. Factores ambientales de tensión.**

Los principales rasgos del ambiente de trabajo del odontoestomatólogo que contribuyen a desencadenar situaciones tensionales son:

### I.1.1. Confinamiento - espacio restringido:

Este confinamiento debe ser entendido en un amplio sentido ya que se refiere a un doble aspecto físico y mental.

Generalmente el dentista trabaja en una habitación cerrada de pequeñas dimensiones en la que pasa gran parte del día. Esta restricción de espacio se extrema si consideramos las dimensiones del área sobre la cual el dentista tiene que concentrar su atención realizando un trabajo que requiere precisión milimétrica. Este trabajo se realiza además en posturas fijas y a menudo poco confortables; el acceso al campo de trabajo es limitado así como la visibilidad en el mismo, esto dificulta mucho su labor profesional lo que también influye en su estado de tensión.

En su vertiente psíquica debemos considerar también varios factores: los procedimientos que realiza el dentista se transforman con frecuencia en gestos automáticos que ya no producen estimulación mental, también influye el hecho de que la asistencia al consultorio dental, en la mayoría de los casos, es diaria y exige un largo horario de permanencia física.

### 1.1.2. Ansiedad del paciente:

Existen numerosas pruebas de que la ansiedad del paciente puede desencadenar reacciones típicas de estado de tensión en el odontólogo (sudoración, taquicardia, elevación de la presión sanguínea etc...) (BOREA, MONTEBUGNOLI, BRAIATO, 1990).

En un estudio reciente de la American Dental Association se concluyó que el 30% de los pacientes que habían visitado un dentista durante el último año referían una experiencia desagradable (PASTERNAK, 1990); esto indica que aún con los avances técnicos que existen para dominar el dolor en odontología, todavía existen maniobras en las que el dentista provocará reacciones dolorosas en sus pacientes, esto, unido al miedo que se desencadena en el paciente, provoca una serie de tensiones en el odontoestomatólogo que van a cobrarse tributo con el deterioro de su persona.

### 1.1.3. Conflictos en el tratamiento:

En este apartado hemos de incluir factores como son: las actitudes negativas de ciertos pacientes, generalmente ocasionadas por malas experiencias anteriores; así como falta de colaboración y aprecio.

Las causas fundamentales que provocan estas situaciones son, en primer lugar, la falta de comunicación entre el odontoestomatólogo y el paciente, bien por desidia del primero o porque el paciente se halle en tal estado de ansiedad que esté incapacitado para asimilar lo que se le explica. La segunda de las causas que ocasionan estos conflictos es la imposibilidad, por parte del paciente, de recibir un tratamiento dental ideal, generalmente por motivos económicos, esto hace que el dentista tenga que responsabilizarse de resultados que no van a ser los óptimos, algo parecido sucede en el caso de pacientes descuidados que responsabilizan al dentista de todo lo que ocurre en sus bocas, desestimando el importantísimo papel que su actitud y colaboración juega en el tratamiento dental.

#### 1.1.4. Afán de perfección:

Nuestros tratamientos no son estáticos, ya que la cavidad oral del hombre no lo es, tiene una función activa y un dinamismo indudables. En odontología existe la necesidad inherente de tratar y volver a tratar, a pesar de todos los esfuerzos del dentista.

La lucha para lograr la perfección y la durabilidad de un trabajo odontológico es una de las causas más importantes de tensión y frustración. Este afán, que nos es infundido desde las Facultades de Odontología ó Escuelas de

especialidad, debe en ocasiones ser mitigado con la idea de que en todo trabajo dental hay algo de futilidad (FORREST, 1978).

#### I.1.5. Horario sobrecargado:

El sistema de citas concertadas es otro de los problemas que mayor estrés ocasionan en la práctica odontológica. Es un sistema en que las intervenciones se hallan cronometradas y generalmente no se tienen en cuenta en este tiempo las complicaciones que puedan surgir así como tampoco el ingreso de urgencias ó retrasos del paciente a su cita. Como resultado el dentista trabaja a contrarreloj gran parte del tiempo de consulta.

Otra faceta que debemos examinar en este sistema es el hecho de que toda la meticulosa planificación de tiempo del consultorio odontológico está en manos de la responsabilidad y educación de nuestros pacientes, ya que un retraso ó una ausencia a la cita, sin notificar con antelación destruye todo nuestro sistema de planificación del trabajo.

#### I.1.6. Presiones de tipo económico-administrativo.

Las presiones de tipo financiero, a las que el dentista se haya sometido, pueden obligarle a exagerar su actividad. Al principio de su carrera profesional debe cubrir todos los gastos de su formación, así como el coste de su

posterior instalación; se encuentra por tanto sometido a toda una serie de gastos fijos que de modo considerable van a mermar su ganancia inicial.

Una preocupación adicional es la falta de ingresos en caso de enfermedad, cuando se ausenta de su consultorio los ingresos se detienen pero los gastos fijos no cesan.

Hay aún dos motivos más que contribuyen a estas tensiones de tipo económico-administrativo: La participación cada vez mayor de compañías de seguros que erosionan la autonomía del dentista obligándolo a ajustarse a estándares de tratamiento y a honorarios fijados por los aseguradores (FORREST, 1978). Por último hemos de mencionar la creciente competencia existente en la profesión y que en ocasiones constituye ya para algunos profesionales la carencia de pacientes (KATZ, 1986).

#### 1.1.7. El conocimiento de los riesgos a los que se halla expuesto:

Desde hace ya algunos años se están realizando numerosas publicaciones, tanto científicas como divulgativas, que hacen referencia a los riesgos profesionales del odontoestomatólogo.

El dentista que sabe los riesgos a los que se expone sufre situaciones de tensión que sólo pueden combatirse con la racionalización de su trabajo y la adopción de medidas preventivas que no siempre son suficientes.

Entre los riesgos profesionales más conocidos del dentista destacan:

- Exceso de fatiga mental y física (HARRIS, CRAB, 1978; SWORD, 1977).
- Sordera (PARK, 1978).
- Alteraciones visuales y oculares provocadas por una incorrecta iluminación ó fatiga visual, daños directos de la luz ultravioleta sobre su córnea, impactación de cuerpos extraños, infecciones oculares recidivantes (HARTLEY, 1978) etc...
- Radiación ionizante (ALCOX, 1978).
- Artrosis y dorsalgias (TOLEDANO, OSORIO, 1990).
- Contagio de enfermedades infecciosas (ROWE, 1978), entre las que deben recibir especial mención por su peligrosidad el S.I.D.A. y la hepatitis B (PASTERNAK, 1990).
- Contaminación del aire por gotas en suspensión y aerosoles (MILLER, MICIK, 1978).
- Intoxicación crónica con mercurio.
- Dermatitis.

- Enfermedades cardiovasculares (BOREA, MONTEBUGNOLI, BORGHI, 1991) etc...

#### I.1.8. Conflictos con el personal auxiliar.

El profesional depende de su personal auxiliar para el éxito de su trabajo.

Una auxiliar no satisfecha puede sabotear fácilmente los mejores esfuerzos de un dentista, conduciendo a una menor calidad del ejercicio profesional.

El ejercicio de un liderazgo eficaz del dentista sobre su plantilla es difícil de conseguir y puede ser una de las mayores fuentes de estrés (PASTERNAK, 1990; HANKING, 1991).

#### **1.2. Factores de su personalidad.**

Las características personales pueden modificar o moderar la reacción de tensión en un individuo dado.





MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART  
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS  
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a  
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

- Enfermedades cardiovasculares (BOREA, MONTEBUGNOLI, BORGHI, 1991) etc...

#### 1.1.8. Conflictos con el personal auxiliar.

El profesional depende de su personal auxiliar para el éxito de su trabajo.

Una auxiliar no satisfecha puede sabotear fácilmente los mejores esfuerzos de un dentista, conduciendo a una menor calidad del ejercicio profesional.

El ejercicio de un liderazgo eficaz del dentista sobre su plantilla es difícil de conseguir y puede ser una de las mayores fuentes de estrés (PASTERNAK, 1990; HANKING, 1991).

#### **1.2. Factores de su personalidad.**

Las características personales pueden modificar o moderar la reacción de tensión en un individuo dado.

En cada persona existen experiencias, perspectivas, creencias, valores y actitudes diferentes: de ahí que los factores tensores varíen. Estos factores de tensión tienen cierto matiz dependiendo de como percibimos los acontecimientos. Es por este motivo por el que algunos autores defienden que examinando las características de la clase odontoestomatológica es como verdaderamente podremos comprender cual es el verdadero conflicto de la odontología (KATZ, 1986).

En la bibliografía, la personalidad del dentista ha sido definida con múltiples características: autoritarismo (HEIST, 1960), conservadurismo e inflexibilidad, utilitarismo, capacidad de control, perfeccionismo, conducta tipo A, poca autoestimación y predominio del hemisferio izquierdo (KATZ, 1986).

Se ha realizado un estudio en el estado de Texas, en el cual a un grupo de odontólogos se les realizaba un cuestionario sobre su personalidad y sobre los factores que le resultaban más estresantes. Se encontró que había poca relación entre los factores situacionales y el grado de tensión, pero existían relaciones constantes y muy significativas entre las características de la personalidad de los odontólogos y el estado de tensión. Se puso en evidencia la relación entre tensión y lo que los investigadores llamaron personalidad de "tipo fuerte" que se caracterizaba por: control, sentido de compromiso y obligación y capacidad de desafío (KATZ, 1986).

Desdichadamente los rasgos que caracterizan al buen dentista son también aquellos que predisponen a una gran tensión y en ocasiones a la depresión, estas características son entre otras: dominio excesivo de la expresión emocional, atención compulsiva hacia los detalles, escrupulosidad y tendencia a posponer la gratificación.

El proceso de selección tradicional de estudiantes contribuye, aunque involuntariamente, a crear este problema ya que para las escuelas de especialidad y facultades de odontología se escogen con frecuencia el mayor número de los candidatos con tipos de conducta obsesivo-compulsiva (FORREST, 1978).

## II. ESTILO DE VIDA DEL ODONTOESTOMATOLOGO.

El estilo de vida del estomatólogo ha despertado la preocupación de numerosos autores, desde hace años envían mensajes de alerta y consejos de cambio a estos profesionales (COOPER, CHRISTEN, 1978).

### II.1. Inactividad física.

La inmovilidad física del dentista, que trabaja sentado, y el excesivo trabajo que le obliga a disminuir las horas de reposo hacen que el dentista se caracterice por su inactividad física, degeneración y estado de tensión crónico (HOWARD, 1976).

Esto conduce a una mala calidad de vida que en ocasiones deriva en insatisfacción con la profesión que se desempeña, tras una evaluación realizada sobre 2400 dentistas se encontró que el 45% de ellos no volverían a elegir su profesión si tuvieran una nueva oportunidad (STEINBERG, 1977).

Lejos del trabajo el dentista suele dedicar su tiempo de ocio a actividades que son prolongación de lo que hace en su trabajo (REEVES, REEVES, 1976).

En un estudio realizado sobre la forma física de un grupo de dentistas se encontró que los dentistas en todas las pruebas físicas se hallaban muy por debajo del promedio y en ninguna de ellas por encima del mismo cuando se comparaban con otros profesionales. El autor llega a la conclusión de que por norma general el odontoestomatólogo no realiza suficiente ejercicio como para paliar el normal deterioro progresivo del cuerpo humano (CURETON, 1961).

Campbell en 1971 realizó un estudio sobre 299 dentistas y en sus conclusiones figuraban los siguientes datos: el 27% de los dentistas no realizaban ningún ejercicio físico, el 73% restante tan sólo realizaba una o varias horas de ejercicio semanales. El 97% de los estudiados conocían sin embargo las ventajas físicas y psíquicas de la realización de ejercicio físico de modo habitual. (CAMPBELL, 1971).

## **II.2. Obesidad.**

La obesidad es otro de los factores de riesgo que deben ser considerados cuando se estudia la aterosclerosis. Según Steinberg, el 43% de los dentistas se hallan excedidos en su peso en un mínimo de 5 Kg (STEINBERG, 1977).

### **II.3. Consumo de alcohol y tabaco.**

El dentista no suele buscar ayuda cuando se encuentra agobiado y preocupado sino que suele recurrir al alcohol y a la automedicación. Esto está presente en muchos de ellos desde la vida de estudiantes ya que en estudios recientes se ha comprobado que son numerosos los estudiantes de odontología que recurren a diversos fármacos para luchar contra el cansancio o para facilitar el estudio; se comprueba también que en el estilo de vida del estudiante de odontología se asocian frecuentemente tendencias depresivas y abuso de alcohol y drogas (FORREST, 1978).

No obstante es importante señalar que con la información de la que actualmente se dispone no se sabe con certeza si el alcoholismo tiene una mayor incidencia entre dentistas, comparándolos con una muestra similar de la población general. En cuanto a la drogadicción, según estudios realizados en E.E.U.U., debido al acceso fácil a determinadas sustancias, los dentistas presentan una adicción algo mayor que en la población general, pero esto ocurre también entre profesionales de las ramas de medicina y enfermería (CLARNO, 1978).

Bissell y Haberman realizaron un estudio sobre el alcoholismo en diversas profesiones: dentistas, médicos, enfermeras, abogados, trabajadores sociales y profesores. Se aceptó que el 70% de los estudiados bebían alcohol (sabiendo que es una cifra deliberadamente baja), el 9% de los varones y el 5%

de las hembras que beben están en peligro de desarrollar alcoholismo. Estos mismos autores calcularon que aproximadamente el 8% de los dentistas de E.E.U.U. eran alcohólicos (BISELL, HABERMAN, 1984).

Estadísticas recientes americanas han puesto de manifiesto que entre los profesionales odontoestomatólogos no existen proporciones mayores de fumadores que entre la población general. En una encuesta realizada a más de 600 dentistas obtuvo una proporción de no fumadores del 91.7% (CHRISTEN, 1984).



## **MATERIAL Y METODOS**

## I. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio transversal, descriptivo y analítico, que consta de dos grupos de 62 individuos cada uno, todos los individuos son varones.

Uno de los grupos está compuesto por médicos estomatólogos y el otro por médicos de otras especialidades; se calculan y comparan entre ambos grupos toda una serie de parámetros bioquímicos relacionados con factores de riesgo de la aterosclerosis así como los principales índices de riesgo descritos para esta enfermedad.

## II. DESCRIPCION DE LA POBLACION ELEGIDA

Se decidió que los dos grupos (dentistas y no dentistas) tuviesen el mismo tamaño muestral ( $n_1 = 62$  y  $n_2 = 62$ ). La elección del tamaño de muestra se basó en criterios de eficiencia del estudio (ROTHMAN, 1987).

En el grupo de dentistas se fueron extrayendo sus nombres del listado de profesionales (que ejercen en Granada y provincia) que ofrece la publicación Guía Puntex (Guía Puntex, 1988), mediante muestreo aleatorio simple, se les solicitaba su participación, hasta completar que 62 aceptaran. Se procedió igual modo con los no dentistas, es este caso se realizó a partir de un listado realizado en 1988 de médicos colegiados con ejercicio privado en Granada

y provincia, teniendo la precaución de excluir a los médicos estomatólogos colegiados en el Colegio de Médicos. En la tabla 1 se expone el número de profesionales a los que se solicitó participar para conseguir 62 en cada grupo.

**TABLA N° 1: PARTICIPACION EN EL ESTUDIO**

GRUPO	SOLICITADOS	PARTICIPAN	(%)
DENTISTAS	65	62	95
NO DENTISTAS	68	62	91
TOTAL	133	124	93

En la tabla 2 se presentan la edad, peso y talla de cada grupo y del total de la muestra, y en la tabla 3 se representa la distribución etaria de los participantes de cada grupo.

**TABLA N° 2: EDAD PESO Y TALLA DE LOS PARTICIPANTES**

	DENTISTAS (n= 62) media (DE)	NO DENTISTAS (n= 62) media (DE)	TOTAL (n= 124) media (DE)
EDAD (años)	37,62 (9,8)	37,59 (9,3)	37,61 (9,51)
PESO (Kg)	76,25 (12,79)	74,11 (8,34)	75,18 (10,81)
TALLA (cm)	172,85 (7,24)	171,93 (7,08)	172,39 (7,15)

**TABLA N° 3: DISTRIBUCION ETARIA DE LA MUESTRA**

AÑOS	DENTISTAS (%) (n <sub>1</sub> = 62)	NO DENTISTAS (%) (n <sub>2</sub> = 62)
25-30	14.52	8.06
30-35	45.16	40.32
35-40	6.45	20.97
40-45	0.00	14.52
45-50	22.58	3.23
50-55	1.61	0.00
55-60	6.45	9.68
60-65	3.23	0.00
65-70	0.00	3.23

### III. DESCRIPCION DE LOS DATOS RECOGIDOS

A todos estos sujetos se les realizó un cuestionario donde se recogen los datos que a continuación se detallan: nombre, edad, estado civil, años de profesión, número cigarrillos que fuma al día (TUNSTALL, SANS, BALAGUER, 1989), alcohol que consume a la semana, dieta aproximada indicando la frecuencia de ingesta de carne, pescado, huevos, verdura y legumbres y su cantidad aproximada, se recogieron también datos sobre práctica de ejercicio (número de veces al mes que se practica ejercicio durante más de una hora) (ANDERSON *et al.*, 1988).

Las variables antropométricas estudiadas son: peso (Kg), talla (m), perímetro de cintura (cm), perímetro de cadera (cm) (medido en la parte más ancha de la cadera), perímetro torácico (cm), así como presión arterial y frecuencia cardíaca. Las medidas antropométricas fueron recogidas por una misma persona entrenada y con el mismo instrumento de medida. Con los datos anteriores se obtuvieron los siguientes parámetros:

- Índice de masa corporal: Se calcula dividiendo el peso (Kg) del sujeto entre su altura (m) elevada al cuadrado. Recoge en un sólo parámetro la relación entre las variables antropométricas peso y altura del sujeto (KEYS *et al.*, 1972).

- Índice cintura-cadera (W.H.R.): Se halla dividiendo el perímetro de la cintura del sujeto entre el perímetro de su cadera. Es una forma de cuantificar la obesidad abdominal o tipo "manzana" (ANDERSON et al., 1988; JOHNSTON et al., 1988).

Se realizó una pequeña historia clínica para descartar patologías que pudiesen alterar los resultados del estudio, insistiendo de modo especial en tratamientos médicos seguidos en la actualidad o ingestión de fármacos así como antecedentes familiares y personales de accidentes cardiovasculares, hipertensión, diabetes y obesidad.

A cada sujeto se le extrajo una muestra de sangre venosa en ayunas, sobre la que tras alicuotar el suero se realizó un perfil lipídico en el que se incluyen las determinaciones de: triglicéridos, colesterol total y distribución de colesterol en sus fracciones lipoproteicas (HDL y LDL), determinación de apolipoproteína A1, apolipoproteína B y lipoproteína (a). Con estos datos se calcularon los índices: LDL-colesterol / HDL-colesterol y Apoproteína B100 / Apoproteína A1.

Con el suero anterior se realizó también un perfil bioquímico general que incluye las determinaciones séricas de: glucemia, fosfatasa alcalina, insulina, hemoglobina glicosilada, urea, ácido úrico, creatinina, amilasa, bilirrubina total, directa e indirecta, G.O.T., G.P.T., G-G.T.

#### IV. MATERIAL UTILIZADO

Para el presente estudio se ha empleado el material que a continuación se detalla. Ha sido puesto a disposición en el Departamento de Fisiología y Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Granada.

- Centrífuga ultrarrápida (12.000 r.p.m.).

Demon / I.E.C., división. Modelo I.E.C. B-" 2011.

- Centrífuga ultrarrápida MANETZ KY T-24.

- Espectrofotómetro automático BECKMAN, Modelo 25 acoplado al sistema de análisis e impresión automatizado Trace III chemistry system DP 3000.

- Pipeta automática de distintos volúmenes.

- Lupa graduada marca PEAK comparater 7X.

- Dosificador para 0,005 ml, BEHRING dispenser.

- Agitador magnético.

- Agitador eléctrico. SELECTA, Ref. 243.

- Agitador eléctrico. SELECTA, Mod. 287.

- Estufa eléctrica. SELECTA, Mod. 287.

- Lector automático de bandas electroforéticas cellosystem de dos módulos, el lector Automat y el terminal de datos.

- Microordenador. HEWLETT PACKARD - 85 B.

- Nefeiómetro BECKMAN. Array Protein System.

- Automatic Analyzer. HITACHI 704. Boehringer Mannheim.
- Contador gamma. LKB Wallac 1261 multigamma.
- Diverso material fungible de laboratorio.



## V. REACTIVOS

Para las técnicas bioquímicas que se indican a continuación han sido utilizados los reactivos que se detallan:

### V.1. Reactivo para la determinación de colesterol total

El reactivo contiene tampón, cosustrato, enzimas, PH 6,5.

Composición:

Fenol .....	25 $\mu\text{mol/l}$ .
4-aminoantipirina .....	0,25 $\mu\text{mol/l}$ .
Peroxidasa .....	5 Ku/l.
Colesterol-oxidasa .....	100 u/l.
Colesterol-esterasa .....	150 u/l.
Tampón fosfato, PH 6,5 ....	30 $\mu\text{mol/l}$ .

### V.2. Reactivo para la determinación de HDL-colesterol

El reactivo precipitante para la determinación de HDL-colesterol es:

Acido fosfotúngstico .....	0,55 $\mu\text{mol/l}$ .
Cloruro de magnesio .....	25 $\mu\text{mol/l}$ .

### V.3. Reactivo para la determinación de triglicéridos

- Tampón, PH 8,6 ..... 5  $\mu\text{mol/l}$ .

Estabilizadores

Activadores

Conservantes

- Reactivo enzimático

Adenosín trifosfato (A.T.P.) ..... 1,5  $\mu\text{mol/l}$ .

Nicotinamidonucleótido (N.A.D.) ... 4  $\mu\text{mol/l}$ .

Diaforasa ..... 500 u/l.

Glicerol kinasa ..... 360 u/l.

Glicerol-1-fosfatodeshidrogenasa .. 14.000 u/l.

Lipasas ..... 150.000 u/l.

Iones magnesio ..... 0,5  $\mu\text{mol/l}$ .

Azul de yodo-nitro-tetrazolio ..... 0,5  $\mu\text{mol/l}$ .

Estabilizadores y activadores.

### V.4. Reactivos para la determinación de apolipoproteínas A1 y B100

- Reactivo de apolipoproteína A1: (AP A), P/N 449300 Anticuerpo

AP A, 5,0 ml: anticuerpo de mamífero para AP A humana con azida sódica al

0,1% (p/v) como conservante.

- Reactivo de apolipoproteína B100: (AP B), P/N 449310 Anticuerpo AP B, 5,0 ml: anticuerpo de mamíferos para AP B humana con ázida sódica al 0,1% (p/v) como conservante.

#### V.5. Reactivos para la determinación de Lipoproteína(a)

- Anti-apolipoproteína (a)<sup>-125I</sup>, 5,5 ml: 28 ug, 290 kBq (7,8 uCi) y anticuerpos anti-apo (a) unidos a fase sólida de microsefarosa.

#### V.6. Soluciones patrón

- Colesterol, estándar (Boehringer) 200 mg/100 ml.
- HDL-col., estándar (Boehringer) 50 mg/100 ml.
- Triglicéridos, estándar (Bioman) 200 mg/100 ml.
- Apoproteína A1, estándar (Beckman)
- Apoproteína B100, estándar (Beckman).
- Lipoproteína (a) liofilizada, estándar 0.4, 1, 2, 5, 10 y 20 U/l (Pharmacia).

## VI. TECNICAS DE ANALISIS BIOQUIMICO

### VI.1. Determinación del colesterol total

#### VI.1.1. Fundamento

La determinación de colesterol se basa en una reacción enzimática colorimétrica, pudiéndose determinar en suero o en plasma. El método usado es el CHOD/PAP. La reacción se lleva a cabo de la siguiente manera: Los esterés de colesterol existentes en suero son en primer lugar hidrolizados separándose así el colesterol libre por un lado y los ácidos grasos por otro. Esta reacción es catalizada por la enzima colestero lasa.

El colesterol así liberado y el colesterol libre se someten a la acción de la colestero oxidasa en presencia de oxígeno, el resultado de la reacción es 4-colesternona más peróxido de hidrógeno.

Esta reacción se mide empleando la reacción peroxidasa de Trinder, según la cual, el peróxido de hidrógeno se oxida bajo la acción catalítica de la peroxidasa, en presencia de 4-aminoantipirina (pigmento cromógeno) y de fenol apareciendo un nuevo compuesto denominado quinonimina, colorante rojo cuya intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de colesterol contenida en la muestra (ALLAIN, 1974).

### VI.1.2. Técnica de realización

Se ponen las siguientes sustancias en los correspondientes tubos de ensayo según se indica:

	Blanco	Estandard	Problema
AGUA DESTILADA	10 $\mu$ l	-----	-----
PATRON 200 mg%	-----	10 $\mu$ l	-----
SUERO o PLASMA	-----	-----	10 $\mu$ l
SUSTANCIA REACTIVA	1 dl	1 dl	1 dl

Tras mezclar se incuban los tubos durante 15 minutos a 37 °C o 20 minutos a 20-25 °C y a continuación se leen frente al blanco en el espectrofotómetro automático LKB, calibrando con el estandard de 200 mg/dl a una longitud de onda de 500 nm.

La reacción es estable durante una hora. esta es lineal hasta 700 mg/dl, para concentraciones superiores es preciso diluir la muestra.

Los valores de referencia nuestros oscilan entre 150 y 200 mg/dl.

## VI.2. Determinación de triglicéridos

### VI.2.1. Fundamento

Los triglicéridos son hidrolizados enzimáticamente por lipasas originando glicerol y ácidos grasos. El indicador es el formazán, sustancia resultante a partir de azul de yodo-nitro-tetrazolio (I.N.T.) y N.A.D.H. bajo la acción catalítica de la diaforasa.

### VI.2.2. Técnica de realización

En los tubos de ensayo se distribuyen las diferentes sustancias de acuerdo con el siguiente esquema:

	Blanco	Estandard	Problema
AGUA DESTILADA	10 $\mu$ l	-----	-----
SUERO	-----	-----	10 $\mu$ l
ESTANDARD 200 mg%	-----	10 $\mu$ l	-----
REACTIVO	1 dl	1 dl	1 dl

El reactivo enzimático viene liofilizado y se reconstituye con 50 ml del tampón. El reactivo reconstituido es estable durante 10 días si se conserva a 2-8 °C, o 2 días si se conserva a 15-25 °C. Se trabaja en suero o en plasma sin heparina.

Se mezclan bien las diferentes sustancias y se incuban durante 15 minutos a 37 °C, o bien durante 20 minutos a temperatura ambiente. Tras este tiempo habrá generado una coloración que va a permanecer estable.

Posteriormente se lee igual que el anterior con el espectrofotómetro automático LKB y a una longitud de onda de 523 nm, frente a un blanco reactivo, calibrado con el estándar de 200 mg/dl.

Si los sueros se observan fuertemente lipémicos se diluyen con solución salina a 0,9% en la proporción 1:1; si aparecieran hemolíticos o ictericos es conveniente hacer un blanco para la muestra poniendo 10  $\mu$ l de suero más 1 dl de agua destilada, al objeto de restar al propio color de la muestra la absorbancia de este blanco que se ha preparado.

Se consideran valores normales los comprendidos entre 50 y 172 mg/dl y aumentados por encima de 200 mg/dl. Sin embargo no es aconsejable superar los 150 mg/dl; es por esto que este valor se ha considerado límite superior deseable.

### VI.3. Determinación de HDL- colesterol

#### VI.3.1. Fundamento

Consta de dos pasos:

- Precipitación de las lipoproteínas de baja y de muy baja densidad.

Para ello se añade un reactivo precipitante de esas lipoproteínas que es el ácido fosfotúngstico e iones magnesio.

- Determinación del colesterol en el sobrenadante que contiene únicamente las lipoproteínas de alta densidad, la determinación se realiza por un método enzimático cuyo fundamento es el mismo que el de la técnica para determinar colesterol total.

#### VI.3.2. Técnica de realización

Se pipetea con pipeta automática y en tubos de centrifuga 200  $\mu$ l de suero. Se añaden 0.5  $\mu$ l de reactivo precipitante. Tras mezclarlo se deja reposar 10 minutos a temperatura ambiente, luego se centrifuga cuatro minutos a 12.000 r.p.m. o 20 minutos a 3.000 r.p.m. Tras la centrifugación se separa el sobrenadante para determinar el colesterol del HDL por el método CHOD/PAP enzimático, pudiéndose hacer la determinación en el intervalo de dos horas.



El sobrenadante debe ser claro. En muestras con alto contenido en triglicéridos (más de 1000 mg/dl) puede presentarse una precipitación incompleta de las lipoproteínas; esto se traduce en la existencia de un sobrenadante turbio y es posible también que parte de las lipoproteínas precipitadas floten en la superficie; en estos casos se repite la precipitación después de una predilución 1:1 de la muestra con solución de cloruro sódico al 0.9%; el resultado del valor de colesterol en este caso debe de multiplicarse por dos.

Para la determinación del colesterol en el sobrenadante se siguen los pasos indicados en la determinación de colesterol total pero aquí se emplea un patrón de colesterol de 50 mg/dl, el cual se ha visto sometido previamente a los mismos procesos que el suero problema con objeto de evitar al máximo las posibles variaciones que puedan inducirnos a error.

En tubos de ensayo se distribuyen los distintos componentes de la prueba según el esquema que se expone a continuación:

	Blanco	Estandard	Prueba
AGUA DESTILADA	100 $\mu$ l	-----	-----
SOBRENADANTE	-----	-----	100 $\mu$ l
ESTANDARD	-----	100 $\mu$ l	-----
SOLUCION REACTIVA	1 dl	1 dl	1 dl

Una vez mezclados los reactivos en el tubo se incuban durante quince minutos a 37 °C o bien durante veinte minutos a 20-25 °C, leyéndose frente al blanco y calibrando con el estandar de 50 mg/dl a una longitud de onda de 500 nm. El color originado por la reacción permanece estable durante una hora.

Los valores normales oscilan entre 35 y 78 mg/dl.

#### **VI.4. Determinación de LDL-colesterol**

##### **VI.4.1. Fundamento**

El cálculo del colesterol existente en esta fracción equivaldría al colesterol total menos el colesterol que se halla en las porciones de HDL y VLDL.

A concentraciones de triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, la proporción de triglicéridos a colesterol es de 1:5 en las VLDL-col.

Aplicando una fórmula matemática universalmente aceptada obtenemos la concentración de LDL- colesterol (FRIEDWALD et al., 1972). Esta fórmula se correlaciona con los valores obtenidos por electroforesis siempre que los niveles de triglicéridos sean aceptables (CANO, 1986).

#### VI.4.2. Técnica de realización

Aplicaremos la fórmula:

---

$$\text{LDL-col.} = \text{col.total} - \text{HDL.col} - 1/5(\text{triglicéridos}).$$

---

Los valores normales oscilan entre 115 y 172 mg/dl.

#### VI.5. **Determinación de apolipoproteínas A1 y B100**

##### VI.5.1. Fundamento

Esta técnica se realiza por nefelometría; nefelometría es la medición de la luz dispersada del rayo principal de una fuente de luz incidente.

En soluciones diluidas, la reacción entre antígeno y anticuerpo produce un aumento de reflexión que puede medirse como dispersión de una fuente de luz incidente.

La determinación nefelométrica de Apo A1 y Apo B100 se ejecuta mediante la adición de cantidades constantes de antisuero específico, altamente purificado y ópticamente claro, al suero problema, los complejos antígeno-anticuerpo resultantes son colocados frente a un haz de luz de diferentes

longitudes de onda y el grado de dispersión de la luz es medido en una cédula fotoeléctrica.

La medición precisa de los antígenos sólo puede hacerse en la rama ascendente de la curva de precipitación ya que en las porciones de equivalencia y exceso de anticuerpos no hay relación lineal directa entre la concentración del antígeno y la densidad óptica. (STITES, D.P., 1984)

#### VI.5.2. Técnica de realización

Esta técnica analítica se ha realizado con el nefelómetro Beckman para uso con el sistema de proteínas Array.

En primer lugar se selecciona la opción de la determinación bioquímica que queremos realizar, luego se depositan un mínimo de 150  $\mu$ l de cada suero problema en los pocillos exteriores del segmento de dilución, se coloca en la posición programada del plato de muestras y se presiona el botón start para comenzar las determinaciones; en cada grupo de determinaciones se incluyen sueros control comerciales con concentraciones conocidas de Apo A1 y B100 como control de calidad.

Las diluciones de los sueros más lipémicos son realizadas de modo automático ya que en sueros lipémicos no es posible la cuantificación de estas

proteínas específicas por las altas propiedades de difusión de la luz de la muestra por sí misma.

En varones nuestros valores de referencia son: Apo A1 de 108 a 216 mg/dl; Apo B100 de 50 a 116 mg/dl.

## **VI.6. Determinación de Lipoproteína (a)**

### **VI.6.1. Fundamento**

Esta técnica se basa en la unión de un antígeno Apo (a) a un anticuerpo marcado con radiactividad.

Se trata de un ensayo inmunoradiométrico en el que se utilizan dos diferentes anticuerpos monoclonales en exceso (2-site IRMA). Durante la incubación la Apo (a) de la muestra reacciona con los anticuerpos anti-apo (a)-<sup>125</sup>I (trazador) y éste a su vez reacciona con anticuerpos anti-apo (a) unidos a una fase sólida (microsefariosa).

El complejo Ag-Ac formado se separa del exceso del trazador mediante la adición de una solución de decantar seguido de centrifugación y decantado. A continuación se mide la radioactividad que es directamente proporcional a la concentración de apolipoproteína (a) en la muestra.

### VI.6.2. Técnica de realización

El ensayo se realiza en suero separado por centrifugación, que será almacenado a una temperatura entre 2 y 8 °C (menos de una semana) o a -20 °C si se almacena durante más tiempo.

Todas las muestras controles y estándares se preparan mezclando: 50 µl del suero problema, 50 µl de solución pretratamiento y 2 µl de un diluyente de modo que obtenemos muestras diluidas en la proporción 1/42. Se mezclan e incuban durante una hora a temperatura ambiente.

A continuación se distribuyen los distintos componentes de la reacción en tubos de ensayo según el esquema:

	Control	Estandar	Prueba
CONTROL	50 µl	-----	-----
ESTANDARD	-----	50 µl	-----
PRUEBA	-----	-----	50 µl
ANTI-APO (a) <sup>-125 I</sup>	50 µl	50 µl	50 µl
SUSPENSION ANTIC.	50 µl	50 µl	50 µl

Se agita el contenido para asegurarnos que se mezcla y se incuba durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se añade a cada tubo 2.0 ml de la solución de decantar, se centrifuga 10 minutos a 1500 r.p.m. y se decanta en un sólo movimiento poniendo posteriormente los tubos boca abajo sobre un papel absorbente durante medio minuto.

Finalmente se realiza un recuento de radioactividad. La radioactividad de cada muestra (B) se expresa en porcentaje respecto a la actividad total (T):

---

$$\% \text{ actividad} = \frac{B \times 100}{T}$$

---

Con los valores standard se construye una curva sobre la que se lee la concentración de los controles y los sueros problemas, la concentración debe multiplicarse por el factor de dilución (42).

Calibración: Cada U/l de Apo (a) corresponde a 1 mg/l de Lp (a).  
Los valores normales en varones son 400-800 mg/l.

## VI.7. Resto de las determinaciones bioquímicas

Fueron realizadas por métodos automatizados. El sistema utilizado fue el Automatic Analyzer Hitachi 704 de Boehringer Mannheim. Los valores normales de concentración en suero son:

Acido úrico	2,5-7,0 mg/dl
Insulina	5-25 $\mu$ u/ml
Bilirrubina directa	0,00-0,50 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,00-0,50 mg/dl
Bilirrubina total	0,00-1,00 mg/dl
GOT	0-37 U/l
GPT	0-40 U/l
GGT	7-32 U/l
Fosfatasa alcalina	100-280 U/l
Amilasa	10-220 U/l



## VII. METODO ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos y la programación han sido realizados con el paquete estadístico SPSS/PC+ V-4.0 (SPSS Inc. 1990, Chicago, Illinois).

### VII.1. Estadística descriptiva

En ambos grupos se ha realizado un estudio estadístico descriptivo. Como medida de tendencia central se utilizó la media aritmética y como medida de dispersión la desviación estandar. Asimismo se ha representado en polígonos de frecuencias la distribución de cada variable en los dos grupos de estudio.

### VII.2. Estadística analítica

#### VII.2.1. Comparación de medias

Se ha llevado a cabo la comparación de las medias de cada variable en ambos grupos; se ha utilizado el test de Student, y se interpretará como estadísticamente significativa una asociación cuando el error alfa ( $p$ ) sea inferior al 5%.

### VII.2.2. Análisis de regresión múltiple

Los objetivos de este análisis son: estudiar las interrelaciones de las variables (independientes o predictoras con la dependiente) y el tipo de función matemática que las relaciona, calcular los parámetros de dicha función y realizar predicciones de la variable dependiente a partir de los datos de las variables independientes.

Por procedimientos de regresión lineal múltiple, se consigue evaluar las variables que se asocian significativamente con los cambios en los niveles de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis.

Se ha creado la variable Grupo asignándosele el valor 1 a los individuos dentistas y el valor 0 a los individuos no dentistas, esta variable ha sido incluida en el análisis de regresión para poder evaluar su efecto de intervención sobre los distintos índices de riesgo de aterosclerosis estudiados.

En el caso de la regresión múltiple el modelo ajustado a los datos es:

---

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p + E$$

---

Donde:

y es la variable independiente o predicha

$\beta_1 \dots \beta_p$  son los coeficientes de regresión

$\beta_0$  es la ordenada en el origen ó término independiente.

p es el número de variables independientes

E es el error de media cero y desviación estándar constante para cualquier combinación de valores de las variables predictoras.

El valor predicho Y se corresponde:

---

$$Y_j = a + \beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \dots + \beta_p x_{pj}$$

---

El programa proporciona también el coeficiente de correlación múltiple (R) que nos indica la relación de la variable dependiente "y" y todo un grupo de variables consideradas como un conjunto único de variables independientes. Otros parámetros resultantes de este análisis son el coeficiente de determinación múltiple ( $R^2$ ) y su valor ajustado en el que se introduce un factor de corrección, para compensar la posible relación debida al azar ( $R^2a$ ).

---

$$R^2a = R^2 - \frac{k(1 - R^2)}{(N - k - 1)}$$

---

El estadístico para analizar la significación de la regresión lineal simple de cada variable independiente con la variable dependiente es F; se calcula:

$$F = \left[ \frac{\beta_i}{s(\beta_i)} \right]^2$$

Donde:  $s(\beta_i)$  es el error estandar del coeficiente de regresión ( $\beta_i$ ). (ETXEBERRIA, JOARISTI, LIZASOAIN, 1990).

En el modelo de regresión lineal los estimadores de los parámetros han sido computados siguiendo un procedimiento paso a paso o escalonado (stepwiswe); el método consiste en ir introduciendo variables, de una lista suministrada de potenciales variables predictoras, iniciándose el proceso con aquella variable independiente que explique un máximo porcentaje de la variable dependiente; es decir la primera variable que es introducida en la ecuación es la que tiene la máxima correlación con la variable dependiente. Una vez realizados los cálculos pasa a elegir la segunda variable en función de su coeficiente de correlación parcial y la su tolerancia, sólo introducirá una variable en la ecuación si la probabilidad asociada al estadístico F (o el equivalente T de cada parámetro  $\beta$ ) es menor o igual a 0.05. El método concluirá cuando todas las variables hayan sido incluidas o cuando ninguna de las variables que no hayan entrado supere la condición mínima para poder entrar (test de la F). Una de las características del método stepwise es que a cada paso realiza todos los cálculos de las variables que ya están en la ecuación, pudiendo en algunos casos eliminar alguna de las

variables previamente seleccionadas si al introducir una nueva variable su parámetro Beta no cumple el requisito de la significatividad de la F.

El el procedimiento stepwise se programó el ordenador de modo que el nivel de significación para incluir una variable fuera de 0.05, y para excluirla de 0.10.

Las posibles variables predictoras suministradas al ordenador para la elaboración del modelo son: grupo, edad, consumo de cigarrillos, presión arterial sistólica, LDL-colesterol, triglicéridos, práctica de ejercicio, insulina, índice cintura-cadera, ácido úrico y GGT.

Además de la selección de variables con Stepwise se ha forzado la inclusión en el modelo de las variables grupo y edad, la primera por ser el objetivo del estudio, y la segunda por ser un conocido factor de confusión en los factores de riesgo cardiovascular.

Para la elección de la lista de posibles variables independientes que pueden influir sobre la variable dependiente en cada modelo de regresión múltiple se han seguido criterios biológicos. Para comprobar que entre todas las variables independientes no existían relaciones de colinealidad acentuadas se procedió a realizar una matriz de correlaciones en la que se incluyeron todas las variables (Anexo 1) (GREELAND, 1989).

No hemos explorado la existencia de interacciones entre las variables independientes o factores de riesgo. Esto es debido a que en los más significativos estudios sobre factores de riesgo cardiovasculares no han sido descritas interacciones entre los conocidos factores de riesgo coronario.

### VII.2.3. Diagnóstico del modelo

En la construcción de cada modelo se ha valorado la forma funcional de las predictoras, realizando una representación gráfica enfrentando a cada variable independiente con la dependiente, observando que en ningún caso se requirió transformaciones de las variables (logarítmica, arcotangente, etc).

Para comprobar los supuestos de homogeneidad de varianza del término error, se ha realizado una representación gráfica de las cantidades predichas por el modelo con el error, observándose que en ningún caso se violaban los supuestos del modelo de regresión múltiple. No obstante, estos datos no son presentados.

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Este capítulo de resultados se divide en tres apartados.

En el primer apartado se exponen los resultados obtenidos tras aplicar el análisis estadístico descriptivo.

En el segundo apartado se muestran los resultados de la comparación de los dos grupos entre sí: análisis univariante, aplicando test de student para comparar las medias de cada uno de los parámetros en estudio.

En el tercer apartado se presentan las correlaciones de cada variable dependiente en estudio por medio de análisis multivariante o regresión múltiple.

### I. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

En el estudio de estadística descriptiva se ha definido la media y desviación estandar de cada variable, para cada grupo y para el total (tabla 4). Todos estos datos son evaluados en profundidad en el siguiente apartado.



Este análisis descriptivo se ha completado con gráficas que representan la distribución de los datos en la población. En las figuras nº 1 - 26 se representan las distribuciones de todas las variables en estudio por medio de polígonos de frecuencia. Para la distribución en intervalos se ha exigido que todos sean del mismo tamaño excepto el último que es abierto y que existan de seis a once intervalos. Para la representación gráfica se ha seleccionado la marca de clase de cada intervalo.

## II. RESULTADOS DEL ANALISIS BIVARIANTE

Tras la comparación de las medias de cada variable mediante el test de Student se han obtenido los siguientes resultados:

No se encuentra diferencia significativa tras la comparación de las medias de edad. En el grupo de dentistas la media de edad es de 37.62 años, su desviación estandar es 9.80. En el grupo de médicos no dedicados a la Odontología la media de edad es de 37,59 años y su desviación estándar equivale a 9,30. La diferencia entre ambas medias no es significativa ( $p = 0,492$ ) (tabla 5). Como puede verse en la tabla 6 tampoco existe diferencia significativa entre las medias de años de profesión en cada grupo. En el grupo de dentistas es de 10,04 años y en el grupo de no dentistas es de 10,33 años sus desviaciones estandar son 9,17 y 8,52 respectivamente ( $p = 0,427$ ).

En lo que refiere a las variables antropométricas no se encuentra diferencia significativa entre las medias de peso en cada grupo (tabla 7), en el grupo de dentistas la media es de 76,25 Kg y su desviación estandar es de 12,79, en el otro grupo la media es de 74,11 Kg y la desviación estandar es de 8,34 ( $p = 0,135$ ). Los valores medios de talla tampoco alcanzan diferencia significativa ( $p = 0,238$ ), en dentistas es de 1,72 m (DE: 7,24) y entre los no dentistas su media es de 1,71 m (DE: 7,08) (tabla 8).

El valor medio de los índices de masa corporal del grupo de dentistas es de 25,44 y su desviación estandar es de 3,32. En el otro grupo el valor medio de esta variable es de 25,08 y su desviación estandar es de 2,84. No existe diferencia significativa entre ambas medias siendo  $P = 0,261$  (tabla 9). La diferencia entre las medias de los índices cintura-cadera (W.H.R.) entre ambos grupos si muestra una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), como se aprecia en la tabla 10 en el grupo de dentistas esta media es de 0,93 y su desviación estandar de 0,06, en el grupo de médicos no dentistas la media de este índice es de 0,90 y su desviación estandar de 0,06.

Si analizamos los hábitos o estilo de vida en ambos grupos se puede apreciar como la comparación entre las medias del número de cigarrillos que consumen al día sí es estadísticamente significativa. La media de cigarrillos que fuman los dentistas es de 8,03 cigarrillos y su desviación estandar equivale a 9,49. La media de cigarrillos consumidos entre los médicos no dentistas es de 3,41 cigarrillos y su desviación estandar es de 7,10. Tras aplicar el test de comparación de medias obtenemos una  $p < 0,001$  (tabla 11). Las medias de los niveles de ejercicio practicado en ambos grupos equivalen en el grupo de dentistas a 1,41 veces al mes y en el grupo de no dentistas a 11,50 veces al mes, sus desviaciones estandar son 5,19 y 5,37 respectivamente. La diferencia entre estas medias es altamente significativa siendo  $p < 0,001$  (tabla 12).

Los valores de tensión arterial sistólica en el grupo de dentistas tienen una media de 12,98 cm Hg y su desviación estandar es de 1,28. En el grupo de médicos no dentistas los valores de tensión arterial tienen una media de 12,32 cm Hg y su desviación estandar es de 1,38. La diferencia entre ambas medias es estadísticamente muy significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 13). Del mismo modo ocurre con las medias de frecuencia cardíaca que en el grupo de dentistas es de 72,72 pulsaciones por minuto y en el otro grupo es de 66,75 pulsaciones por minuto siendo sus desviaciones estandar de 7,59 y 8,16 ( $p < 0,001$ ) (tabla 14).

En ocho de los parámetros bioquímicos estudiados no se encuentra diferencia significativa entre las medias de ambos grupos:

La media de los niveles de fosfatasa alcalina es en el grupo de dentistas de 160,78 U/l y su desviación estandar es de 33,43; en el grupo de no dentistas la media es 153,59 U/l y su desviación estandar es 46,66, la diferencia no es significativa ( $p = 0,169$ ) (tabla 15). Como se observa en la tabla 16 tampoco es significativa ( $p = 0,304$ ) la diferencia de las medias de amilasa pancreática que en el grupo de dentistas es de 130,27 U/l (DE: 47,61) y en el otro grupo es de 126,53 U/l (DE: 26,19).

La enzima GOT no alcanza valores medios diferentes en uno y otro grupo, en el grupo de dentistas su media es de 23,77 U/l y su desviación estandar

es de 7,07 U/l mientras que en el grupo de médicos la media es de 22,30 U/l y su desviación estandar es de 4,71,  $p = 0,08$  (tabla 17). El índice GOT/GPT tampoco muestra diferencias significativas entre las medias de ambos grupos, entre los dentistas la media es de 0,86 (DE: 0,32) y en el otro grupo la media es de 0,91 (DE: 0,30), el valor  $p = 0,164$  (tabla 18).

Los valores medios de ácido úrico son en el grupo de dentistas de 6,26 mg/dl y su desviación estandar es 1,57 y en el grupo de médicos no dentistas es de 6,19 mg/dl con una desviación estandar de 1,22; su diferencia como se puede apreciar en la tabla 19 no alcanza significación estadística ( $p = 0,08$ ).

La diferencia entre las medias de insulina en ambos grupos no es significativa ( $p = 0,392$ ); en el grupo de dentistas es de 11,25  $\mu$ U/l y su desviación estandar es de 5,19, en el grupo de no dentistas la media es de 11,50  $\mu$ U/l y su desviación estandar es de 5,37 (tabla 20).

Los niveles de HDL-colesterol en el grupo de dentistas alcanzan una media de 56,09 mg/dl y su desviación estándar es de 13,19. En el otro grupo la media de estos niveles es de 54,01 mg/dl y su desviación estandar es de 10,07. No existe diferencia significativa entre ellas siendo  $p = 0,162$  (tabla 21).

La lipoproteína (a) posee medias estadísticamente diferentes en ambos grupos ( $p = 0,122$ ); la media en el grupo de dentistas es de 284,71 y su desviación estandar equivale a 332,98 mg/l, en el otro grupo la media es de 370,02 mg/l y su desviación estandar es de 305,17 (tabla 22).

Sí se ha encontrado una alta diferencia significativa entre las medias de los niveles de colesterol ( $p < 0,001$ ); en el grupo de dentistas es de 227,17 mg/dl y su desviación estandar es de 36,11, en el grupo de médicos no dentistas la media de niveles de colesterol en suero es de 189,00 mg/dl y su desviación estandar es de 37,32 (tabla 23).

La media de LDL-colesterol en el grupo de dentistas es 143,93 mg/dl y su desviación estandar equivale a 31,98, en el otro grupo la media de esta variable asciende a 114,93 mg/dl y su desviación estandar es 24,31. Existe diferencia altamente significativa entre ambas medias ( $P < 0,001$ ) (tabla 24).

Los niveles de Apoproteína A1 en el grupo de dentistas tienen una media de 201,87 mg/dl y su desviación estandar es de 25,47. En el otro grupo su media es de 180,68 y su desviación estandar de 44,55. Existe diferencia significativa entre los valores medios de esta variable ( $p < 0,001$ ) (Tabla 25). Como se aprecia en la tabla 26, ocurre del mismo modo con las medias de apoproteína B100; la media en el grupo de dentistas es de 99,44 mg/dl (DE:

27,79) y en el otro grupo de estudio la media es de 78,09 mg/dl (DE: 17,31), la diferencia entre ambas es altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La media del índice LDL-colesterol/ HDL-colesterol es en el grupo de dentistas de 2,93 y su desviación estandar equivale a 0,96, en el otro grupo la media es de 2,16 y su desviación de 0,45. Existe diferencia altamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ) (tabla 27). También existe diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre las medias del índice Apo B100/ Apo A1, en el grupo de dentistas equivale a 0,49 (DE: 0,12) y en el otro grupo su valor medio es 0,44 (DE: 0,11) (tabla 28).

La media de los niveles de triglicéridos en el grupo de dentistas es de 160,35 mg/dl y su desviación estandar equivale a 133,59. En el otro grupo la media es de 105,37 mg/dl y su desviación estandar equivale a 57,11. La diferencia entre estos valores medios es significativa estadísticamente  $p < 0,001$  (tabla 29).

Por último se ha encontrado diferencia significativa entre los valores medios de las enzimas hepáticas GPT y GGT: la media de GPT en dentistas es de 32,64 U/l y su desviación estandar es de 21,19, en el otro grupo de estudio la media es de 26,61 U/l y su desviación estandar es de 9,21 ( $p < 0,05$ ) (tabla 30). Los valores medios de GGT en los grupos dentistas y médicos no dentistas son respectivamente 31,54 U/l (DE: 19,36) y 23,59 U/l (DE: 9,98), la

diferencia entre ellas como se aprecia en la tabla 31 es altamente significativa con un valor de  $p < 0,001$ .



### III. RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIANTE

En la tabla 32 podemos ver como el nivel de colesterol medio es superior en dentistas respecto a controles en 28,26 mg/dl, según lo obtenido en el modelo multivariante, tras ajustar por las variables edad, GGT, Insulina y triglicéridos; que son las variables que se asocian estadísticamente al nivel de colesterol. Este modelo tiene un coeficiente de determinación ajustado de 0,41, es decir las variables utilizadas en el modelo explican el 41 % de la variabilidad de las cifras del colesterol total.

En el modelo construido para la variable dependiente LDL-colesterol (tabla 33), se observa como la diferencia entre las cifras de LDL-colesterol es 28,55 mg/dl superior en dentistas, eliminando el efecto confusor de las variables: edad y ácido úrico que son las otras dos variables linealmente asociadas a la que estamos estudiando. Este modelo explica un 32% de la variabilidad de las cifras de LDL-colesterol.

En el modelo de regresión múltiple de la variable dependiente HDL-colesterol (tabla 34), se encuentra que los dentistas poseen cifras 4,56 mg/dl por encima de los no dentistas, la única variable que se incluye en el modelo por estar estadísticamente asociada a las cifras de HDL-colesterol es la variable triglicéridos. El coeficiente de determinación ajustado de este modelo es de 0,14.

La variable dependiente LDL-colesterol/HDL-colesterol se encuentra linealmente asociada a las variables: edad, triglicéridos y ácido úrico. En dentistas este índice es superior al de los individuos no dentistas en 0,42 unidades, el modelo explica la variabilidad del 32% de este índice (tabla 35).

El modelo de regresión creado para la variable apoproteína A1 explica un 24% de su variabilidad (tabla 36). En el grupo de dentistas esta variable es 5,99 mg/dl superior que en el otro grupo incluido en el estudio, ajustando por las variables: edad, ejercicio, insulina y presión arterial sistólica que están linealmente asociadas a la variable apoproteína A1.

El coeficiente de determinación ajustado del modelo de regresión para la variable apoproteína B100 es de 0,37. Los dentistas poseen 16,66 mg/dl más de esta apoproteína que los sujetos no dentistas eliminando el efecto confusor de las variables: edad, GGT y consumo de cigarrillos que muestran una asociación lineal estadísticamente significativa con la variable en estudio (tabla 37).

El índice Apo B100/ Apo A1 es 0,50 unidades superior en dentistas. Se encuentra linealmente asociado a las variables: edad, presión arterial sistólica e índice cintura-cadera. El coeficiente de determinación ajustado del modelo es de 0,24 (tabla 38).

La variable dependiente Lp(a) se encuentra linealmente asociada a las variables: insulina y ácido úrico. En el grupo de dentistas y controles sus valores medios no son diferentes. El coeficiente de determinación ajustado es de 0,15 (tabla 39).

El modelo de regresión múltiple construido para la variable dependiente ácido úrico explica el 29% de la variabilidad de la misma (tabla 40). Los dentistas poseen cifras inferiores a los no dentistas en 0,45 mg/dl ajustando por las variables GGT y triglicéridos que muestran una asociación lineal con las cifras de ácido úrico.

La variable GGT tiene cifras superiores en 5,50 U/l en el grupo dentistas (tabla 41) eliminando el efecto confusor de las variables: edad, GPT y ácido úrico que están estadísticamente asociadas a la variable en estudio. La variabilidad de las cifras de GGT es explicada en un 34% por nuestro modelo de regresión.

IV. TABLAS Y FIGURAS

**TABLA N° 4: ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES**

	DENTISTAS (n <sub>1</sub> = 62) media (DE)	NO DENTISTAS (n <sub>2</sub> = 62) media (DE)	TOTAL (n <sub>3</sub> = 124) media (DE)
EDAD (años)	37,62 (9,80)	37,59 (9,30)	37,61 (9,51)
CIGARROS (n°/día)	8,03 (9,49)	3,41 (7,10)	5,72 (8,66)
P.A.S. (cm Hg)	12,98 (1,28)	12,32 (1,38)	12,65 (1,37)
COLESTEROL (mg/dl)	227,17 (36,11)	189,70 (37,32)	208,44 (41,12)
TRIGLICER (mg/dl)	160,3 (133,5)	105,37 (57,11)	132,86 (105,9)
HDL-COL. (mg/dl)	56,09 (13,19)	54,01 (10,07)	55,05 (11,73)
LDL-COL. (mg/dl)	143,93 (31,98)	114,93 (24,31)	129,43 (31,82)
APO A1 (mg/dl)	201,87 (25,47)	180,68 (44,55)	191,28 (37,67)
APO B100 (mg/dl)	99,44 (27,79)	78,09 (17,31)	88,76 (25,43)
LP(a) * (mg/l)	284,71 (332,9)	370,02 (305,1)	315,82 (323,9)

**TABLA N° 4: ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES  
(Continuación)**

	DENTISTAS (n <sub>1</sub> = 62) media (DE)	NO DENTISTAS (n <sub>2</sub> = 62) media (DE)	TOTAL (n <sub>3</sub> = 124) media (DE)
INSULINA ( $\mu$ u/ml)	11,25 (5,19)	11,50 (5,37)	11,37 (5,36)
EJERCICIO (n°/mes)	1,41 (2,59)	15,06 (13,43)	8,24 (11,82)
PESO (Kg)	76,25 (12,79)	74,11 (8,34)	75,18 (10,81)
TALLA (cm)	172,85 (7,24)	171,93 (7,08)	172,39 (7,15)
PROFESION (años)	10,04 (9,17)	10,33 (8,52)	10,19 (8,82)
FREC.CARD (puls/min)	72,72 (7,59)	66,75 (8,16)	69,74 (8,40)
AC.URICO (mg/dl)	6,26 (1,57)	6,19 (1,22)	6,22 (1,40)
GOT (U/l)	23,77 (7,07)	22,30 (4,71)	23,04 (6,03)
GPT (U/l)	32,64 (21,19)	26,61 (9,21)	29,62 (16,55)
GGT (U/l)	31,54 (19,36)	23,59 (9,98)	27,57 (15,85)

**TABLA N° 4: ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES  
(Continuación)**

	DENTISTAS (n <sub>1</sub> = 62) media (DE)	NO DENTISTAS (n <sub>2</sub> = 62) media (DE)	TOTAL (n <sub>3</sub> = 124) media (DE)
F.ALCAL**	160,78 (33,43)	153,59 (46,66)	157,04 (40,85)
(U/l)			
AMILASA***	130,27 (47,61)	126,53 (29,19)	128,22 (38,46)
(U/l)			
B.M.I.	25,4 (43,32)	25,08 (2,84)	25,26 (3,08)
(Kg/m <sup>2</sup> )			
W.H.R.	0,93 (0,06)	0,90 (0,06)	0,91 (0,06)
LDL/HDL	2,73 (0,96)	2,16 (0,45)	2,44 (0,80)
B100/A1	0,49 (0,12)	0,44 (0,11)	0,47 (0,12)
GOT/GPT	0,86 (0,32)	0,91 (0,30)	0,89 (0,31)

\* 39 valores missing:  
n<sub>1</sub>= 54; n<sub>2</sub>= 31; n<sub>3</sub>= 85.

\*\* 5 valores missing:  
n<sub>1</sub>= 57; n<sub>2</sub>= 62; n<sub>3</sub>=119.

\*\*\* 11 valores missing:  
n<sub>1</sub>= 51; n<sub>2</sub>= 62; n<sub>3</sub>= 113.

**TABLA N° 5: COMPARACION DE MEDIAS DE EDAD (años)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	37,62	(9,80)
MEDIA (DE) no dentistas:	37,59	(9,30)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,03	(1,71)
T=	0,018	
g.l.=	122	
p=	0,492	

---

**TABLA N° 6: COMPARACION DE MEDIAS DE AÑOS DE PROFESION**

---

MEDIA (DE) dentistas:	10,04	(9,17)
MEDIA (DE) no dentistas:	10,33	(8,52)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	-0,29	(1,59)
T=	-0,182	
g.l.=	122	
p=	0,427	

---

**TABLA N° 7: COMPARACION DE MEDIAS DE PESO (Kg)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	76,25	(12,79)
MEDIA (DE) no dentistas:	74,11	(8,34)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	2,14	(1,94)
T=	1,105	
g.l.=	122	
p=	0,135	

---

**TABLA N° 8: COMPARACION DE MEDIAS DE TALLA (m)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	172,85	(7,24)
MEDIA (DE) no dentistas:	171,93	(7,08)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,91	(1,28)
T=	0,714	
g.l.=	122	
p=	0,238	

---

**TABLA N° 9: COMPARACION DE MEDIAS DE INDICE CORPORAL (kg/m<sup>2</sup>)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	25,44	(3,32)
MEDIA (DE) no dentistas:	25,08	(2,84)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,35	(0,55)
T= 0,261	g.l.= 122	p= 0,261

---

**TABLA N° 10: COMPARACION DE MEDIAS DE INDICE CINTURA-CADERA (W.H.R.)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	0,93	(0,05)
MEDIA (DE) no dentistas:	0,90	(0,06)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,03	(0,01)
T= 2,717	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 11: COMPARACION DE MEDIAS DE CONSUMO DE CIGARRILLOS (número cigarrillos/día)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	8,03	(9,49)
MEDIA (DE) no dentistas:	3,41	(7,10)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	4,61	(1,50)
T= 3,064	g.l.= 122	p<0,001

---

**TABLA N° 12: COMPARACION DE MEDIAS DE PRACTICA DE EJERCICIO (n° veces/mes)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	1,41	(2,59)
MEDIA (DE) no dentistas:	15,06	(13,43)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	-13,64	(1,73)
T=-7,854	g.l.= 122	p< 0,001

---



**TABLA N° 13: COMPARACION DE MEDIAS DE PRESION ARTERIAL SISTOLICA (cm Hg)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	12,98	(1,28)
MEDIA (DE) no dentistas:	12,32	(1,38)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,66	(0,23)
T= 2,75	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 14: COMPARACION DE MEDIAS DE FRECUENCIA CARDIACA (puls/min)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	72,72	(7,59)
MEDIA (DE) no dentistas:	66,75	(8,16)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	5,96	(1,41)
T= 4,216	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 15: COMPARACION DE MEDIAS DE FOSFATASA ALCALINA (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	160,78	(33,43)
MEDIA (DE) no dentistas:	153,59	(46,66)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	3,74	(7,29)
T= 0,51	g.l.= 117	p= 0,169

---

**TABLA N° 16: COMPARACION DE MEDIAS DE AMILASA PANCREATICA (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	130,27	(47,61)
MEDIA (DE) no dentistas:	126,53	(29,19)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	3,74	(7,29)
T= 0,51	g.l.= 111	p= 0,304

---

**TABLA N° 17: COMPARACION DE MEDIAS DE GOT (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	23,77	(7,07)
MEDIA (DE) no dentistas:	22,30	(4,71)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	1,46	(1,08)
T= 1,358	g.l.= 122	p= 0,08

---

**TABLA N° 18: COMPARACION DE MEDIAS DE GOT/GPT (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	0,86	(0,32)
MEDIA (DE) no dentistas:	0,91	(0,30)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	-0,05	(0,05)
T= -0,97	g.l.= 122	p= 0,164

---

**TABLA N° 19: COMPARACION DE MEDIAS DE ACIDO URICO (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	6,26	(1,57)
MEDIA (DE) no dentistas:	6,19	(1,22)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	1,46	(1,08)
T= 1,358	g.l.= 122	p= 0,08

---

**TABLA N° 20: COMPARACION DE MEDIAS DE INSULINA ( $\mu$ U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	11,25	(5,19)
MEDIA (DE) no dentistas:	11,50	(5,37)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	-0,25	(0,94)
T= -0,273	g.l.= 122	p= 0,392

---

**TABLA N° 21: COMPARACION DE MEDIAS DE HDL-COLESTEROL (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	56,09	(13,19)
MEDIA (DE) no dentistas:	54,01	(10,07)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	2,08	(2,10)
T= 0,986	g.l.= 122	p= 0,162

---

**TABLA N° 22: COMPARACION DE MEDIAS DE LIPOPROTEINA (a) (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	284,71	(332,98)
MEDIA (DE) no dentistas:	370,02	(305,17)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	-85,31	(72,83)
T= -1,171	g.l.= 83	p= 0,122

---

**TABLA N° 23: COMPARACION DE MEDIAS DE COLESTEROL TOTAL (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	227,17	(36,11)
MEDIA (DE) no dentistas:	189	(37,32)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	37,46	(6,59)
T= 5,68	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 24: COMPARACION DE MEDIAS DE LDL-COLESTEROL (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	143,93	(31,98)
MEDIA (DE) no dentistas:	114,93	(24,31)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	29,00	(5,10)
T= 5,683	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 25: COMPARACION DE MEDIAS DE APOPROTEINA A1 (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	201,87	(25,47)
MEDIA (DE) no dentistas:	180,68	(44,55)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	6,51	(6,51)
T= 3,252	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 26: COMPARACION DE MEDIAS DE APOPROTEINA B100 (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	99,44	(27,79)
MEDIA (DE) no dentistas:	78,09	(17,31)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	21,35	(4,15)
T= 5,135	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 27: COMPARACION DE MEDIAS DEL INDICE LDL/HDL**

---

MEDIA (DE) dentistas:	2,93	(0,96)
MEDIA (DE) no dentistas:	2,16	(0,45)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,57	(0,13)
T= 4,225	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 28: COMPARACION DE MEDIAS DEL INDICE APO A1/ APO B100**

---

MEDIA (DE) dentistas:	0,49	(0,12)
MEDIA (DE) no dentistas:	0,44	(0,11)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	0,04	(0,02)
T= 2,009	g.l.=122	p<0,001

---

**TABLA N° 29: COMPARACION DE MEDIAS DE TRIGLICERIDOS (mg/dl)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	160,35	(133,59)
MEDIA (DE) no dentistas:	105,37	(57,11)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	54,98	(18,45)
T= 2,979	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 30: COMPARACION DE MEDIAS DE GPT (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	32,64	(21,19)
MEDIA (DE) no dentistas:	26,61	(9,21)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	6,03	(2,93)
T= 2,05	g.l.= 122	p< 0,05

---

**TABLA N° 31: COMPARACION DE MEDIAS DE GGT (U/l)**

---

MEDIA (DE) dentistas:	31,54	(19,36)
MEDIA (DE) no dentistas:	23,59	(9,98)
DIFERENCIA DE LAS MEDIAS (EE):	7,95	(2,76)
T= 2,87	g.l.= 122	p< 0,001

---

**TABLA N° 32: MODELO DE REGRESION LINEAL MULTIPLE.  
 VARIABLE DEPENDIENTE: NIVEL DE COLESTEROL (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	28,26	6,02	4,68	0,000
EDAD	1,26	0,30	4,11	0,000
GGT	0,61	0,19	3,16	0,002
INSULINA	-2,00	0,57	3,50	0,000
TRIGLICERIDOS	0,06	0,03	2,24	0,000
Constante	143,52			

R múltiple= 0,660                      R<sup>2</sup>= 0,435                      R<sup>2</sup>a= 0,411

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	Suma cuadrados	varianza
REGRESION	5	90662,748	18132,549
RESIDUAL	118	117397,856	994,897

F= 18,225                      p< 0,001

---

**TABLA N° 33: MODELO DE REGRESION LINEAL MULTIPLE.  
VARIABLE DEPENDIENTE: LDL-COLESTEROL (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	28,55	4,70	6,07	0,000
EDAD	0,80	0,24	3,25	0,001
AC.URICO	5,81	1,68	3,25	0,000
Constante	48,52			

R múltiple= 0,582                      R<sup>2</sup>= 0,339                      R<sup>2</sup>a= 0,323

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	3	42328,575	14109,525
RESIDUAL	120	82215,908	685,132

F= 20,593                      p< 0,001

---

**TABLA N° 34: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: HDL-COLESTROL (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	4,56	2,02	2,25	0,026
EDAD	0,19	0,10	1,82	0,070
TRIGLICERIDOS	-0,04	0,00	4,61	0,000
Constante	51,55			

R múltiple= 0,402	R <sup>2</sup> = 0,162	R <sup>2</sup> a= 0,141
-------------------	------------------------	-------------------------

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	3	2749,563	916,521
RESIDUAL	120	14197,041	118,308

F= 7,746	p< 0,001
----------	----------

---



**TABLA N° 35: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: LDL-COLESTEROL/HDL-COLESTEROL (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	0,42	0,12	3,42	0,000
EDAD	0,007	0,006	1,10	0,270
TRIGLICERIDOS	0,002	0,000	3,77	0,000
AC.URICO	0,11	0,48	2,29	0,002
Constante	0,94			

R múltiple= 0,591	R <sup>2</sup> = 0,349	R <sup>2</sup> a= 0,327
-------------------	------------------------	-------------------------

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	4	27,708	6,927
RESIDUAL	119	51,510	0,432

F= 16,003	p< 0,001
-----------	----------

---

**TABLA N° 36: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: APOPROTEINA A1 (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	5,99	7,28	0,82	0,412
EDAD	0,05	0,31	0,17	0,858
EJERCICIO	-0,60	0,32	1,89	0,060
INSULINA	-2,78	0,60	0,39	0,000
PAS	9,34	2,49	3,73	0,000
Constante	104,63			

R múltiple= 0,527

R<sup>2</sup>= 0,278

R<sup>2</sup>a= 0,248

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	5	48662,294	9732,458
RESIDUAL	118	125909,132	1067,026

F= 9,121

p< 0,001

---

**TABLA N° 37: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: APOPROTEINA B100 (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	16,66	3,84	4,33	0,000
EDAD	1,10	0,20	5,38	0,000
GGT	0,27	0,12	2,28	0,024
CIGARROS	0,52	0,23	2,26	0,025
Constante	28,25			

R múltiple= 0,625                      R<sup>2</sup>= 0,391                      R<sup>2</sup>a= 0,371

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	4	31164,042	7791,010
RESIDUAL	119	48383,170	406,581

F= 19,162                      p< 0,001

---

**TABLA N° 38: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: APO B100/APO A1 (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	0,50	0,20	2,48	0,014
EDAD	0,005	0,001	5,35	0,000
P.A.S.	-0,02	0,007	3,83	0,000
W.H.R.	0,40	0,15	2,62	0,009
Constante	0,23			

R múltiple= 0,520     $R^2$ = 0,270     $R^2_a$ = 0,245

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	4	0,514	0,128
RESIDUAL	119	1,389	0,011

F= 11,028     $p < 0,001$

---

**TABLA N° 39: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: LIPOPROTEINA (a) (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	-53,20	72,55	0,73	0,465
EDAD	3,84	3,26	1,17	0,243
AC.URICO	57,17	5,89	2,65	0,009
INSULINA	-20,22	5,89	3,43	0,001
WHR	-843,19	549,96	1,53	0,129
Constante	849,75			

---

R múltiple= 0,451                      R<sup>2</sup>= 0,203                      R<sup>2</sup>a= 0,153

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	5	1793640,853	358728,170
RESIDUAL	79	7020210,409	88863,422

F= 4,036                      p< 0,05

---

**TABLA N° 40: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: ACIDO URICO (mg/dl)**

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	-0,45	0,22	2,03	0,043
EDAD	-0,01	0,01	1,02	0,307
GGT	0,02	0,007	3,81	0,002
TRIGLICERIDOS	0,005	0,001	5,13	0,000
Constante	5,38			

R múltiple= 0,560                      R<sup>2</sup>= 0,313                      R<sup>2</sup>a= 0,290

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	4	76,195	19,048
RESIDUAL	119	166,671	1,400

F= 13,600                      p< 0,001

**TABLA N° 41: MODELO DE REGRESION MULTIPLE. VARIABLE  
DEPENDIENTE: GGT (n=124)**

---

VARIABLE	COEF. ( $\beta$ )	E.E.	T	SIG.T
GRUPO	5,50	2,35	2,34	0,020
EDAD	0,22	0,12	1,81	0,072
GPT	0,36	0,07	4,97	0,000
AC.URICO	3,48	0,84	4,12	0,000
Constante	-15,91			

R múltiple= 0,601                      R<sup>2</sup>= 0,362                      R<sup>2</sup>a= 0,340

---

Análisis de la varianza:

	g.l.	suma de cuadrados	varianza
REGRESION	4	11197,408	2799,352
RESIDUAL	119	19718,938	165,705

F= 16,893                      p< 0,001

---

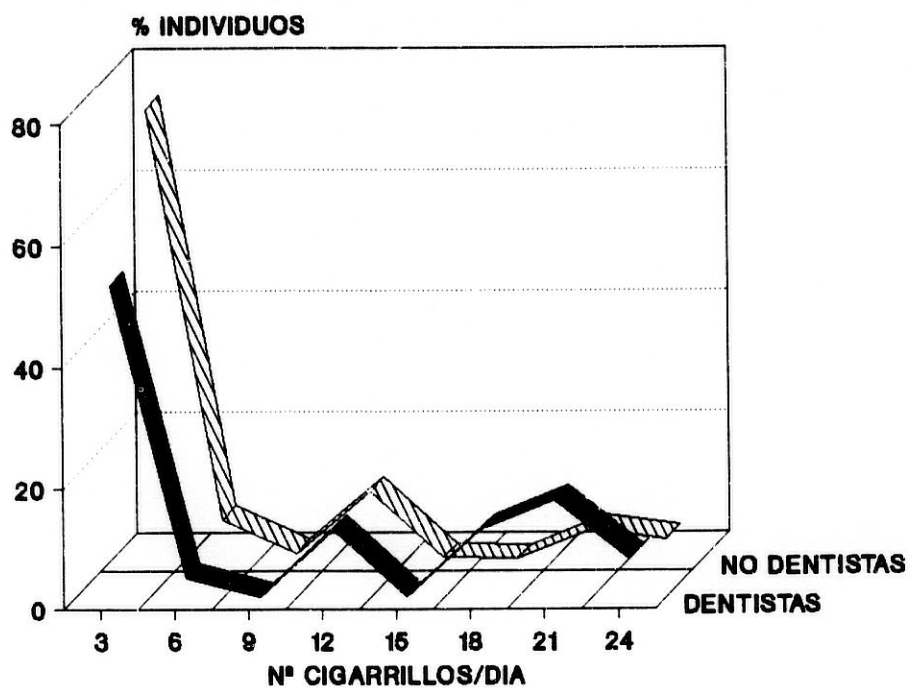


Figura nº 1 Distribución del nº de cigarrillos que fuma al día en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).



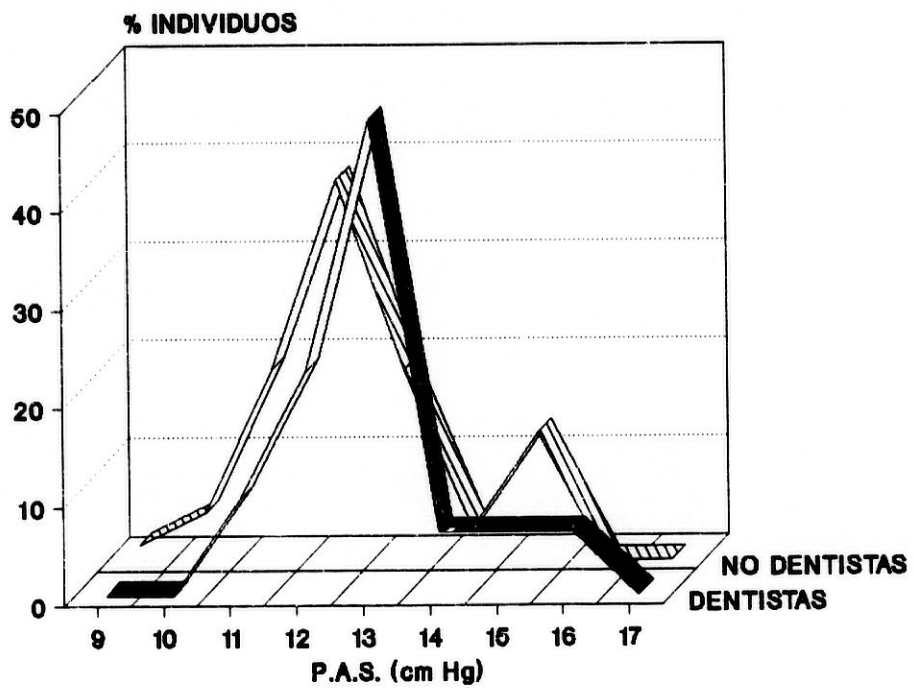


Figura n° 2: Distribución de presión arterial sistólica en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

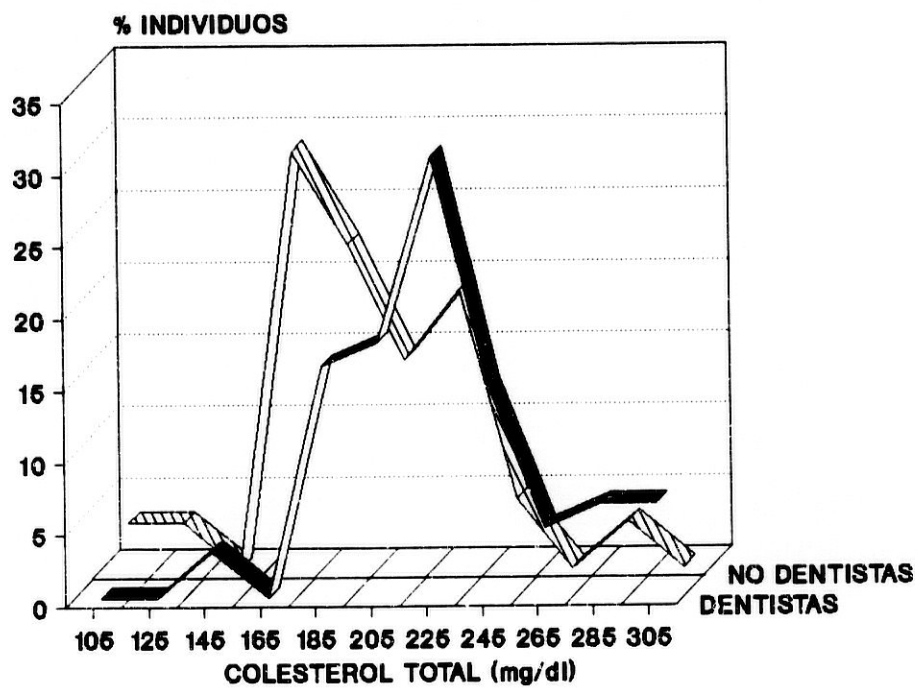


Figura nº 3: Distribución de colesterol total en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

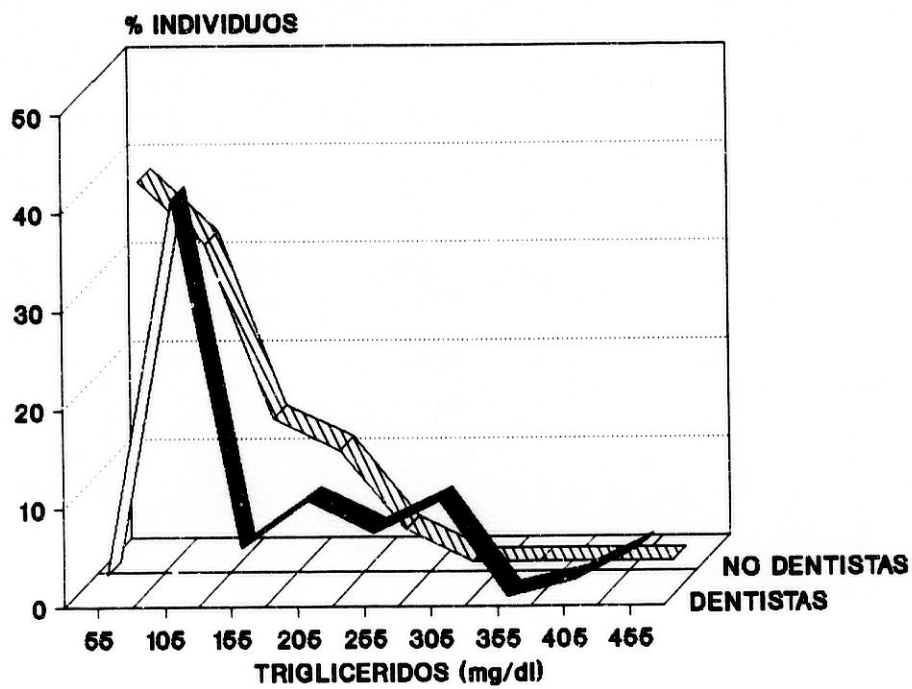


Figura n° 4: Distribución de niveles de triglicéridos en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

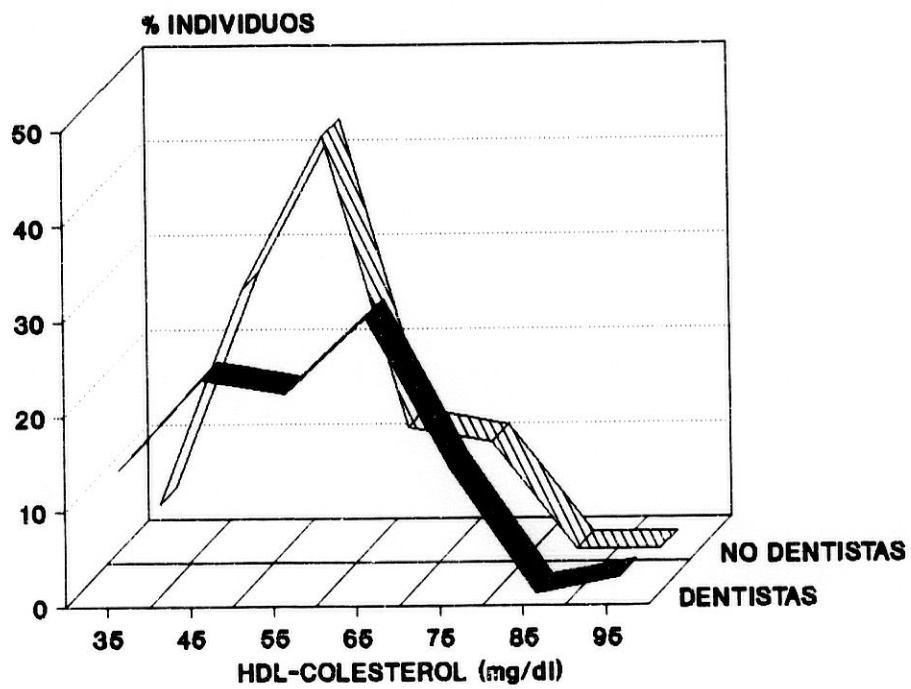


Figura nº 5: Distribución de niveles de HDL-colesterol en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

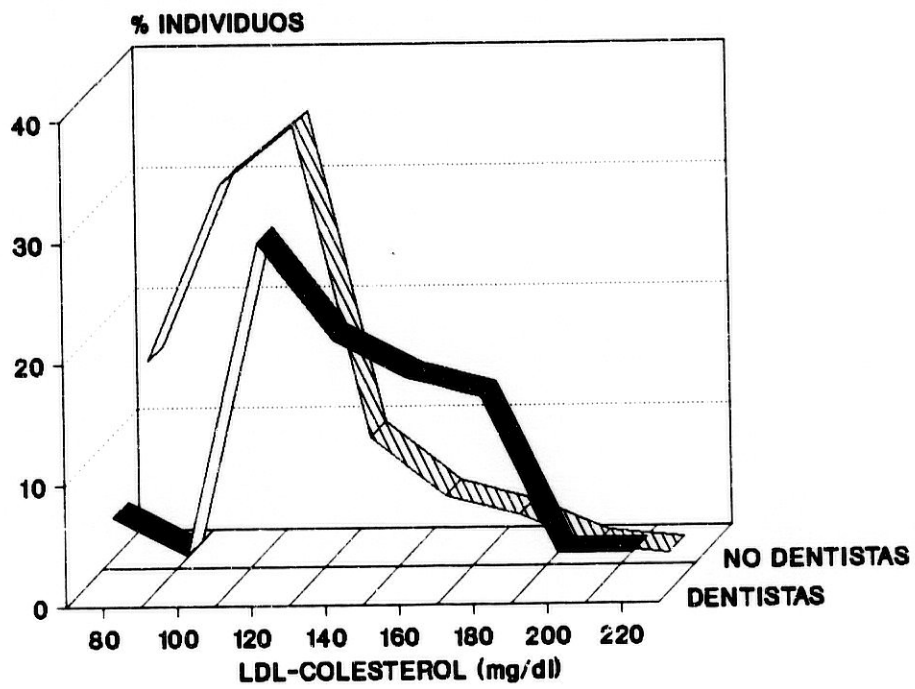


Figura nº 6: Distribución de niveles LDL-colesterol en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

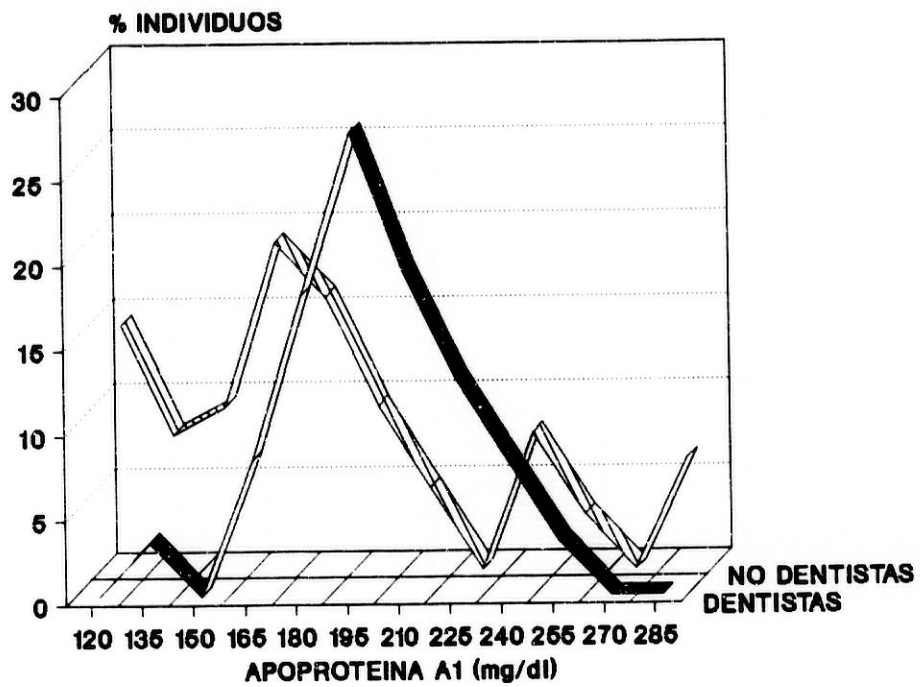


Figura nº 7: Distribución de apoproteína A1 en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

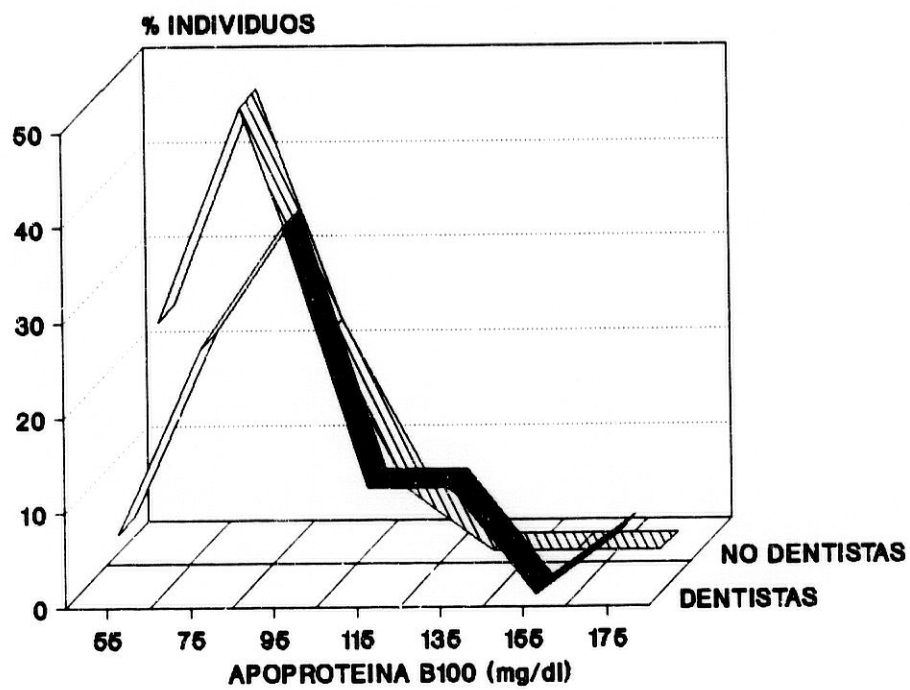


Figura n° 8: Distribución de Apoproteína B100 en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

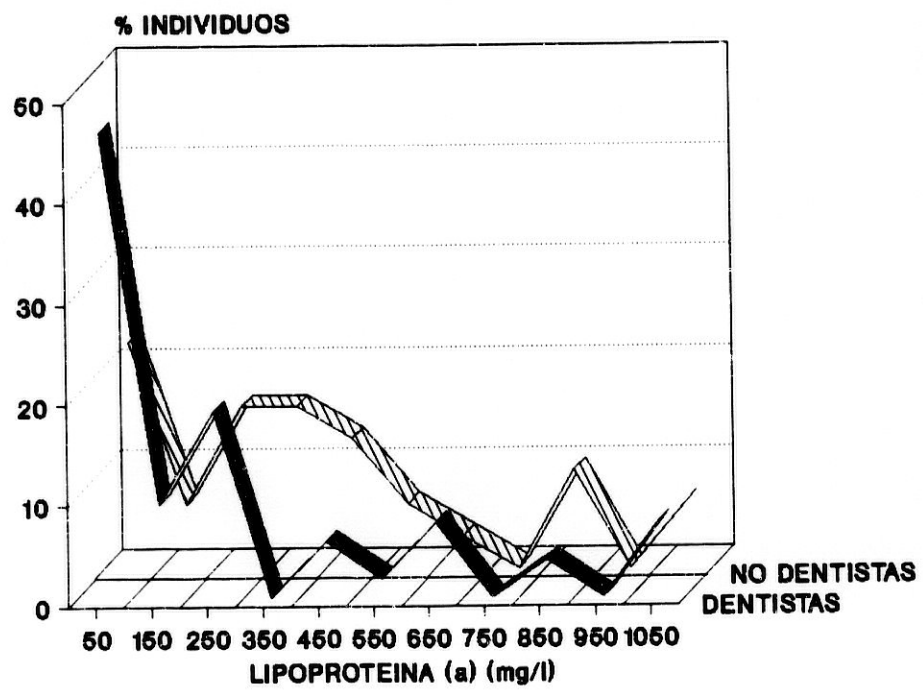


Figura nº 9: Distribución de Lipoproteína (a) en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 54$ ;  $n_2 = 31$ ).



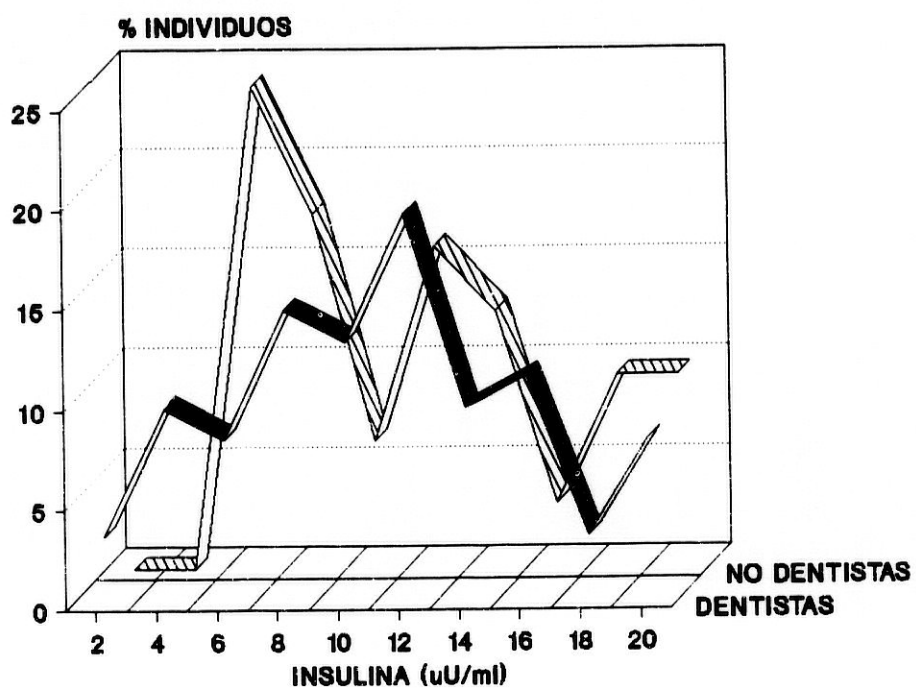


Figura nº 10: Distribución de insulina en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

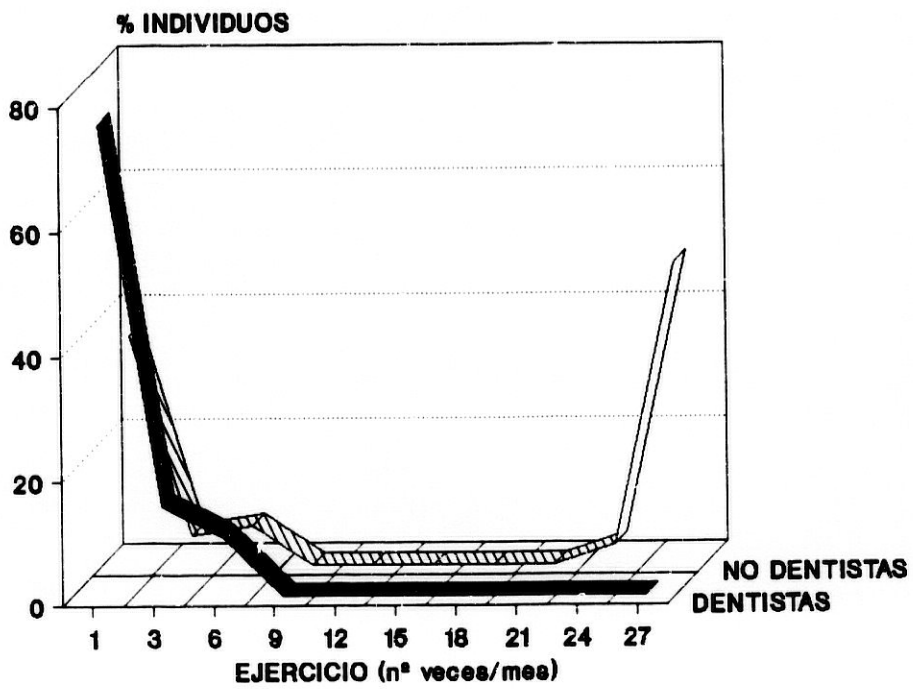


Figura nº 11: Distribución de la variable práctica de ejercicio en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

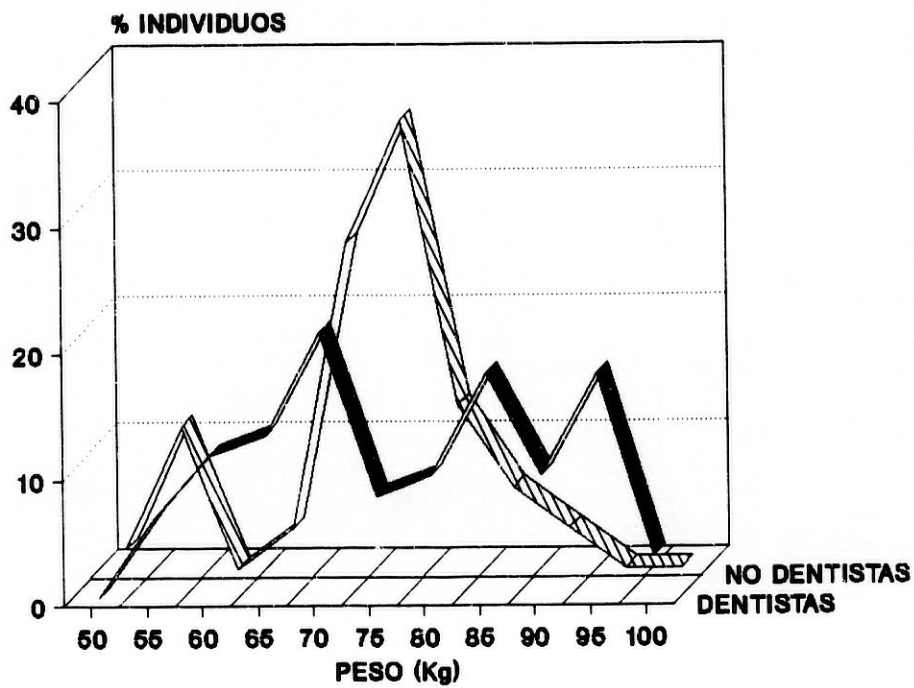


Figura nº 12: Distribución de la variable peso en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

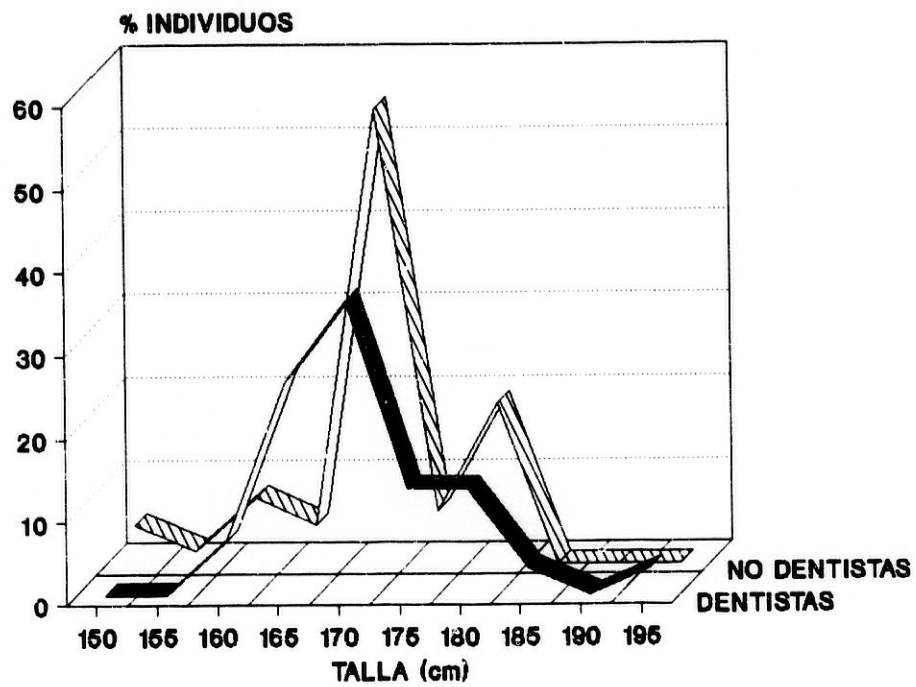


Figura n° 13: Distribución de la variable talla en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

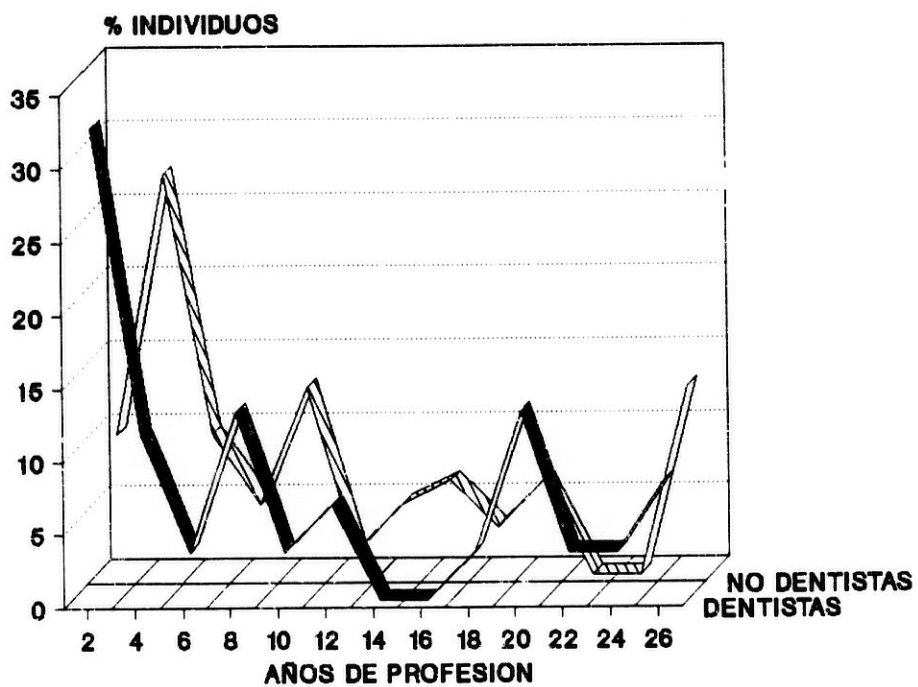


Figura nº 14: Distribución de los años de profesión en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

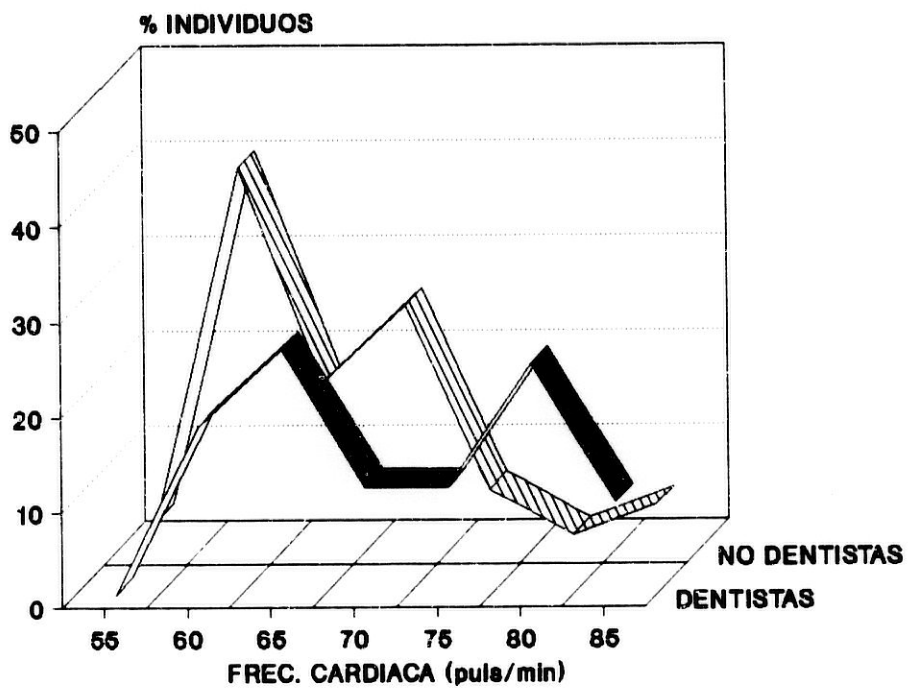


Figura n<sup>o</sup> 15: Distribución de frecuencia cardíaca en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

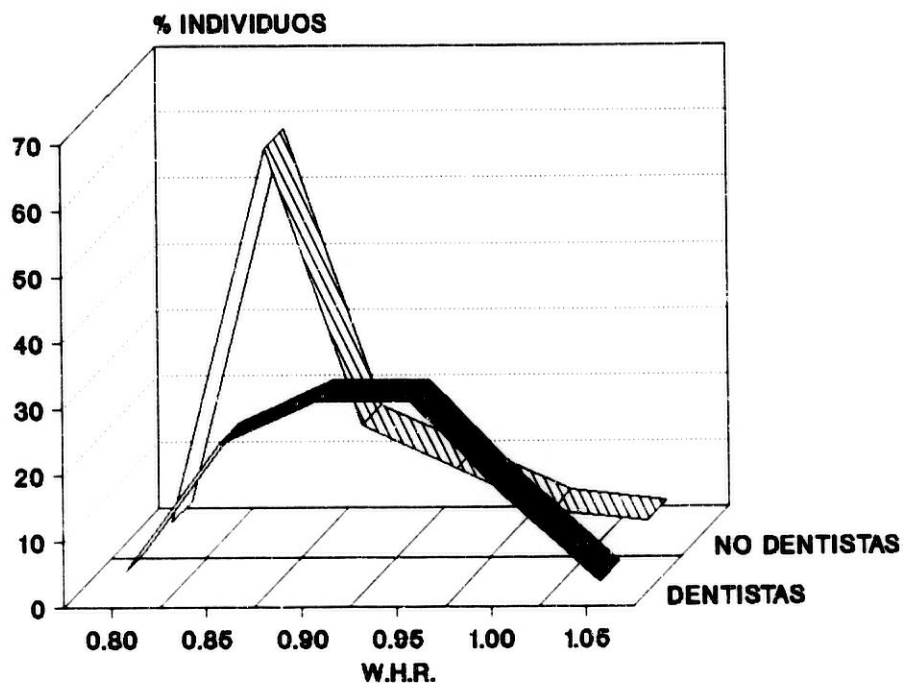


Figura nº 16: Distribución del índice cintura-cadera (W.H.R.) en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

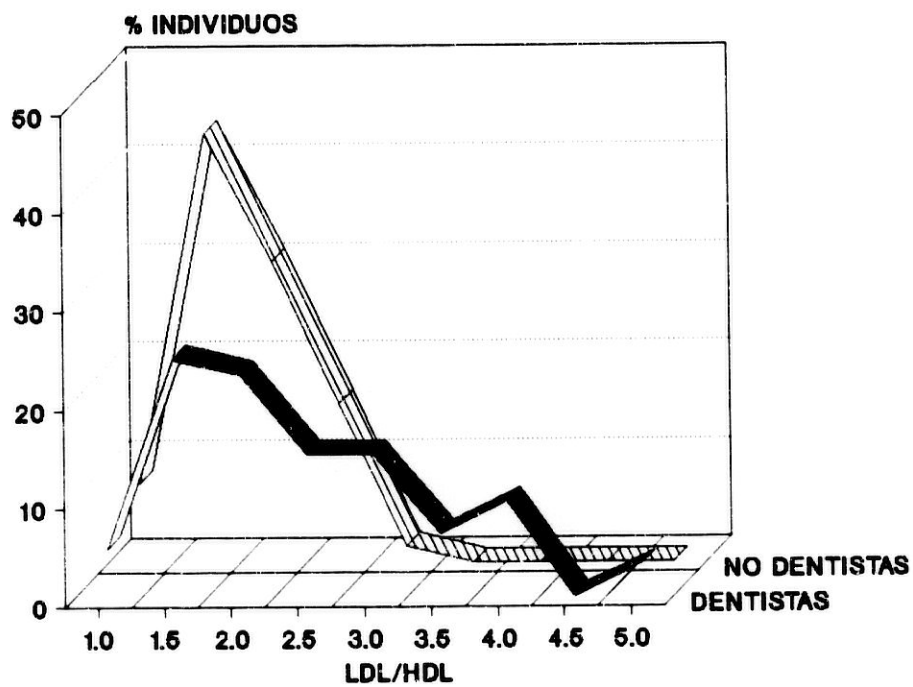


Figura nº 17: Distribución del índice LDL-colesterol /HDL-colesterol en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).



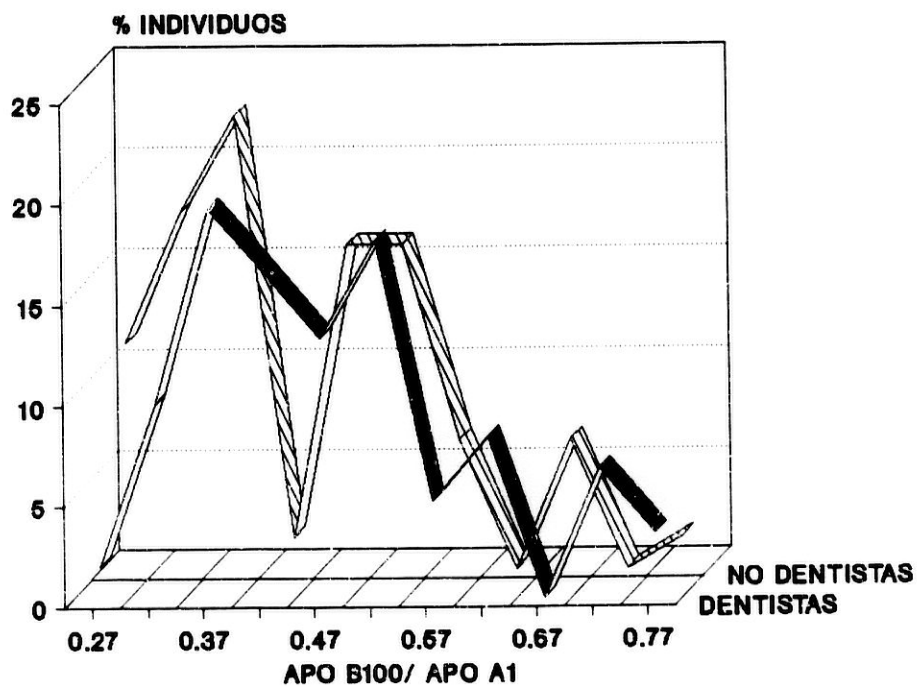


Figura nº 18: Distribución del índice Apoproteína B100/ Apoproteína A1 en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

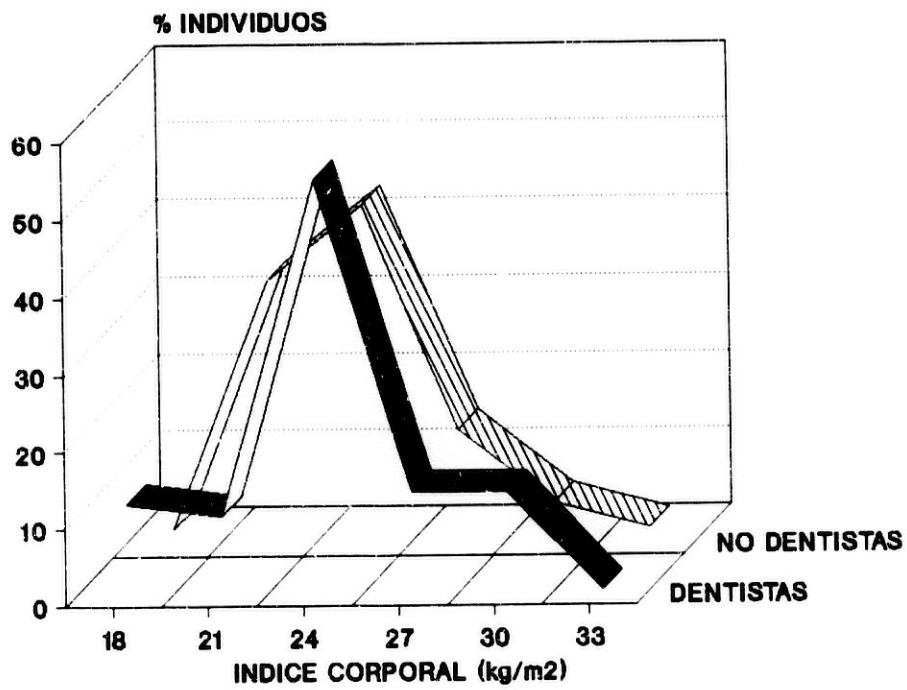


Figura n° 19: Distribución del índice corporal (B.M.I.) en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

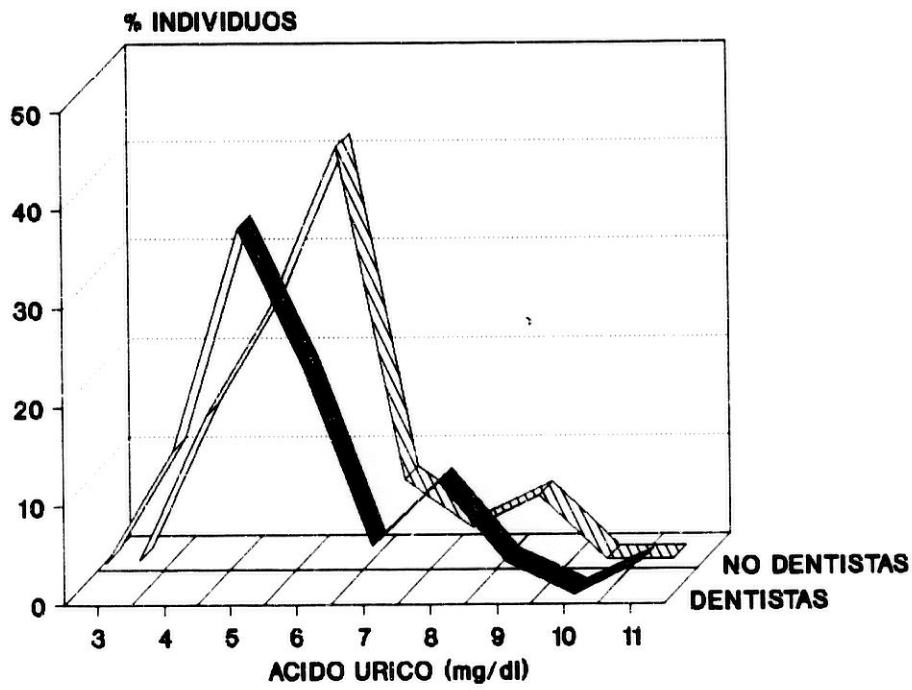


Figura n° 20: Distribución de niveles de ácido úrico en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

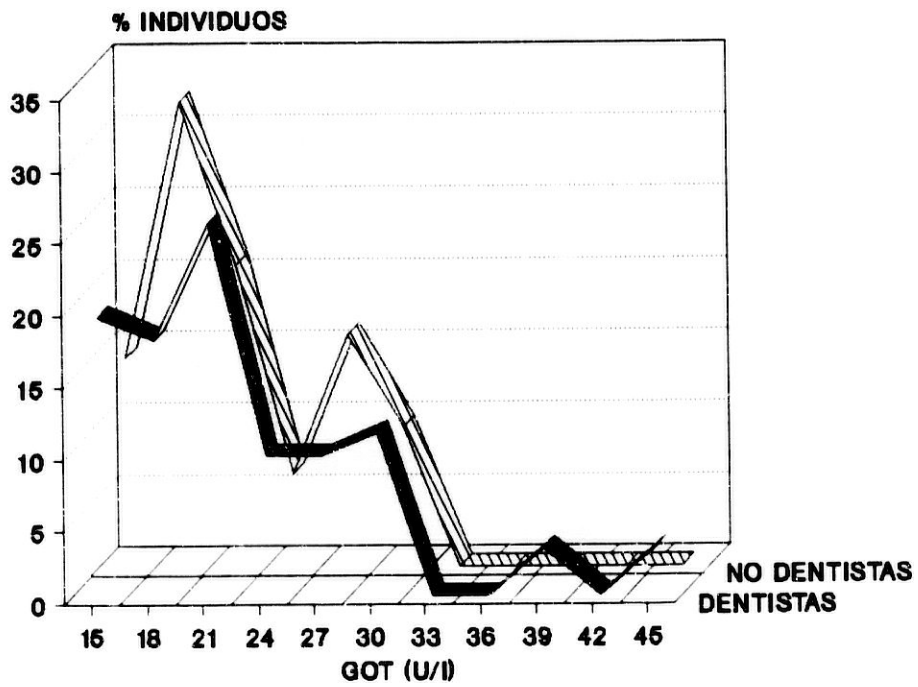


Figura nº 21: Distribución de niveles de G.O.T. en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

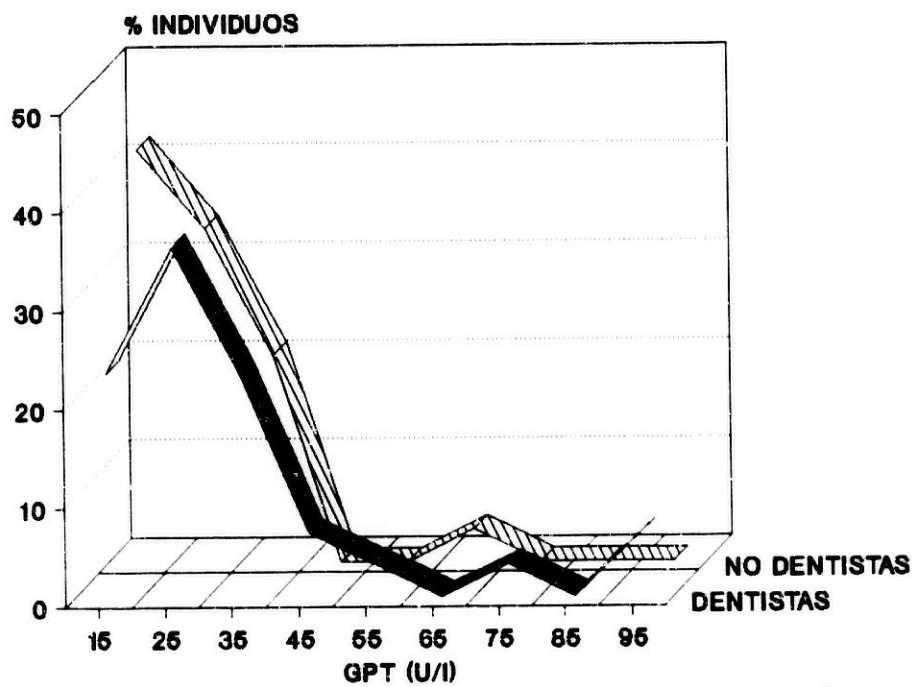


Figura nº 22: Distribución de niveles de G.P.T. en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

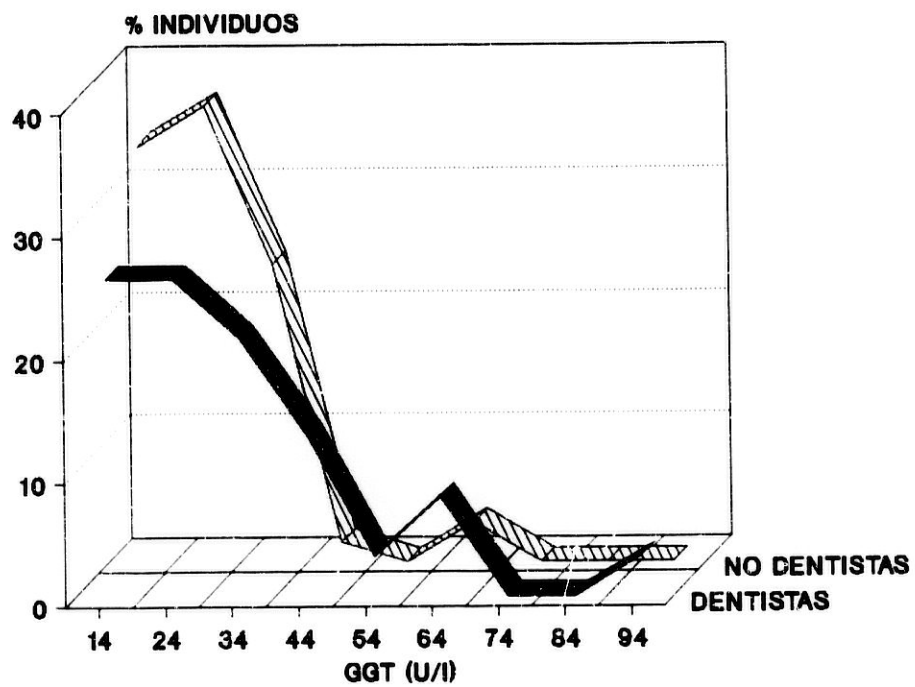


Figura nº 23: Distribución de niveles de G.G.T. en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

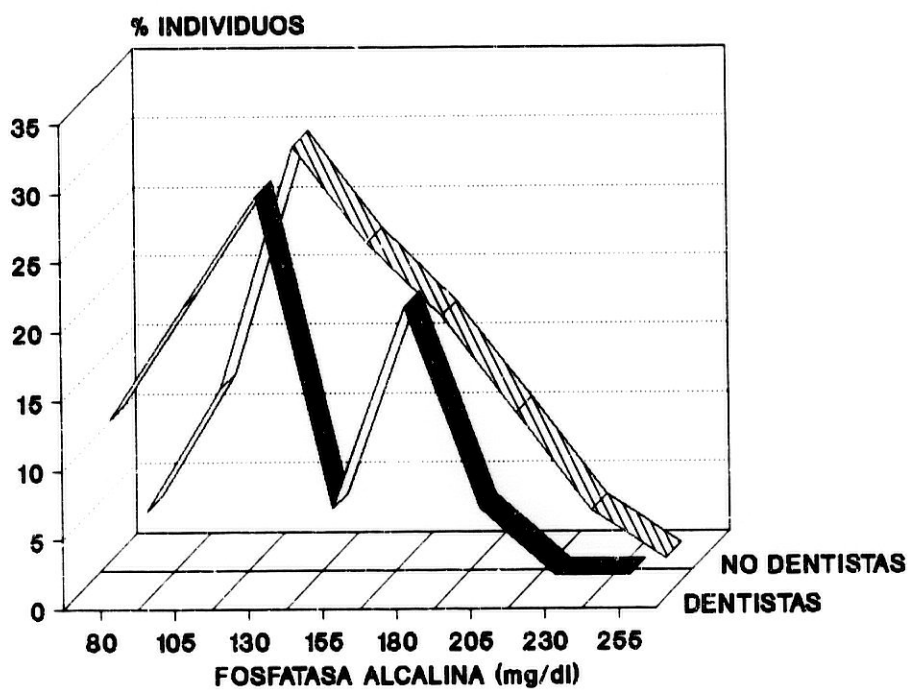


Figura nº 24: Distribución de frecuencia de fosfatasa alcalina en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 57$ ;  $n_2 = 62$ ).

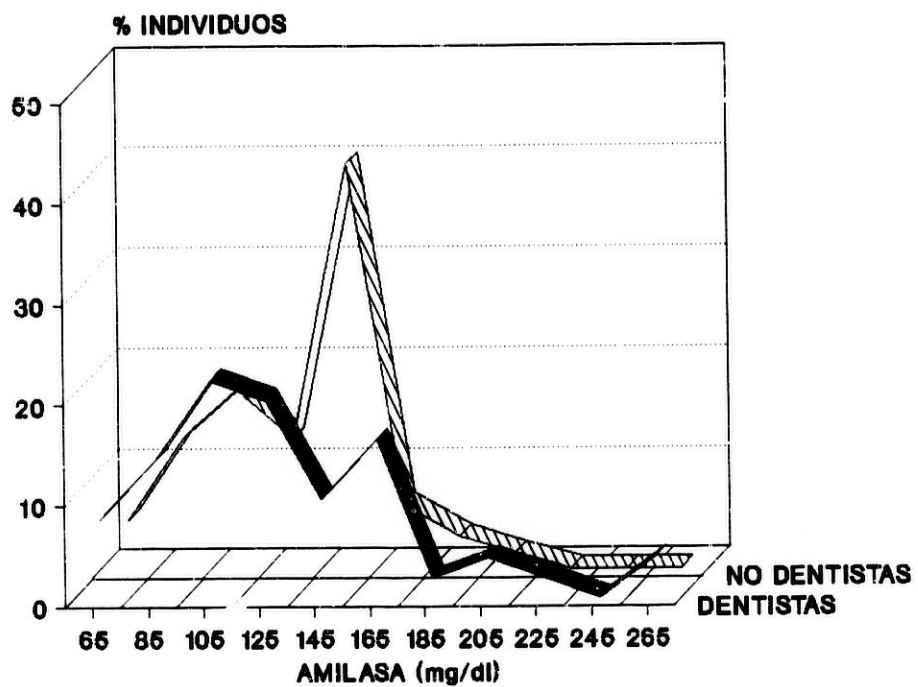


Figura nº 25: Distribución de niveles de amilasa pancreática en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 51$ ;  $n_2 = 62$ ).



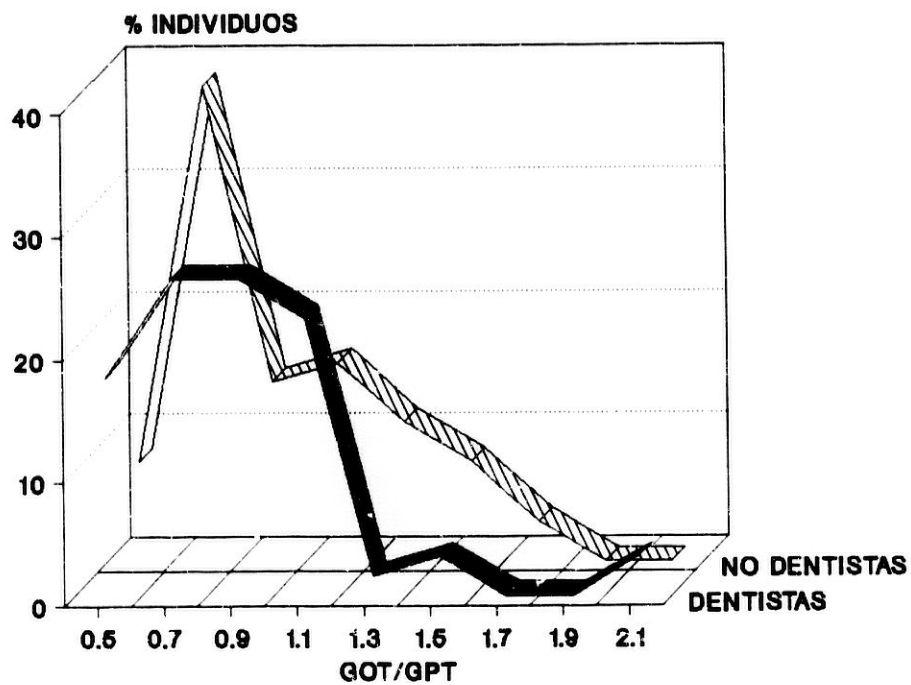


Figura nº 26: Distribución del índice G.O.T./ G.P.T. en ambos grupos de estudio: dentistas y no dentistas ( $n_1 = 62$ ;  $n_2 = 62$ ).

## **DISCUSSION**



## **DISCUSSION**

## DISCUSION

El 90% de las enfermedades cardiovasculares son consecuencia de la aterosclerosis. Es hoy indudable que la aterosclerosis se asocia a altos niveles de lipoproteínas en sangre, es por esto que la valoración de la lipoproteinemia es uno de nuestros principales instrumentos para la detección precoz y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Existen numerosos tests bioquímicos que determinan cuantitativa y cualitativamente los diferentes componentes de las partículas lipoproteicas que transportan el colesterol en sangre.

Para la determinación de estas fracciones lipídicas se dispone de numerosas técnicas. Los dos métodos que se usan de modo más frecuente son:

- Métodos colorimétricos: basados en la reacción del colesterol con determinadas sustancias y formación de polímeros de hidrocarburo no saturados de intenso color verde-azulado. Tienen el inconveniente de que el colesterol libre y esterificado originan distinta intensidad de color. Otras sustancias como la bilirrubina, hemoglobina, vitaminas A y D y otros esteroides circulantes interfieren con la colorimetría. Son además más laboriosos y requieren el manejo de sustancias cáusticas.

- Métodos enzimáticos: son más simples de realizar y más específicos, tienen el inconveniente de que algunos esteroides plasmáticos pueden reaccionar con el enzima e interferir la determinación.

Valorando las ventajas e inconvenientes de cada método coincidimos con CANO que en 1986 demostró que estos métodos enzimáticos son preferibles para la realización de estas determinaciones.

La determinación de lipoproteínas puede realizarse por los métodos: ultracentrifugación, electroforesis y precipitación. Los dos primeros son complicados y requieren infraestructura específica de alto coste y especial capacitación técnica. Se ha preferido el método de separación por precipitación. Es el más simple y CANO demostró en 1986 que es un método que presenta especificidad y sensibilidad adecuadas.

La determinación de apoproteínas planteó problemas específicos: La existencia de recientes técnicas en las cuales se carece de experiencia y la falta de homogeneidad en los resultados que se obtienen por cada uno de los métodos analíticos existentes.

COOPER *et al.* realizaron un amplio estudio metodológico en 1985 sobre las distintas técnicas. Concluyeron que cada laboratorio debería seguir una técnica y establecer sus propias condiciones de validez y sus valores de referencia normales. Esto es lo que hemos llevado a la práctica eligiendo la técnica de

inmunonefelometría, tras haber sido demostradas su fiabilidad, su validez y establecidos los valores de referencia por CANO en 1989.

Por tanto tras haber valorado y estudiado las técnicas a nuestro alcance elegimos:

- Para la determinación de colesterol total los métodos enzimáticos.
- Para la determinación de las distintas fracciones lipoproteicas la técnica de precipitación.
- Para la determinación de las apoproteinas el método de inmunonefelometría. Excepto para la apoproteína (a) que se utilizó un método basado en radioinmunoensayo.

Todas estas técnicas han sido anteriormente validadas y establecidos sus valores de referencia por CANO en sus trabajos realizados en 1986 y 1989.

Con estas técnicas hemos abordado parte del estudio de los factores de riesgo de infarto de miocardio en el dentista.

Entre los autores que habían afirmado en sus trabajos que en el dentista existe un mayor riesgo de padecer infarto de miocardio destacan: BILLER en 1946, COOPER y CHRISTEN en 1978, STEINBERG en 1977, NIELSEN y POLAKOFF en 1975, RUSSEK en 1962.

Para explicar esta mayor incidencia de infarto en los dentistas, tras descartar la causa genética por razones obvias, sólo dos factores podían justificar esta diferencia:

- El estrés con sus secuelas de hipertensión arterial y alteración de los epitelios vasculares.

- Alteraciones lipídicas en sangre como consecuencia de los hábitos del odontólogo actual.

Si analizamos los resultados que hemos obtenido, en relación a los datos encontrados en la bibliografía, vemos que los principales valores que se consideran para la detección precoz de esta patología son los de colesterol total y LDL-colesterol.

Según a las concentraciones que estas sustancias se encuentran en suero se definen tres niveles de riesgo de aterosclerosis (tabla 42) (HOEG, 1990):

**TABLA N° 42: NIVELES DE RIESGO DE ATROSCLOEROSIS**

NIVELES	OPTIMOS	LIMITES	ALTO RIESGO
Colesterol (mg/dl)	<200	200-239	>240
LDL-colesterol (mg/dl)	<130	130-159	>160



Como se puede ver por nuestros resultados la media de niveles de colesterol en suero en el grupo de dentistas es de 227,17 mg/dl y su desviación standard de 36,11; este valor se encuentran en el límite de alto riesgo de aterosclerosis. En el grupo de profesionales médicos la media es de 189,70 mg/dl y su desviación standard de 37,32; este valor se halla dentro de los niveles óptimos o deseables de colesterol en suero.

Los valores de LDL-colesterol obtenidos confirman los mayores niveles de riesgo de aterosclerosis de los Odontostomatólogos en relación con el otro grupo en estudio. La media de LDL-colesterol en el grupo de dentistas es de 143,93 mg/dl, siendo su desviación standard 31,98. En el otro grupo de individuos estudiados la media de los niveles de LDL-colesterol es de 114,92 mg/dl y su desviación standard alcanza 24,31.

KRITCHEVSHY et al. en 1981 y HUNNINGHAKE en 1990 demostraron que aquellos individuos que presentan niveles de colesterol elevados pero por debajo de 300 mg/dl, o niveles de LDL-colesterol elevados pero por debajo de 160 mg/dl tienen como causa de su hiperlipoproteinemia desequilibrios dietéticos. En todos estos casos la instauración de un control en su dieta ofrece los mejores resultados terapéuticos. Si se sobrepasan estos valores, se trata de alteraciones de origen genético, otras hiperlipidemias secundarias etc... que requieren tratamiento médico específico.

Siguiendo a estos autores, puede afirmarse que las elevaciones de las fracciones lipídicas de los profesionales estudiados se deben a desequilibrios dietéticos.

La obesidad como vimos en la introducción puede clasificarse en dos tipos:

- Obesidad tipo "pera" o ginecoide que se caracteriza por encontrarse el acúmulo de grasa a nivel de las caderas y piernas, recibe el nombre de ginecoide porque esta distribución grasa es característica del sexo femenino. Aparece fundamentalmente en la pubertad y su causa no es la dieta hipercalórica, fundamentalmente su etiología es genética y endocrina.

- Obesidad tipo "manzana", recibe esta denominación porque el principal acúmulo de grasa se produce a nivel del abdomen y el tronco. Su causa se relaciona frecuentemente con dietas hipercalóricas y sedentarismo. Este tipo de obesidad se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y se detecta mediante el índice cintura-cadera (W.H.R.).

La importancia del índice cintura cadera es que este se ha visto relacionado con una mayor incidencia de infarto de miocardio, y como se expuso anteriormente fue considerado por ANDERSON et al. en 1988 y JHONSTON et al. también en 1988 como un índice de riesgo de infarto de miocardio independiente.

Los resultados que se han obtenido a cerca del índice cintura-cadera (W.H.R.) en la población estudiada concuerdan con los datos de STEINBERG que en 1977 confirmó la existencia de sobrepeso en el profesional odontoestomatólogo. Existe una diferencia altamente significativa entre los W.H.R. de los dentistas y los individuos del otro grupo. También los niveles de triglicéridos indican desequilibrios dietéticos y tendencia a obesidad, y en nuestro estudio de comparación de medias se han evidenciado niveles más altos entre los dentistas.

El índice de masa corporal se obtiene dividiendo el peso del sujeto por su altura al cuadrado (KEYS *et al.*, 1972; SALVAGGIO, PERITI, MIANO, TAVANELLI, MARZORATI, 1991). Este índice no muestra variación significativa entre ambos grupos. Esto es sorprendente y aparenta estar en contradicción con nuestra afirmación anterior en la que demostrábamos un mayor índice de obesidad entre los profesionales odontoestomatólogos; ocurre porque el peso del sujeto se ve influenciado por otras variables como son masa muscular, retención de líquidos, complexión física del sujeto, distribución ginecoide de la grasa etc... Dada la simplicidad de cálculo de este índice y que no se conocía otro mejor, ha sido adecuado para evaluar el sobrepeso en grandes poblaciones donde estas variables se compensan estadísticamente. Creemos que en la actualidad y sobretodo si se trata de poblaciones no demasiado grandes como es el caso de nuestro estudio el índice de masa corporal debe sustituirse por el índice cintura-cadera que no sólo indica el grado de obesidad sino también su tipo, señalando aquellos casos en que la obesidad depende de una mayor ingesta calórica (obesidad tipo manzana).

Son múltiples las razones que pueden explicar porque se produce esta obesidad en el dentista, SOBAL y STUNKARD en 1989 realizaron una revisión bibliográfica sobre trabajos que relacionaban status social y obesidad. Pusieron de manifiesto que al aumentar la posición socioeconómica aumentaban las tasas de obesidad. Es curioso que esta relación se cumplía sólo en el sexo masculino y entre los individuos estudiados de sexo femenino no sólo no se producía este aumento en las tasas de obesidad sino que en ocasiones disminuían.

Similares son los resultados del estudio realizado por TSO et al. en 1984 donde demuestran que conforme aumenta el nivel de vida aumenta el consumo de colesterol elevándose la tendencia a mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

El sedentarismo es otro de los factores de riesgo que debemos tener en cuenta en el estudio de la aterosclerosis, autores como COOPER et al. demostraron en 1976 la gran influencia que la práctica habitual de ejercicio tiene sobre la disminución de algunos factores de riesgo para el infarto de miocardio. Nuestros resultados al respecto confirman los datos recogidos de la bibliografía.

En este estudio hemos obtenido resultados altamente significativos que demuestran el alto índice de sedentarismo existente en el dentista si lo comparamos con el grupo de médicos no dentistas, datos que anteriormente ya habían confirmado otros autores como CAMPBELL en un trabajo realizado en

1971 y CURETON en su trabajo que data de 1961 en el que evalúa la forma física de un grupo de dentistas.

Los desequilibrios dietéticos de un sujeto no pueden ser considerados de modo aislado ya que la dieta de un individuo está muy condicionada por la actividad física que éste realiza diariamente.

Estudios epidemiológicos de cohortes, estudios de casos-control, hallazgos de laboratorio y estudios clínico patológicos han puesto de manifiesto la acción nociva del tabaco como factor de riesgo de infarto de miocardio (KANNEL, 1981; GORDON *et al.*, 1974). La nicotina y el monóxido de carbono producen numerosos efectos vasculotóxicos, aterogénicos, inflamatorios y sobre el sistema hemostático tal y como vimos en la introducción.

Nuestros resultados han puesto de manifiesto la existencia de una mayor proporción de fumadores entre los dentistas que en el otro grupo de individuos, y también un mayor número de cigarrillos consumidos al día. Sin embargo CHRISTEN publicó en 1984 que no existían mayores tasas de fumadores entre los dentistas americanos, esto puede deberse a la mayor y más temprana campaña anti-tabaco realizada en los E.E.U.U. que ha concienciado de un modo más eficaz a su población donde incluso el fumar produce mala imagen ante la sociedad. Nuestros datos confirman proporciones más altas de fumadores que la bibliografía americana.

En cuanto a la evaluación de hábitos queremos destacar que el consumo de alcohol ha sido valorado por medio de un parámetro bioquímico altamente específico (GGT), ya que los cuestionarios han demostrado ser poco eficaces en este tipo de estudios, los individuos en estudio no suelen revelar su ingesta de alcohol (las respuestas de los cuestionarios revelan alrededor del 50% menos de la ingesta real) (NILSSEN, 1991). En el grupo de dentistas la ingesta de alcohol es significativamente mayor, las cifras de GGT son en dentistas 5,50 U/l superiores que en el grupo de médicos no dentistas. Esta variable GGT muestra asociación también con los niveles de ácido úrico que suelen elevarse igualmente con el consumo de alcohol (SMITH, SPARGO, KING, HUNTER, CORRELL, NESTEL, 1992), la GPT muestra también asociación pero mucho más débil, lo que se debe a que esta enzima se eleva en estadios más avanzados de alcoholismo (SCHETTLER, 1984), que no corresponden a nuestro grupo de estudio. El ácido úrico muestra a su vez asociación con los niveles de triglicéridos, esta asociación ha sido encontrada por otros autores en estudios recientes (SCHULTE, ASSMANN, 1993), se debe a que el consumo de alcohol también puede hacer aumentar las cifras de triglicéridos.

Según nuestros resultados, son cinco los factores que de modo más decisivo influyen aumentando el índice de riesgo de aterosclerosis que presenta el profesional odontoestomatólogo: dieta hipercalórica, alto nivel de sedentarismo y excesivo consumo de alcohol que probablemente son causa del sobrepeso del dentista; a estos factores se debe añadir el consumo de tabaco y el estrés producido por el tipo de trabajo que el dentista desempeña y las condiciones en

que lo realiza. Todos estos factores pueden además explicar la existencia de cifras superiores de presión arterial sistólica en el grupo de dentistas.

Sobre estos factores (exógenos o modificables) debemos actuar para evitar la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en los profesionales de la Odontoestomatología.

Los resultados muestran que los índices de riesgo de aterosclerosis LDL-colesterol/HDL-colesterol y Apc B100/Apo A1 son superiores en el grupo de dentistas, lo cual confirma lo que otros autores habían afirmado sobre la incidencia de problemas cardiovasculares en el dentista. La única lipoproteína que esta en relación con mayores riesgos de aterosclerosis y no está aumentada en el grupo de dentistas es la Lp(a), esto puede deberse a su relación con la tendencia genética del individuo a padecer esta patología que no tienen por que diferir en uno y otro grupo; sin embargo es difícil inferir conclusiones de este resultado ya que es muy poco lo que realmente se conoce sobre esta lipoproteína (GINSBERG, 1990).

En nuestro estudio la media de triglicéridos es superior en el grupo de dentistas y estudios prospectivos recientes (SCHULTE, ASSMANN, 1993; MANNINEN, TENKANEN, HUTTUNEN, MANTARI, HEINONEN, FRICK, 1992) muestran que la hipertrigliceridemia es un potente indicador de enfermedad cardiovascular, especialmente cuando el índice LDL-colesterol/ HDL-

colesterol está elevado (FRANCESCHINI, 1993), circunstancia que también se produce en nuestro grupo de estudio.

Nuestros resultados demuestran que es necesario para este tipo de estudios utilizar métodos estadísticos de regresión múltiple que nos permitan eliminar el efecto confusor de unas variables sobre otras, y distinguir así el efecto principal de cada variable, además numerosos trabajos realizados con anterioridad demuestran que los factores de riesgo de patología cardiovascular se ajustan a este tipo de modelos (BROWN, ALBERS, FISHER, SCHAEFER, LIN, KAPLAN, ZHAO, BISSON, FITZPATRICK, DODGE, 1990; KANE, MALLOY, PORTS, PHILIPS, DIEHL, HAVEL, 1990).

La variabilidad de la concentración de colesterol en suero es explicada en primer lugar por el hecho de pertenecer al grupo de dentistas, su coeficiente ajustado indica que el nivel de colesterol medio en los dentistas es superior en 28,26 mg/dl respecto a los controles (en el análisis bivariante este valor era de 37,46 mg/dl, se ha modificado al eliminar el efecto confusor de las otras variables incluidas en el modelo). Existe también asociación entre el consumo de alcohol (representado por los niveles de GGT) y las cifras de colesterol total.

La diferencia entre las medias para las cifras de LDL-colesterol no varía demasiado si comparamos los análisis multi y bivariante, en los dentistas es superior en 28,55 mg/dl. Las únicas variables incluidas en el modelo en este caso



son la edad (por cada año de edad las cifras de LDL-colesterol se incrementan en 0,80 mg/dl) y los niveles de ácido úrico. La apoproteína B100, que es superior en el grupo de dentistas, se encuentra linealmente asociada a las variables: edad, consumo de alcohol y cigarrillos.

El modelo de regresión para la HDL-colesterol tiene un coeficiente de determinación bastante bajo (0,14), lo que indica que las variables por nosotros consideradas no pueden explicar gran parte de la variabilidad de estas cifras. Según nuestro modelo los dentistas tienen cifras de HDL-colesterol superiores en 4,56 mg/dl al otro grupo en estudio, esta variabilidad aunque es estadísticamente muy significativa es clínicamente irrelevante. La asociación negativa entre triglicéridos y HDL-colesterol que se observa en nuestro análisis de regresión ha sido encontrada por otros autores mediante análisis bi y multivariante, pero todavía no se ha encontrado la causa que explique esta asociación, (CLEEMAN, LENFANT, 1993).

El modelo de regresión para la apoproteína A1 muestra que ésta se relaciona con los niveles de insulina su coeficiente  $\beta = -2,78$  es pequeño, lo que hace que esta asociación no tenga demasiada importancia clínica; en la bibliografía anteriormente consultada existen evidencias que confirman que la elevación de los niveles plasmáticos de insulina es un factor aterogénico (HAVEL, 1989; FONTBONNE, ESCWEGE, 1991; GEORGE, CAHILL, 1988) lo que confirma nuestros resultados. También se asocia la apoproteína A1 a la variable de presión arterial sistólica, su coeficiente de asociación es pequeño, y no hay en la

bibliografía antecedentes que la confirmen o expliquen, posiblemente se trata de una asociación casual sin significación etiopatogénica.

Hemos de tener en cuenta que hemos comparado nuestro grupo en estudio con otros profesionales de la medicina, que tienen una procedencia socioeconómica similar y circunstancias ambientales parecidas en los años precedentes ya que los estomatólogos han estudiado anteriormente medicina. La única diferencia entre ambos grupos ha sido la actividad profesional desempeñada en los últimos años. Aún comparando estos grupos tan homogéneos hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a sobrepeso y niveles de lípidos en sangre. Es de destacar que si estas mismas comparaciones las hubiésemos realizado con la población general es posible que las diferencias que encontraríamos fueran mucho mayores.

Actuales conocimientos sobre la aterosclerosis demuestran que no sólo puede prevenirse, sino que incluso las lesiones vasculares son reversibles (ORNISH, BROWN, SCHERWITZ, BILLINGS, ARMSTRONG, PORTS, McLANAHAN, KIRKEEIDE, BRAND, GOULD, 1990; BROWN, ALBERS, FISHER, SCHAEFER, LIN, KAPLAN, ZHAO, BISSON, FITZPATRICK, DODGE, 1990; KANE, MALLOY, PORTS, PHILLIPS, DIEHL, HAVEL, 1990); de ahí la necesidad de insistir en que uno de los objetivos de nuestro estudio es el control y prevención de esta patología en nuestro grupo profesional por esto seguimos los criterios de JEFFREY que en 1990 hace una adaptación de las recomendaciones del National Cholesterol Education Program. Estas

recomendaciones proponen que todos los individuos que se encuentren por encima de los 20 años deben someterse a pruebas de detección de hiperlipidemia. Según los niveles de LDL-colesterol, cada individuo deberá seguir las siguientes pautas:

- Niveles de LDL-colesterol inferiores a 130 mg/dl: Debe repetirse el control a los 5 años.

- Niveles de LDL-colesterol entre 130 y 159 mg/dl: Debe instaurarse control de dieta y disminuir el consumo de grasas de origen animal (exceptuando la grasa de pescado). Repetir control cada año.

- Niveles de LDL-colesterol superiores a 160 mg/dl: Estos individuos se encuentran en un nivel de alto riesgo de aterosclerosis y deben someterse a una cuidadosa exploración médica para detectar patología subyacente.

Todos estos niveles de riesgo consideran sólo los niveles de LDL-colesterol, si además en el individuo que se considera están presentes dos o más de los siguientes factores su riesgo sería de un nivel superior:

- Sexo masculino.
- Obesidad severa.
- Hipertensión.
- Diabetes Mellitus.
- Fumador habitual (más de 10 cigarrillos día).

- Niveles HDL-colesterol inferiores a 35 mg/dl.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.
- Historial de oclusiones vasculares cerebrales o periféricas.

Si aplicamos estas recomendaciones de JEFFREY (teniendo en cuenta sólo los niveles de LDL-colesterol, sin considerar otros factores de riesgo asociados) al grupo de dentistas estudiados observamos que sólo un 38% de los dentistas estudiados tienen niveles óptimos de LDL-colesterol, deberán repetirse el control cada cinco años.

En nuestro grupo de estudio un 30% de los individuos requieren someterse a un control dietético para corregir sus niveles de LDL-colesterol ya que se encuentran en el límite de alto riesgo de aterosclerosis.

Un 32% de los individuos deben someterse a minucioso examen médico y comenzar un tratamiento médico y control dietético para evitar una posible cardiopatía isquémica.

Estos mismos datos aplicados al grupo de médicos no dentistas nos dan como resultados que el 82% de los individuos poseen niveles óptimos de LDL-colesterol. Sólo el 12% de los mismos deberán instaurar control dietético y repetirse la prueba cada año, el 6% se hallan en situación de alto riesgo de infarto de miocardio.

Estos resultados alcanzan un mayor interés si consideramos que todos estos individuos sometidos a estudio se consideraban en estado de salud, ninguno había tenido antecedentes de patología cardiovascular ni síntomas que pudieran evidenciarla.

El punto más positivo de todas estas consideraciones es que este proceso de deterioro prematuro al que se ven sometidos los dentistas es fácil de evitar. La instauración de dieta y otras medidas de reducción de niveles de colesterol como por ejemplo la realización de ejercicio físico de modo habitual están al alcance de todos los individuos y ofrecen resultados muy buenos en la reducción de niveles de colesterol.

MANAGANARO et al. en 1981 realizaron uno de los estudios epidemiológicos más amplios sobre este tema. Comprendía una cohorte de 300 individuos y demostraron que cada elevación del 10% de los niveles de colesterol por encima de los valores normales hacía aumentar el riesgo de padecer cardiopatía isquémica en un 20%.

MARTIN et al. en 1986 vieron como reducciones de un 10% en los niveles de colesterol disminuían el riesgo de cardiopatía en un 30%.

Todos los profesionales dedicados a la Odontoestomatología deben ser sometidos a un estudio para la detección precoz de enfermedades cardiovasculares, ya que poseen una mayor propensión hacia esta patología. Según los

resultados de su estudio lipídico, que deberán repetir de forma periódica, se les aplicarán las medidas preventivas o terapéuticas que procedan. Se impone la necesidad de controlar los factores de riesgo exógenos (dieta, ejercicio físico, tabaco etc...) de esta enfermedad para así disminuir los altos índices de riesgo de infarto de esta clase profesional.

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

Hemos encontrado en la bibliografía numerosos autores que refieren que el dentista se encuentra especialmente predispuesto hacia el padecimiento de patología cardiovascular, hemos constatado como estadísticas americanas manifiestan estos hechos.

Con nuestro estudio hemos querido acercarnos hacia esta problemática para confirmar estas aseveraciones y contribuir a la búsqueda de una razón que explique estos hechos. Nuestro único fin es facilitar con esto la concienciación de esta clase profesional para hacer posible la detección precoz y prevención de esta patología.

Para la realización de este trabajo hemos estudiado a 62 individuos dentistas y a 62 individuos médicos no dedicados al ejercicio de la Estomatología. Hemos realizado a cada uno de ellos una breve historia clínica recogiendo algunos datos antropométricos interesantes así como valores de tensión arterial, datos sobre antecedentes de esta patología familiares o personales, hábito de fumar etc... Se ha realizado a cada individuo una punción venosa y en el laboratorio se ha procedido al estudio de algunos parámetros bioquímicos que miden el índice de riesgo de infarto de miocardio que esta persona posee.



Los resultados fueron posteriormente analizados por medio de tests estadísticos de comparación de medias, así como regresión múltiple descritos en apartados anteriores.

Con todo el material que se ha expuesto anteriormente y a través del método analizado se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. Las concentraciones de colesterol y de LDL-colesterol en suero se encuentran más elevadas en el grupo de los individuos dedicados a la Odontología. Estas diferencias es altamente significativa.

2. Los índices de aterosclerosis: LDL-colesterol/ HDL-colesterol y Apo B100/ Apo A1 tienen también una media superior en el grupo de dentistas.

3. Los dentistas tienen niveles superiores de G.G.T. en suero, lo que revela un mayor consumo de alcohol de este grupo profesional.

4. Existe diferencia altamente significativa entre las medias de los índices cintura-cadera; es significativamente mayor en el grupo de dentistas. Este índice nos informa del nivel de obesidad de los individuos de nuestro grupo de estudio.

5. Existe diferencia significativa entre las medias de cigarrillos consumidos al día entre el grupo de individuos dentistas y el otro grupo en estudio, siendo mayor en el primero.

6. Existe una diferencia altamente significativa entre la proporción de individuos que realizan ejercicio de modo habitual en un grupo y otro. Los dentistas realizan menos ejercicio que los médicos no dedicados a la Estomatología.

7. Existe también diferencia significativa entre las variables: presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y niveles de triglicéridos, siendo las medias superiores las que corresponden al grupo de dentistas.

8. No se han encontrado diferencias significativas entre los valores medios de niveles de HDL-colesterol, ácido urico, amilasa pancreática, fosfatasa alcalina, GOT, insulina e índices corporales.

9. Como consecuencia el odontoestomatólogo posee un mayores índices de riesgo para el padecimiento de aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Es necesario instaurar medidas de detección precoz de factores de riesgo en estos profesionales.

10. Para la prevención de la enfermedad aterosclerótica, en la mayoría de los casos estudiados, se requiere una disminución de la ingesta calórica así como de las grasas saturadas, dejar de fumar y aumentar la práctica de ejercicio habitual. En algunos casos más severos es necesario controlar todos los factores de riesgo exógenos que predisponen al padecimiento de esta patología e instaurar tratamiento médico adecuado.

## **BIBLIOGRAFIA**

## BIBLIOGRAFIA

ADDY, B.L.; THOMAS, D. (1977).

Intensive fattening of beef cattle by stall feeding on the Lilonge Plain, Malawi. III. Comparative productivity of Malawi Zebu and Friesen x Malawi Zebu Steers. Trop. Anim. Health. Prod., **9**, 197, 202.

ALAUPOVIC, P. (1980).

Structure and function of plasma lipoproteins with particular regard to hyperlipoproteinemias and atherosclerosis. Ann. Biol. Clin., **38**, 83-93.

ALCOX, R.W. (1978).

Efectos biológicos de los rayos X y protección contra la radiación en el consultorio odontológico.

En: CHRISTEN, A.G., HARRIS, N.O.

Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, **3**.

Mexico, W. B. Saunders Company, 513-529.

ALDERSON, L.M.; HAYES, R.C.; NICOLSI, R.J. (1988).

Hipocholesterolemia effects of oat and bean products. Am. J. Clin. Nutr., **48**, 749-753.

ALLAIN, C. L. et al. (1974).

Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem., **20**, 470-476.

ANDERSON, A.J. et al. (1988).

Body fat distribution, plasma lipids and lipoproteins. Arteriosclerosis, **8**, 88-94.

ANDERSON, J.W.; GUSTAFSSON, N.J. (1988).

Hipocholesterolemia effects of oat and bean products. Am. J. Clin. Nutr., **48**, 749-753.

ANITSCHKON, N. (1988).

Experimental arteriosclerosis in animals. En: COWDRY, E.V. Atherosclerosis. Review of the problem. New York, Macmillan, 234-239.

ANUARIO DENTAL ESPAÑOL. (1988).

Barcelona, Gufa Puntex S.A. (15ªed.).

ASHELY, F.W.; KANNEL, W.B. (1974).

Relation of weight changes to changes on atherogenic traits. The Framingham study. J. Chronic Dis., **27**, 103-114.

AVINS, A.L.; HABER, R.J.; HULLEY, S.B. (1989).

The status of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease. En: RIFKIND, B.M.; LIPPEL, K. (eds.)

Clinics in Laboratory Medicine, 9, 153-168.

AUSTIN, M.A. (1989).

Plasma trygliceride as a risk factor as a risk factor for coronary heart disease: the epidemilogic evidence and beyond. Am. J. Epidemiol., 129, 249-259.

AUSTIN, M. A. et al. (1988).

Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. J.A.M.A., 260, 1917.

AXELROD, J.; REISINE, T.D. (1984).

Stress hormones: their interaction and regulation. Science, 224, 452-459.

BABIAK, J.; RUDEL, L. (1987).

Lipoproteins and atherosclerosis. En: SHEPERD, J. Lipoprotein metabolism, Clinical Endocrinology and metabolism . International practice and research. London, Baillière Tindall, 515-540.

BADIMON, J.J.; BADIMON, L. (1993).

lipoproteínas de alta densidad y riesgo de cardiopatía isquémica. Cardiovascular Risk Factors (ed. esp.), 2, 21-32.

BAGDADE, J.D. (1990).

Lipoproteins and atherosclerosis. En: Year Book of Endocrinology. Chicago, Mosby Year Book Inc., 271-301.

BAILEY, S. et al. (1987).

Relationship of upper body fat distribution to serum glucose and lipids in a Costa Rican population. Am. J. Phys. Anthropol., 73, 11-117.

BEAGLEHOLE, R. (1990).

International trends in coronary heart disease mortality, morbidity and risk factors. Epid. Rev., 12, 1-15.

BEHAL, K.M.; LEE, K.H.; MOSEK, P.B. (1984).

Blood lipids and and lipoproteins in adult men feds four refined fibers. Am. J. Clin. Nutr., 39, 209.

BERG, K. (1963).

A new serum type system in man: the Lp system. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 59, 369-382.

BERLIN, J.A.; COLDITZ, G.A. (1990).

A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am. J. Epidemiol., 132, 612-628.

BIERMAN, E.L.; GLOMSET, J.A. (1981).

Disorders of Lipids Metabolism. En: WILLIAMS, J. Text Book of Endocrinology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 875-902.

BILLER, F.E. (1946).

Occupational hazards in dental practice. Oral Hygiene, 36, 194.

BISELL, L.; HABERMAN, P.W. (1984).

Alcoholism in the professions. New York, Oxford University Press, 26.

BLAIR, S.N.; KOHL, H.W.III.; PAFFENBARGER, R.S.Jr; CLARK, D.G.; COOPER, K.H.; GIBBONS, L.W. (1989).

Physical fitness and all-cause mortality. J.A.M.A., 262, 2395-2401.

BJORNTORP, P. (1988).

Possible mechanisms relating fat distribution and metabolism. En: BOUCHARD, C.; JONHSTON, F.E. Fat distribution during growth and later health outcomes. New York, A.R. Liss, 175-191.

BOERWINKLE, E. et al. (1989).

Genetics of the quantitative lp (a) trait: III. Contribution of lp (a) to lypoprotein phenotypes to normal lipid variation. Hum. Genet., 82, 73.

BOREA, G.; MONTEBUGNOLI, L.; BORGHI, C. (1991).

A New approach to quantify cardiovascular response in dentistry. Clin. and Exper. Hyper., A13, 607-621.

BOREA, G.; MONTEBUGNOLI, L.; BRAIATO, A. (1990).

Efectos de la ansiedad del paciente sobre el estres cardiovascular del dentista. Quintessence, 3, 198-201.

BORKAN, G.A. et al. (1982).

Assesment of abdominal fat content by computed tomography. Am. J. Clin. Nutr., 36, 172-177.

BOUCHARD, C.L. *et al.* (1988).

Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int. J. Obes.*, 12, 205-215.

BROWN, G.; ALBERS, J.J.; FISHER, L.D.; SCHAEFER, S.M.; LIN, J.T.; KAPLAN, C.; ZHAO, X.Q.; BISSON, B.D.; FITZPATRICK, V.F.; DODGE, H.T. (1990).

Regression of coronary arteri disease as a result of of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New Engl. J. Med.*, 323, 1289-1298.

BROWN, M.S.; KOVANEN, P.T.; GOLDSTEIN, J.L. (1981).

Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 212, 628-635.

BRUNZELL, J.D. (1989).

Physiologic approach to hyperlipidemia. *En: Year Book of Endocrinology*. Chicago, Mosby Year Book Inc., 11-30.

BRUNZELL J.D.; AUSTIN, M.A. (1989).

Plasma trygliceride levels and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 320, 1273-1275.

BRUNZELL, J.D. *et al.* (1973).

Evidence for a common saturable triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoprotein in man. *J. Clin. Invest.*, 52, 1578.

BUSH, T.L.; FRIED, L.P.; BARRET-CONNOR, E. (1988).

Cholesterol lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin. Chem.*, 34, 60-70.

BUTLER, W.J. *et al.* (1982).

Diabetes mellitus in Tecumseh, Michigan. Prevalence, incidence and associated conditions. *Am. J. Epidemiol.*, 116, 971-980.

CAMARGO, C.A. *et al.* (1985).

The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins AI and AII. A controlled study. *J.A.M.A.*, 253, 2854-2857.

CAMPBELL, M.J.A. *et al.* (1971).

An activity survey of dentists. *Aust. Dent. J.*, 16, 22-24.

CANO, M.D. (1986).

Niveles de HDL-colesterol en sujetos sanos de distintas zonas geográficas de la provincia de Granada y en sujetos con hipercolesteridemia. Tesina, Universidad de Granada.



CANO, M.D. (1989).

Determinación de Apolipoproteínas en pacientes sanos y pacientes dislipémicos. La dieta como factor de influencia. (Tesis Doctoral).

Granada, Servicio de publicaciones de la Universidad de Granada, 296 pp.

CARLSON, L.A.; BOTTIGER, L.E. (1982).

Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Lancet, 1, 865-868.

CARLSON, L.A.; HAMSTEN, A.; ASPLUN, A. (1989).

Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. J. Intern. Med., 226, 271-276.

CASTELLI, W.P. (1984).

Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. Am. J. Med., 76, 4-12.

CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.; ABBOTT, R.D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL, W.B. (1986).

Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. J. A. M. A., 256, 2835-2838.

CLARKSON, T.B. (1981).

A study of atherosclerosis regression in *Macaca Mulatta* IV. Changes in coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and regressed for 24 or 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. Exp. Mol. Pathol., 34, 345-368.

CLARNO, J.C. (1978).

El dentista deteriorado: reconocimiento y tratamiento del profesional alcohólico y drogadicto. En: CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Madrid, Interamericana, 53-62.

COOPER, K.H. et al. (1976).

Physical fitness levels vs. selected coronary risk factors. A cross sectional study. J.A.M.A., 236, 2, 166-169.

COOPER, K.H.; ARDEN, G.C. (1978).

Cambio de Estilo de vida. En: CHRISTEN, G.A.; HARRIS, N.O. Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Madrid, Interamericana, 372-386.

COOLEY, R.L. et al.. (1978).

Ocular injuries sustained in the dental office: methods of detection, treatment, and prevention. J.A.D.A., 97, 985-988.

COPE, C.L. (1972).

Adrenal steroids and disease. 2 ed., Philadelphia, J.B.Lippincot Co., 214.

CORTINA, P.; ALFONSO, J.L.; FRASQUET, I.; SAIZ, C.; CORTES, C.; GONZALEZ, J.I.; SABATER, A.; RUIZ DE LA FUENTE, S. (1992).

Correlation between mortality trends of ischaemic cardiopathy and some nutritional factors in Spain 1968-1986. Eur. J. Epidemiol., 8, 770-775.

CURETON, T.K. (1961).

Health and physical fitness tests of dentists (with implications). Journal of Dental Medicine, 19, 4, 211-223.

CHAIT, A. et al. (1972).

Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidemia. Lancet, 2, 62-64.

CHAIT, A.; BRUNZELL, J.D. (1990).

Acquired hyperlipidemia, (secondary Dyslipoproteinemias). En: LA ROSA, J.C. (ed.). Lipid Disorders. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 19. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 259-277.

CHRISTEN, A.G. (1984).

Survey of smoking behavior attitudes of 630 american dentists: Current trends. J.A.D.A., 109, 271-272.

CHRYSANT, S.G.; FROHLICH, E.D.; PAPPER, S.C. (1972).

Why hypertension is so prevalent in the elderly and how to treat it. Geriatrics, 31, 101-104.

CHEN, J.L.; ANDERSON, J.W.; GOULD, H.R. (1981).

Effects of oat bran, oat gum and pectin on lipid metabolism of cholesterol feed rats. Nutr. Rep. Int., 24, 1093-1098.

CLEEMAN, J.I.; LENFANT, C. (1993).

Triglicéridos y enfermedad coronaria: una perspectiva actual. Cardiovascular Risk Factors (ed. esp.), 2, 1-3.

COOPER, K.H.; CHRISTEN, A.G. (1978).

Dentist, "Heal thyself": modification of life style. Dent. Clin. North Am., 22, 373-388.

- COOPER, T. (1981).  
Coronary prone behavior and coronary heart disease: A critical review. Circulation, 63, 1199-1215.
- COOPER, G.R. et al. (1985).  
International Survey of apolipoproteins A, and B measurements. Clin. Chem., 31, 223-228.
- DAHLEN, G.H.; GUYTON, T.R.; ATTAR, M.; FARMER, J.A.; KAUTZ, J.A.; GOTTO, A.M. Jr. (1986).  
Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation, 74, 758-765.
- DAUDER, O.V.; KATZ, L.N. (1942).  
Experimental cholesterol atheromatosis in omnivorous animal. Arch. Pathol., 54, 937-942.
- DAVIS, H.R. et al. (1987).  
Fish oil inhibits development of atherosclerosis in resus monkeys. Atherosclerosis, 7, 441-449.
- DAVOD, A.S.; JARMOLYCH, J.; AUGUSTYN, J.M. (1976).  
Regression of advanced atherosclerosis in swine. Arch. Pathol. Lab. Med., 100, 372-374.
- DAWBER, T.R. (1973).  
Risk factor in young adults: The lessons from epidemiologic studies of cardiovascular disease. J. Am. Coll. Health Association, 22, 85-95.
- DAWER, T.R. (1980).  
The Framingham Study. The epidemiology of arteriosclerotic disease.  
Cambridge, Harvard University Press.
- DAWER, D.R.; KANNEL, W.B.; GORDON, T. (1974).  
Coffee and cardiovascular disease. Observations from the Framingham study. N. Engl. J. Med., 291, 871-874.
- DEMBROSKI, T.M. et al. (1978).  
Components of the type A coronary-prone behavior pattern and cardiovascular responses to psychomotor performance challenge. J. Behav. Med., 1, 159-176.
- DESPRES, J. et al. (1988).  
Abdominal adipose tissue and serum HDL-cholesterol: Association independent from obesity and serum triglyceride concentration. Int. J. Obes., 12, 1-13.

DIMSDALE, J.E.; HERD, A. (1982).

Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. Psychosomatic Medicine, 44, 413-430.

DOUGLAS, B.N.; BARNETT, R.J. (1991).

Stress relaxation techniques for the dental practitioner. Compend. Contin. Educ. Dent., 12, 519-520.

DONAHUE, R.P. et al. (1978).

Coronary heart disease in men. Lancet, 1, 821-824.

DUCIMETIERE, P. et al. (1980).

Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-age population. Diabetologia, 19, 205-210.

DYER, A.R. et al. (1977).

Alcohol consumption, cardiovascular risk factors and mortality in two Chicago epidemiologic studies. Circulation, 56, 1067-1074.

EGAN, B.M.; BASSETT, D.R.; WALTER, D.B. (1991).

Effects of overweight on cardiovascular risk in younger versus older men. Am. J. Cardiol., 67, 248-252.

EICHNER, E.R. (1985).

Alcohol versus exercise for coronary protection. Am. J. Med., 79, 231-240.

EKELUND, L.G.; HASKELL, W.L.; JOHNSON, J.L.; WHALEY, F.S.; CRIQUI, M.H.; SHEPS, D.S. (1988).

Physical fitness as predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. N. Engl. J. Med., 319, 1379-1384.

ETXEBERRIA, J.; JOARISTI, L.; LIZASOAIN, L. (1990).

Programación y análisis estadísticos básicos en el SSPS/PC+.

Madrid, Paraninfo S.A., FALTA P.P.

FAGGIOTO, A.; ROSS, R. (1984).

Studies of hypercholesterolemia in the non human primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. Arteriosclerosis, 4, 341-356.

- FAGGIOTO, A.; ROS, R.; HARKER, L. (1984).  
Studies of hypercholesterolemia in the non human primate . I. Changes that lead to fatty streak formation. Arteriosclerosis, 4, 323-340.
- FEINLEIB, M. et al. (1975).  
The Framingham offspring study. Design and preliminary data. Preventive Med., 4, 518-525.
- FONTBONNE, A.M.; ESCHWEGE, E.M. (1991).  
Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. Diabetes Care, 14, 461-469.
- FORNIELES, R.; GONZALEZ, R.; RICO, J. (1991).  
Alteraciones hematológicas, bioquímicas, y electroneurofisiológicas en sujetos bebedores asintomáticos: estudio de su sensibilidad. An. Med. Intern., 8, 428-432.
- FORREST, W.R. (1978).  
Situaciones de tensión y conductas de autodestrucción. En: CHRISTEN, A.G; HARRIS, N.O. (ed.). Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Mexico, W.B. Saunders Company, 358-369.
- FOX, S.; NAUGHTON, J.P.; HASKELL, W.L. (1971).  
Physical activity and the prevention of cardiovascular heart disease. Ann. Clin. Res., 3, 404-432.
- FOX, S.; SKINNER, J. (1964).  
Physical activity and cardiovascular health. Amm. J. Cardiol., 14, 731-746.
- FRANCESCHINI, G. (1993).  
Triglicéridos y enfermedad cardiovascular. Una opinión del Comité Internacional para la evaluación de la hipertrigliceridemia como Factor de Riesgo Vascular. Cardiovascular Risk Factors (ed. esp.), 2, 4-6.
- FRANK, C.W. et al. (1966).  
Physical inactivity as a lethal factor in myocardial infarction among men. Circulation, 34, 1022-1033.
- FRASER, G.E. (1986).  
Preventive Cardiology. Oxford University Press, New York, 39-51 y 106-126.
- FRIEDMAN, M.; BYERS, S.O.; ROSENMAN, R.H. (1972).  
Hypocholesterolemic effects of human growth hormone in coronary-prone subjects, (type A) hypercholesterolemic subjects. Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 141, 76.

- FRIEDMAN, M.; ROSENMAN, R.H.; CAROLL, V. (1958).  
Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in man subjected to cyclic variation of occupational stress. Circulation, 17, 852.
- FRIEDMAN, M. et al. (1975).  
Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (type A) to a specific challenge. Metabolism, 24, 123-126.
- FRIEDWALD W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. (1972).  
Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18, 499-505.
- FROELICHER, V.F.; OBERMAN, A. (1972).  
Analysis of epidemiologic studies of physical inactivity as risk factor of coronary artery disease. Progr. Cardiovasc. Dis., 15, 41-65.
- FUJIOKA, S. et al. (1987).  
Contribution of intrabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism, 36, 54-59.
- GEORGE, F.; CAHILL, J.R. (1988).  
Beta cell deficiency, insuline resitance, or both?. N. Engl. J. Med., 319, 1268-1269.
- GIL, G.; OSBORNE, T. F.; GOLDSTEIN, J.L. (1988).  
Purification of a protein doublet that binds to six TGG- containig sequences in the promotor for hamster 3-hidroxy-3-methylglutayl-Co A-reductase. J. Biol. Chem., 263, 1909.
- GINSBERG, H.N. (1986 a).  
Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoprotein CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. J. Clin. Invest., 78, 1287.
- GINSBERG, H.N. et al. (1986 b).  
Effect of a high carbohydrate diet on apoprotein B catabolism in man. Metabolism, 30, 347.
- GLUECK, C.J. (1979).  
Dietary fat and atherosclerosis. Am. J. Clin. Nutr., 32, 2703-2711.
- GOLD, K.W.; DAVIDSON, D.M. (1988).  
Oat bran as a cholesterol reducing dietary adjunct in a young, healthy population. West. J. Med., 148, 299-302.

GORDON, D.J. (1990).

Role of circulating high-density lipoprotein and triglycerides in coronary artery disease: Risk and prevention. En: LA ROSA, J.C. (ed.). Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 19. Philadelphia, W.B. Saunders, 299-309.

GORDON, D.J.; PROBSTFIELD, J.L.; GARRISON, R.J.; NEATON, J.D.; CASTELLI, W.P.; KNOBE, J.D.; JACOBS, D.R.; BANGDIWALA, S.; TYROLER, H.A. (1989).

High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease: Four prospectives american studies. Circulation, 79, 8-15.

GORDON, T. et al. (1974).

Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham study. Lancet, 2, 1345-1348.

GORDON, T.; CASTELLI, W.P.; HJORTLAND, M.; KANNEL, W.B. (1977).

Diabetes, blood lipids and the role of obesity in C.H.D. risk for women: The Framingham study. Ann. Intern. Med., 87, 393-397.

GORDON, T.; KANNEL, W.B.; BOSTON, M. (1982).

Multiple Risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy and application. American Heart Journal, 103, 1031-1039.

GOTTO, A.M.; POWNALL, H.J.; HAVEL, R.A. (1986).

Introduction to the plasma lipoproteins. En: SEGREST, J.P.; ALBERS, J.J. Methods of Enzimology, 128. New York, Academic Press, 3.

GRANDE, F. (1979).

Dieta y aterosclerosis. Rev. Clin. Esp., 153, 249-261.

GRAVER, W.O. et al. (1988).

Quantification of body fat distribution in the abdomen using computed tomography. Am. J. Clin. Nutr., 47, 225-228.

GREEN, P.H.R.; GLICKMAN, R.M. (1980).

Intestinal lipoprotein metabolism. J. Lipid Res., 21, 942.

GREELAND, S. (1989).

Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am. J. Publ. Health, 79, 340-349.

GROBEE, D.E.; RIMM, E.B.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G.; STAMPFER, M.; WILLET, W. (1990).

Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. N. Engl. J. Med., 323, 1026-1032.

GRUNDY, S.M.; GRIFFIN, A.C. (1959).

Effects of periodic mental stress on serum cholesterol levels. Circulation, 19, 496-498.

GRUNDY, S.M. et al. (1988).

Workshop on the impact of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and atherogenesis.

Arteriosclerosis, 8, 95-101.

GUTIERREZ, J.A.; GUTIERREZ, J.J.; DIEZ, E. (1987).

Tratamiento actual de las hiperlipoproteinemias. Factor de riesgo de la enfermedad coronaria.

Medicina Clínica, 89, 253-257.

GUYTON, A.C. (1981).

Textbook of medical physiology, 6 ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 719,720.

HAFFNER, S.M. et al. (1988).

Hyperinsulinemia, upperbody adiposity and cardiovascular risk factors in non-diabetics.

Metabolism, 37, 338-345.

HAINES, A.P.; IMESON, J.D.; MEADE, T.W. (1987).

Skinfold thickness and cardiovascular risk factors. Am. J. Epidemiol., 126, 86-94.

HAMES, C.G. et al. (1966).

Physical activity and ischaemic heart disease among negroes and whites in Evans County, Georgia.

En: RAAB, W. Prevention of ischaemic heart disease. Springfield, Charles C. Thomas Publisher, 244-253.

HANSON, G.K. et al. (1984).

Cellular composition of the human atherosclerotic plaque. Fed. Proc., 43, 786-797.

HARRIS, N.O.; CRAB, L.J. (1978).

Cómo reducir la fatiga mental y física durante los procedimientos operatorios odontológicos. En:

CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. (ed.).

Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3.

Mexico, W.B. Saunders Company, 333-344.



HARTLEY, J.L. (1978).

Lesiones oculares y de la cara provocadas en el curso de procedimientos odontológicos. En: CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. (ed.). Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Mexico, W. B. Saunders Company, 501-512.

HARTROF, W.S.; O'NEAL, R.M.; THOMAS, W.A. (1959).

Pathogenesis of atherosclerosis and myocardial infarction. Fed. Proc., 18, 36-41.

HAVEL, R.A.; EDER, H.A.; BRAGDON, J.H. (1955).

The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. Clin. Invest., 34, 1345.

HAVEL, R.J. (1989).

Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis. Clin. Exp. Hypertens., 11, 887-900.

HAYNES, S.G. et al. (1980).

The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham study. III. Eight-year incidence of C.H.D. Am. J. Epidemiol., 111, 37-58.

HEART FACTS. (1972).

New York, American Heart Association.

HEIST, P. (1960).

Personality characteristics of dental students. Educ. Rec., 41, 240-252.

HEGSTED, D.M. et al. (1965).

Quantitative effects of dietary fat in serum cholesterol in man. Am. J. Clin. Nutr., 17, 281-295.

HENRY, N.; GINSBERG, M.D. (1990)

Lipoprotein Physiology and its relationship to atherogenesis. En: LA ROSA, J.C. (ed.). Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 19. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 211-228.

HEYDEN, S. (1969).

Epidemiology. En: SCHETTLE, F.G; BOYD, G.S. Atherosclerosis. Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 169-329.

HODGES, J.R. (1984).

The hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. Br. J. Anaesthesiol., 56, 701-710.

- HOEG, J.M. (1990).  
Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. En: LA ROSA, J.C. (ed.). *Metabolism and Endocrinology Clinics of North America*, 19. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 211-228.
- HOFF, H.F.; BECK, G.J.; SKIBINSKI, C.I. (1988).  
Serum Lp(a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patients. *Circulation*, 77, 1238-1244.
- HOLMES, T.H.; RAHE, R.H. (1967).  
The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Med.*, 11, 213-218.
- HOWARD, J.H. et al. (1976).  
Stress in the job and career of a dentist. *J.A.D.A.*, 93, 630-636.
- HULLEY, S.B.; ROSENMAN, R.D.; BRAND, R.J. (1980).  
The association between tryglicerides and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 302, 1383-1389.
- HUNNINGHAKE, D.B. (1990).  
Drug treatment of dyslipoproteinemia. En: LAROSA J.C. (ed.). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 19. Philadelphia, W. B. Suncders Company, 345-361.
- HURST, J.W. (1978).  
*The heart arteries and veins*. New York, Mc. Graw-Hill Book Co., 1094-1362.
- HURST, J.W. et al. (1983).  
Atherosclerotic coronary heart disease: angina pectoris, myocardial infarction, and other manifestation of myocardial ischemia. En: *The Heart*. New York, Mc. Graw-Hill Book Co., 1009-1149.
- ILLINWORTH, D.R.; CONNOR, S.L. (1987).  
Cholesterol content of game meat. *J.A.M.A.*, 258, 1532.
- ILLINWORTH, D.R.; CONNOR, W.R. (1987).  
Disorders of lipid metabolism. En: FELIG, P. et al. (ed.). *Endocrinology and Metabolism (2ª edición)*. New York, Mc. Graw Hill, 1244-1314.
- ILLINWORTH, D.R.; HARRIS, W.S.; CONNOR, W.E. (1984).  
Inhibition of low density Lipoproteins synthesis by dietary omega-3-fatty acids in humans. *Arteriosclerosis*, 4, 270-275.

- ILMARINEN, J., SUURNAKKI, T.; NYGARD, C.; LANDAU, K. (1991).  
Classification of municipal occupations. Scand. J. Work Environ. Health, 17, 12-29.
- IOVINE, E.; MOLLERACH, M.E. (1980).  
Lípidos y lipoproteínas en la clínica. Buenos Aires, Panamericana S.A., 37-53.
- ISHII, T. et al. (1986).  
Coronary and aortic atherosclerosis in young men from Tokio and New Orleans. Lab. Invest., 54, 561-565.
- JAMES, V.H. et al. (1978).  
The endocrine function of the human adrenal cortex. New York Academic Press, 55-103.
- JARRET, R.J. (1984).  
Type II (non insuline dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease: chicken, egg or neither?. Diabetologia, 26, 99-102.
- JOHNSTON, F.E. et al. (1988).  
Body fat deposition in adult obese women. 1. Patterns of fat distribution. Am. J. Clin. Nutr., 47, 225-228.
- JULIUS, S.; JAMERSON, K.; MEJIA, A.; KRAUSE, L.; SCHORK, N.; JONES, K. (1990).  
The association of border line hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumesh Blood Pressure Study. J.A.M.A., 264, 354-358.
- KANE, J.P.; MALLOY, M.J.; PORTS, T.A.; PHILIPS, N.R.; DIEHL, J.C.; HAVEL, R.J. (1990).  
Regression of coronary atherosclerosis with a combined drug regimen in familial hypercholesterolemia. J.A.M.A., 264, 3007-3012.
- KANNEL, W.B. et al. (1961).  
Factor of risk in the development of coronary heart disease. Six year follow up experience: The Framingham study. Ann. Intern. Med., 55, 33-50.
- KANNEL, W.B. (1966).  
Habits and coronary heart disease. Public Health Service Publication, U.S. Government Printing Office, 1515.
- KANNEL, W.B. (1977).  
Coffe, cocktails and coronary candidates. N. Engl. J. Med., 297, 443-444.

- KANNEL, W.B. (1981).  
Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. Am. Heart J., 101, 319-320.
- KANNEL, W.B. (1985).  
Lipids, Diabetes and coronary heart disease: insights from The Framingham Study. Am. Heart J., 110, 1100-1107.
- KANNEL, W.B. (1990).  
Bishop Lecture: Contribution of The Framingham Study to preventive cardiology. Am Coll Cardiol., 15, 206-216.
- KANNEL, W.B. (1991).  
Factores de riesgo de coronariopatía. Actualización del estudio Framingham. Hospital Practice (ed. esp.), 6, 45-55.
- KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; GORDON, T. (1979).  
Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. Ann. Intern. Med., 90, 85-90.
- KANNEL, W.B.; D'AGOSTINO, R.B.; WILLSON, P.W.; BELANGER, A.J.; CAGNON, D.R. (1990).  
Diabetes, fibrinogen and cardiovascular disease: The Framingham experience. Am. Heart J., 120, 672-676.
- KANNEL, W.B.; DAWBER, T.R.; MC. GEE, D.L. (1980).  
Perspectives on systolic hypertension: The Framingham Study. Circulation, 61, 1179-1182.
- KANNEL, W.B.; GORDON, T. (1979).  
Physiological and medical concomitants of obesity: The Framingham study. En: GRAY, CA. Obesity in América. Us Dhew, N.I.H. Publ. n. 79-359, 125-163.
- KANNEL, W.B.; HJORTLAND, M.; CASTELLI, W.P. (1974).  
Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. Am. J. Cardiol., 34, 29-34.
- KANNEL, W.B.; MCGEE, D.L. (1979).  
Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. Circulation, 59, 8-13.
- KANNEL, W.B.; SCHATZQUIN, A. (1983).  
Risk factor analysis. Progress in Vascular Disease, 26, 309-332.

KANNEL, W.B.; SORLIE, P. (1979).

Some benefits of physical activity: The Framingham Study. Arch. Intern. Med., 139, 857-861.

KANNEL, W.B. *et. al.* (1980).

Blood pressure and survival after myocardial infarction: The Framingham study. Am. J. Cardiol., 45, 321-330.

KAPLAN-PESCE. (1988).

Química clínica. Teoría, análisis y correlación. Buenos Aires, Panamericana S.A., 674-678.

KATZ, C.A. (1986).

Factores de tensión que actúan en el ambiente del consultorio dental. *En:* CHRISTEN, G.A., Mc. DONALD, J.L. Tratamiento del estado de tensión en el dentista. Clínicas Odontológicas Americanas, 4. Madrid, Grafur S.A., 33-41.

KEYS, A.; ANDERSON, J.T.; GRANDE, F. (1965).

Serum cholesterol, response to change in the diet. (I). Iodine value of dietary fats versus 25-P. Metabolism, 14, 747-748.

KEYS, A.; ANDERSON, J.T.; GRANDE, F. (1957).

Prediction of serum cholesterol responses of man to change in fats in the diet. Lancet, 2, 959-966.

KEYS, A. *et al.* (1972).

Indices of relative weight and obesity. J. Chronic. Dis., 25, 329-343.

KEYS, A. (1980).

Seven Countries. A multivariate Analysis of Death and coronary heart disease. Cambridge, Harvard University Press.

KEYS, A. (1981).

Factores de riesgo. Presente y futuro. *En:* CARMENA, R. Aspectos Actuales de las Hiperlipoproteinemias. Madrid, Garsi, 82-110.

KHAN, B.; WILLOOX, H.G.; HEIMBERG, M. (1989).

Cholesterol is required for secretion of very low density lipoprotein by rat liver. Biochem. J., 258, 807.

KING, G.L. *et al.* (1980).

Direct demonstration of separated receptors for growth and metabolic activities of insulin and multiplication stimulating activity (an insulin like growth factor) using antibodies to the insulin receptors. J. Clin. Invest., 66, 130-140.

KIRBY, R.W. *et al.* (1981).

Oat bran selectively lowers serum low density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34, 824-829.

KISSEBAH, A.H.; FRIEDMAD, D.S.; PEIRIS, A.N. (1989).

Health risks of obesity. *Med. Clin. North. Am.*, 73, 11-138.

KISSEBAH, A.H.; PEIRIS, A.N. (1989).

Biology of regional body fat distribution: relationship to non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.*, 5, 83-109.

KOLTRINGER, P.; JURGENS, G. (1985).

A dominant role of Lipoprotein (a) in the investigation and evaluation parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 58, 187-198.

KOSTNER, G.M. *et al.* (1987).

The role of L.C.A.T. and cholesteryl ester transfer proteins for the HDL and LDL structure and metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 210, 79.

KOTTKE, T.E. *et al.* (1988).

Preventing heart disease: Is treating the high risk sufficient?. *J. Clin. Epidemiol.*, 41, 1083-1093.

KRONE, W.; GRETEN, H. (1984).

Evidence for posttranscriptional regulation by insulin of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis in human mononuclear leucocytes. *Diabetologia*, 26, 366-369.

KRITCHEVSHY, D. *et al.* (1981).

Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis: XVIII. Comparison of North American, African and South peanut oils. *Atherosclerosis*, 38, 291-299.

LAKIER, J.B. (1992).

Smoking and cardiovascular disease. *Am. J. Med.*, 93 (suppl. 1A), 1A-8S.

LAPIDUS, L. *et al.* (1984).

Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br. Med. J.*, 289, 1257-1261.

LARSSON, B.K.; *et al.* (1984).

Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br. Med. J.*, 288, 1401-1404.

LEAF, A.; RYAN, T.J. (1990).

Prevention of coronary artery disease.- A medical imperative. N. Engl. J. Med., 323, 1416-1419.

LEON, A.S.; CONNETT, J.; JACOBS, D.R.; RAURAMAA, R. (1987).

Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. J.A.M.A., 258, 2388-2395.

LEW, E.A. (1969).

Importance of overweight in life insurance. 11th International Congress of Cointra, 277.

LEWIS, B.; MANCINI, M.; PUSKA, P. (1987).

Dietary measures for control of lipoprotein risk factors. En: GOLSSON, A. Atherosclerosis, Biology and Clinical Science. Edimburgo, Churchill Livingstone, 409-417.

LIN, A.S.; CONNOR, W.E. (1981).

The long term effect of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, cholesterol absorption, and sterol balance in man: The demonstration of feed-back inhibition of cholesterol biosynthesis and increased bile acid excretion. J. Lipid Research, 21, 1042-1051.

LINDGREN, F.T.; JENSEN, L.D.; HATCH, F.T. (1972).

The isolation and quantitative of serum lipoproteins. En: Blood Lipids and Lipoproteins. New York, John Willey & Sons, 181.

LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM. (1984)

The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction of incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. J.A.M.A., 251, 365-375.

LUEPRER, R.V. (1990).

Dislipoproteinemia in the elderly: Special considerations. En: LAROSA, J.C. (ed.). Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 19. Philadelphia, Saunders W.B. Company, 451-463.

MACMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J.; COLLINS, R.; SORLIE, P.; NATON, J.; ABBOTT, R.; GODWIN, J.; DYER, A.; STAMLER, J. Blood Pressure Study: The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet, i, 1261-1267.

MAHESWARAN, R.; BEEVERS, M.; BEEVERS, D.G. (1992).

Effectiveness of advice to reduce alcohol consumption in hipertensive patients. Hypertension, 19, 79-84.

MAHLEY, R.W. (1988).

Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science, 240, 622.

- MAHLEY, R.W. *et al.* (1984).  
Plasma Lpoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid Research*, 25, 1277.
- MAMMEN, E.F.; GIANTURCO, S.H.; WASSEF, M.K. (1988).  
Hypertriglyceridemia, atherosclerosis, and thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 14, 137-292.
- MANGANARO, F. *et al.* (1981).  
Acylgluceronol structure of genetic varieties of peanut oils of varying atherogenic potential. *Lipids*, 16, 508-517.
- MANNINEN, V.; TENKANEN, L.; KOSKINEN, P.; HUTTUNEN, J.K.; MANTARI, M.; HEINONEN, O.P.; FRICK, M.H. (1992).  
Joint effects of serum trygliceride and LDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation*, 85, 37-45.
- MARTIN, M.J. *et al.* (1986).  
Serum cholesterol, blood presure and mortality. a cohort of 361.662 men. *Lancet*, 2, 933-936.
- MASCRES, C. (1990).  
Arterial hypertension in the dentist... a character disorder. *Inf. Dent.*, 72, 983-987.
- MASON, J.W. (1974).  
Specifity in the organization of neuroendocrine profile. *En: Frontiers of neurology and neuroscience research*. Toronto, Neuroscience institute. 68-80.
- MATTSON, F.H.; ERICKSON, B.A.; KLIGMAN, A.M. (1972).  
Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 589-594.
- MBEWU, A.D.; DURRINGTON, P.N. (1990).  
Lipoprotein (a): structure, properties, and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, 301, 1248-1251.
- MENSINK, R.P.; KATAN, M.B. (1987).  
Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high density lipoprotein in helthy men and women. *Lancet*, 1, 125.
- Mc. GILL, H.C.; STERN, M.P. (1979).  
Sex and atherosclerosis. *Atherosclerosis Rev.*, 4, 157-242.



Mc. KINNEY, M.E. et al. (1987).

Cardiovascular changes during mental stress: correlations with presence of coronary risk factor and cardiovascular disease in physicians and dentists. J. Hum. Hypertens., 1, 137-145.

MILLER, N.E. (1982).

Coronary atherosclerosis and plasma lipoproteins: Epidemiology and pathophysiologic considerations. J. Cardiovasc. Pharmacol., 4, 5190-5195.

MILLER, R.I.; MICIK, R.E. (1978).

Contaminación del aire y su control en el consultorio odontológico.

En: CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. (ed.). Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Mexico, W. B. Saunders Company, 451-474.

MOORE, R.D. et al. (1988).

Effect of low dose of alcohol use versus abstention on apolipoproteins AI and B. Am. J. Med., 84, 884-980.

MORRIS, J.N. et al. (1973).

Vigorous exercise in leisure time and the incidence of coronary heart disease. Lancet, 1, 333-339.

NAKAO, J. et al. (1985).

Stimulatory effect of insulin on aortic smooth cell migration induced by 12-2-hydroxy-5,8,10,14,-eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. Diabetes, 34, 185-191.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. (1989).

Diet and health: Implications for reducing chronic disease risk. Washington D.C. National Academy Press.

NEIL, J.; STONE, M.D. (1990).

Diet, lipids and coronary heart disease. En: LAROSA, J.C. (ed.). Endocrinology and Metabolism Clinics of North América, 19. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 321-342.

NESTEL, P.J. et al. (1987).

Suppression by diets rich in fish oil very low density lipoprotein production in men. J. Clin. Invest., 74, 82-89.

NIELSEN, N.; POLAKOFF, P. (1975).

It hurts dentist too. Job Safety and Health, 3, 21-25.

NILSSEN, O. (1991).

The Tromso Study: Identification and controlled intervention on a population of early stage risk drinkers. Preventive Medicine, 20, 518-528.

NORRIS, R.M. (1990).

Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 323, 1704-1705.

NORUM, R. et al. (1982).

Familial deficiency of apolipoproteins A1 and CIII and precocious coronary-artery disease. N. Engl. J. Med., 306, 1513.

OHARA, K.; KLAG, M.J.; SAKAI, Y.; WHELTON, P.K.; ITOH, I.; COMSTOCK, G.W. (1991).

Factors associated with high density lipoprotein cholesterol in Japanese and American telephone executives. American Journal of Epidemiology, 134, 137-148.

OLOFSSON, S.O. et al. (1987).

Apolipoprotein B: structure, biosynthesis and role in the lipoprotein assembly process. Atherosclerosis, 68, 1.

O.M.S. (1983).

Serie de Informes Técnicos n°626. Prevención Primaria de la Hipertensión Arterial: Informe de un grupo científico. Ginebra.

ORCHARD, T.J. et al. (1983).

plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association. Am. J. Epidemiol., 118, 326-337.

ORNISH, D. et al. (1982).

Effects of stress management training and dietary changes in treating ischaemic heart disease. J.A.M.A., 249, 54-59.

ORNISH, D.; BROWN, S.D.; SCHERWITZ, L.W.; BILLINGS, J.H.; ARMSTRONG, W.T.; PORTS, T.A.; McLANAHAN, S.M.; KIRKEEIDE, R.L.; BRAND, R.J.; GOULD, K.L. (1990).  
Can Lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet, 336, 129-133.

OSTLUND, R.E.Jr.; STATEN, M.; KHORT, W.M.; SCHULTZ, J.; MALLEY, M. (1990).

The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL2 cholesterol level in older adults. N. Engl. J. Med., 322, 229-234.

PACKARD, C.J. *et al.* (1983).

Cholesterol feeding increase low density lipoprotein synthesis. *J. Clin. Invest.*, 72, 45-51.

PAFFENBARGER, R.S. (1977).

Physical activity and fatal heart attack: Protection or selection?. *En: AMSTERDAM, E.A.; WILMORE, J.H.; DE MARIA, A.N. Exercise in Cardiovascular Health and Disease.* New York, New York Medical Books, 35-49.

PAFFENBARGER, R.S.; HALE, W.E. (1975).

Work activity and coronary heart mortality. *N. Engl. J. Med.*, 292, 540-550.

PALMER, J.R.; ROSENBERG, L.; SHAPIRO, S. (1989).

"Low yield" cigarettes and the risk of nonfatal myocardial infarction in women. *N. Engl. J. Med.*, 320, 1569-1573.

PARK, R.P. (1978).

Efectos del sonido sobre el dentista. *En: CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. (ed.). Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América*, 3. Mexico, W. B. Saunders Company, 413-428.

PASTERNAK, S.A. (1990).

Afrontar el estrés en el ejercicio profesional de la odontología. *Archivos de Odontología*, 6, 102-108.

PEIRIS, N.A.; STRUVE, M.F.; KISSEBAGH, A.H. (1987).

Relationship of body fat distribution to the metabolic clearance rate of insulin in premenopausal women. *Int. J. Obes.*, 11, 581-589.

PEIRIS, N.A.; GUSTAFSON, A.B.; KISSEBAGH, A.H. (1989).

Health and regional adiposity: Implications for the clinician. *En: Year Book of Endocrinology.* Chicago, Mosby Year Book Inc., 283-289.

PETITTI, D.B.; FRIEDMAN, G.B. (1985).

Cardiovascular and other diseases in smokers of low yield cigarettes. *J. Chron. Dis.*, 38, 581-588.

PHILIPS, R.E. (1981).

Atherosclerosis. *En: Cardiovascular Therapy. A Systemic Approach.* Philadelphia, W.B. Saunders, 276-365.

PHILIPSON, B.E. *et al.* (1985).

Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med., 321, 1210-1216.

POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. (1978).

Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. J. Chron. Dis., 31, 201-306.

PRESTON, J.D.; UJARD, I.C. BOBRICK, M. (1978).

Luz e iluminación en el consultorio odontológico. En: CHRISTEN, A.G; HARRIS, N.O. Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Mexico, W.B. Saunders Company, 429-451.

PYORALA, K. (1979).

Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. Diabetes Care, 2, 131-141.

RABKIN, S.N.; WSONFAL, M.; TATE, R.B. (1977).

Prognosis after acute myocardial infarction, relation to blood pressure values before infarction in a prospective study. Am. J. Cardiol., 40, 604-610.

RAHE R.H.; RUBIN, R.T.; RANSON, J.A. (1974).

The three investigators study. serum uric acid, cholesterol and cortisol variability during stress of everyday life. Psychosomatic medicine, 36, 258-268.

REEVES, J.B.; REEVES, H.C. (1976).

The interrelationship of work and recreation: A case study of the dentist. Texas. Dent. J., 94, 14-16.

REPORT OF THE EXPERT PANEL ON POPULATION STRATEGIES FOR BLOOD CHOLESTEROL REDUCTION. (1991). Circulation, 83, 2154-2232.

RHOADS, G.G. *et al.* (1986).

Lp (a) Lipoprotein as a risk factor of myocardial infarction. J.A.M.A., 256, 2540-2544.

RICHARDSON, E.D.; MALLOY, P.F.; LONGABAUGH, R.; WILLIAMS, J.; NOEL, N.; BEATTIE, M.C. (1991).

Liver function tests and neuropsychologic impairment in substance abusers. Addictive Behaviors, 16, 51-55.

- RIM, E.B.; GIOVANNUCCI, E.L.; WILLET, W.C.; COLDITZ, G.A.; ASCHERIO, A. (1991). Estudio prospectivo sobre consumo de alcohol y riesgo de enfermedad coronaria en varones. Lancet (ed. esp.), 338, 464-468.
- ROSENBERG, L. *et al.* (1981). Early menopausia and risk of myocardial infarction. Am. J. Obstet. Gynecol., 139, 45-47.
- ROSCH, J.P. (1979). Stress and illness. J.A.M.A., 242, 427-428.
- ROSENGREN, A.; WILHELMSSEN, L.; ERIKSSON, E.; RISBERG, B.; WEDEL, H. (1990). Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle-aged men. B. M. J., 301, 1248-1251.
- ROSENBERG, L.; KAUFMAN, D.W.; HELMRICH, S.P.; SHAPIRO, S. (1985). The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N. Engl. J. Med., 313, 1511-1504.
- ROSENBERG, L.; PALMER, J.R.; SHAPIRO, S. (1990). Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. N. Engl. J. Med., 322, 213-217.
- ROSKIES, E. *et al.* (1978). Changing the coronary-prone (type A) behavior pattern in a non clinical population. J. Behav. Med., 1, 201-215.
- ROTHMAN, K.J. (1987). Epidemiología moderna. Madrid, Ediciones Díaz de Santos S.A. 397 p.p.
- ROWE, J.W. *et al.* (1981). Effects of insuline and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal men. Diabetes, 30, 219-225.
- ROWE, N.H.; BROOKS, R.S. (1978). Contagio en el consultorio odontológico. En: CHRISTEN, A.G.; HARRIS, N.O. (ed.). Protección ambiental en el consultorio dental. Clínicas Odontológicas de Norte América, 3. Mexico, W. B. Saunders Company, 487-500.
- RUBIN, K. *et al.* (1988). Induction of B- Type receptors for platelet-derived growth factor in vascular inflammation: Possible implications for development of vascular proliferative lesions. Lancet, 1, 1353-1356.

- RUSSEK, H.I. (1962).  
Emotional stress and coronary heart disease in american physicians, dentists and lawyers. Am. J. Med. Sci., 243, 716-725.
- SACKS, F.M. et al. (1984).  
Ingestion of eggs raises plasma low density lipoprotein in free-living subjects. Lancet, 1, 647-649.
- SALVAGGIO, A.; PERITI, M.; MIANO, L.; TAVANELLI, M.; MARZORATI, D. (1991).  
Body Mass Index and liver enzyme activity in serum. Clin. Chem., 37/5, 720-723.
- SANDERS, T.B. et al. (1985).  
Triglyceride lowering effect of marine polyunsaturates in patient with hypertriglyceridemia. Arteriosclerosis, 5, 459-465.
- SANZ, J. (1992).  
Riesgo cardiovascular en una población laboral. Medicina del Trabajo, 1, 40-50.
- SCANU, A.M. (1988).  
Lipoprotein (a): Apotential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. Arch. Pathol. Lab. Med., 112, 1045-1047.
- SCHAEFER, E.J. et al. (1981).  
The effects os low cholesterol, high polyunsaturated fat, and low fat diets on plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in normal and hypercholesterolemic subjects. Am. J. Clin. Nutr., 34, 1758-1763.
- SCHNEIDER, W.J. et al. (1981).  
Familial dysbetalipoproteinemia: abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits, and cows. J. Clin. Invest., 68, 1075.
- SCHULTE, H.; ASSMANN, G. (1993).  
Tryglicerides and atherosclerosis: The PROCAM experience. Cardiovasc. Risk Factors, 2, 40-48.
- SCHWERTNER, H.A. et al. (1984).  
Relationship between cortisol and cholesterol in men with coronary artery disease and type A behavior. Arteriosclerosis, 4, 59-64.
- SEIDELL, J.C.; MENSINK, R.P.; KATAN, M.B. (1988).  
Measures of body fat distribution as determinants of serum lipids in healthy volunteers consuming and uniform standarized diet. Eur. J. Clin. Invest., 18, 243-249.

SELTZER, C.C. (1990).

Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 323, 1075.

SHEAR, C.L. et al. (1987).

Body-fat patterning and blood pressure in children and young adults. Hypertension, 9, 236-244.

SHEKELLE, R.B.; MC MILLAN, A.; PAUL, O.; LEPPER, M.; STAMLER, J.; LIN, S.; RAYNOR, W.J. (1981).

Diet, serum cholesterol and death from coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 304, 65-70.

SHEPERD, J. et al. (1978).

Effects of dietary polyunsaturated fat and saturated fat on the properties of high density lipoproteins and the metabolism of Apoprotein AI. J. Clin. Invest., 61, 1582-1591.

SHEPERD, J.; PACKARD, C.J. (1987).

Lipid transport through the plasma: The metabolic basis of hyperlipidaemia. En: Lipoprotein Metabolism . Clinical endocrinology and metabolism international practice and research. London, Baillière Tindall, 515-540.

SHIMOKATA, H.; MULLER, D.C.; ANDRES, R. (1989).

Studies in the distribution of fat. Effects of cigarette smoking. J.A.M.A., 261, 1169-1173.

SHIVELY, C.A. et al. (1987).

Body fat distribution as a risk factor for coronary atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. Arteriosclerosis, 7, 226-231.

SLATTERY, M.L.; JACOBS, D.R.; NICHAMAN, M.Z. (1989).

Leisure time, physical activity and coronary heart disease death: The U.S. Rail Road Study. Circulation, 79, 304-311.

SMALL, D.N. (1977).

Cellular mechanisms for lipid deposition in atherosclerosis. New Engl. J. Med., 297, 873-877 y 924-929.

SMITH, V. (1988).

Importance of the regional distribution of adipose tissue. Acta. Med. Scand., 723, 233-236.

SNOOGGER, G. (1986).

Personalidad tipo A, exceso de trabajo y desgaste profesional. Clinicas Odontologicas de Norte America, 4, 43-51.

SNOWDEN, C.B. *et al.* (1974).

Predicting C.H.D. in siblings. A multivariate assesment. The Framingham study. Am. J. Epidemiol., 115, 217-222.

SOBAL, J.; STUNKARD, A.J. (1989).

Socioeconomics status and obesity: A review of the literature. Psychological Bulletin, 105, 2, 260-275.

SOLER, J.T. *et al.* (1988).

Association of body fat distribution with plasma lipids, lipoproteins, apoproteins A1 and B in postmenopausal women. J. Clin. Epidemiol., 41, 1075-1081.

SPADY, D.K.; DIETSCHY, J.M. (1985).

Dietary saturated triacylglycerols suppres hepatic low density lipoprotein activity in the hamster. Prot. Natl. Acad. Sci. Usa., 82, 4526-4530.

ST. CLAIR, R.W. (1976).

Metabolism of the arterial wall and atherosclerosis. Athersc. Rev., 1, 61-118.

STAMLER, J. (1979).

Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. Circulation, 58, 3-19.

STAMLER, J.; NEATON, J.D.; WENTWORTH, D.N. (1989).

Blood presure (systolic and diastolic)and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension, 13 (suppl. 1), 2-12.

STEINBERG, M.A. (1977).

The down hill race: Are you winning or losing?. Chicago Dental Society, Febr., 1977.

STITES, D.P. (1984).

Métodos clínicos de laboratorio para la detección de antígeno y anticuerpo. En: Inmunología Básica y clínica. 5ª ed, México D.F., El manual moderno S.A. de C.V., 338-339.

STOCKWELL, T.; BOLT, L.; MILNER, I.; RUSSELL, G.; BOLDERSTON, H.; PUGH, P. (1991).

Home detoxification from alcohol: its safety and efficacy in comparison with inpatient care. Alcohol and alcoholism, 26, 645-650.

STOUT, R.W. (1970).

Development of vascular lessions in insulin treated animals feed a normal diet. Br. Med. J., 3, 685-687.



STOUT R.W.; BIERMAN, E.L.; ROSS, R. (1975).

Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. Circulation Res., 36, 319-327.

STOUT, R.W. (1977).

The effect of insulin and glucose on sterol synthesis in cultured rat arterial smooth muscle cells. Atherosclerosis, 27, 271-278.

STOUT, R.W. (1982).

Glucose inhibits replication of cultured human endothelial cells. Diabetologia, 23, 436-439.

STOUT, R.W. (1987).

Insulin and atheroma: an update. Lancet, 1, 1077-1079.

SUPERKO, H.R. et al. (1988).

Effects of solid and liquid guar gum on plasma cholesterol and triglyceride concentrations on moderate hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol., 68, 51-55.

SWORD, R.O. (1977).

Stress and suicide among dentists. Dental Survey, 3, 8.

SYTKOWSKY, P.A.; KANNEL, W.B.; D'AGOSTINO, W.B. (1990).

Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med., 322, 1635-1641.

TAGGART, H.; STOUT, R.W. (1980).

Control of D.N.A. synthesis in cultured vascular endothelial and smooth muscle cells. Atherosclerosis, 37, 549-557.

TENG, B. et al. (1983).

Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperbeta lipoproteinemia, normolipidemia, and familial hypercholesterolemia. Proc. Natl. Acad. Sci. Usa., 80, 6662-6666.

THE CHOLESTEROL FACTS. (1990).

A Summary of the Evidence Relating Dietary Fats, Serum Cholesterol and coronary heart disease. A Joint Statement of the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute. Circulation, 81, 1721-1733.

TROXLER, G.R. (1986).

Reacción al estado de tensión y su posible relación con la enfermedad en el humano. Clinicas Odontológicas de Norte América, 4, 15-31.

TSO, P. *et al.* (1984).

The absorption and transport of dietary cholesterol in the presence of peanut oil or randomized peanut oil. Lipids, 19, 11-16.

TUNSTALL, H.; SANS, S.; BALAGUER, I. (1989).

Cambios en los factores de riesgo coronario en el Ensayo Multifactorial Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud. Revista Española de Cardiología, 4, 9-16.

U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (1983). The health consequences of smoking: Cardiovascular diseases. Surgeon General's office on smoking and health. Rockville, Maryland.

VANCLAY, F.; RAPHAEL, B.; DUNNE, M.; WHITFIELD, J.; LEWIN, T.; SINGH, B. (1991).

A community screening test for high alcohol consumption using biochemical and haematological measures. Alcohol and alcoholism, 26, 337-346.

VAN GAAL, L. *et al.* (1988).

Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in N.I.D.D.M. Preliminary results. Diabetes Care, 11, 103-106.

VAN HORN, L. *et al.* (1988).

Serum Lipid response to a fat modified diet, oat-meal enhanced diet. Prev. Med., 17, 377-386.

VAN DOORNER, L.J.P.; ORLEBEKE, K.F. 919820.

stress, personality and serum cholesterol level. J.Human Stress, 8, 24-29.

VAN HORN, L.V. *et al.* (1988).

Serum lipid response to oat product intake with a fat modified diet. J. Am. Diet. Assoc., 86, 759-764.

VILLAR, F.; BANEGAS, J.R. (1991).

La mortalidad cardiovascular en España. Rev. San. Hig. Pub., 65, 5-7.

WATSON, H.E.; KERSHAW, P.W.; DAVIES, J.B. (1991).

Alcohol problems among women in a general hospital ward. British Journal of Addiction, 86, 889-894.

WELBORN, T.A.; WEARNE, K. (1972).

Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insuline concentrations. Diabetes Care, 2, 154-160.

- WILLIAMS, P.T.; KRAUSS, R.M.; VRANIZAN, K.M.; WOOD, P.D.S. (1990).  
Changes in Lipoprotein subfractions during diet-induced and exercise induced weigh loss in moderately overweight men. Circulation, 81, 1293-1304.
- WILSON, P.W.; CUPPLES, L.A.; KANNEL, W.B. (1990).  
Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. Am. Heart J., 121, 586-590.
- WILSON, P.W.; GARRISON, R.J.; KANNEL, W.B.; Mc. GEE, D.L.; CASTELLI, W.P. (1989).  
Is coffee consumption a contributor to cardiovascular disease? Insights from the Framingham Study. Arch. Int. Med., 149, 1169-1172.
- WINTERNIZ, W.W.; QUILLEN, D. (1977).  
Acute hormonal response to cigarette smoking. J. Clin. Pharmacol., 17, 389-397.
- WITZUM, J.; SCHONFELD, G. (1979).  
High density lipoproteins. Diabetes, 28, 326-336.
- ZENKER, G.; KOLTRINGER, P.; BONE, G.; NIEDERNKORN, K.; PFEIFFER, K.; JURGENS, G. (1986).  
Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. Stroke, 62, 249-257.
- ZILVESMIT, D.B. (1979).  
Atherogenesis: A postprandial phenomenon. Circulation, 60, 473-480.

## **ANEXOS**

**ANEXO N 1: MATRIZ DE CORRELACIONES (coeficiente y significación bilateral)**

GRUPO	EDAD	CIGARROS	PAS	COLESTE	TRIGLICE	HDL	LDL	APOA1	APOB100
GRUPO	.0017 P= .985	.2673 P= .003	.2422 P= .007	.4573 P= .000	.2605 P= .003	.0890 P= .326	.4575 P= .000	.2824 P= .001	.4216 P= .000
EDAD	-----	-.2917 P= .001	.2190 P= .015	.3277 P= .000	.2000 P= .026	.0746 P= .410	.2553 P= .004	.0320 P= .724	.3854 P= .000
CIGAR.	-.2917 P= .001	-----	.0001 P= .999	.0996 P= .271	.0251 P= .782	-.0086 P= .924	.0686 P= .449	.1401 P= .121	.1828 P= .042
PAS	.2190 P= .015	.0001 P= .999	-----	.1269 P= .160	.2017 P= .025	-.0306 P= .736	.1901 P= .034	.2954 P= .001	.1130 P= .211
COLEST	.3277 P= .000	.0996 P= .271	.1269 P= .160	-----	.3234 P= .000	.2783 P= .002	.8534 P= .000	.5222 P= .000	.8204 P= .000
TRIGLI	.2000 P= .026	.0251 P= .782	.2017 P= .025	.3234 P= .000	-----	-.3263 P= .000	.2674 P= .003	.1244 P= .169	.3054 P= .001
HDL	.0746 P= .410	-.0086 P= .924	-.0306 P= .736	.2783 P= .002	-.3263 P= .000	-----	.0651 P= .472	.4403 P= .000	.1619 P= .072
LDL	.2553 P= .004	.0686 P= .449	.1901 P= .034	.8534 P= .000	.2674 P= .003	.0651 P= .472	-----	.3834 P= .000	.7000 P= .000
APOA1	.0320 P= .724	.1401 P= .121	.2954 P= .001	.5222 P= .000	.2444 P= .169	.4403 P= .000	.3834 P= .000	-----	.3860 P= .000
APOB100	.3854 P= .000	.1828 P= .042	.1130 P= .211	.8204 P= .000	.3054 P= .001	.1619 P= .072	.7000 P= .000	.3860 P= .000	-----
INSUL	-.0247 P= .785	-.2454 P= .006	.3472 P= .000	-.1362 P= .132	.2982 P= .001	-.2614 P= .003	-.0507 P= .576	-.2475 P= .006	-.0665 P= .463

GRUPO	EDAD	CIGARROS	PAS	COLESTE	TRIGLICE	HDL	LDL	APOA1	APOB100
EJERCI	.0238 P= .793	-.1565 P= .083	-.3581 P= .000	-.3286 P= .000	-.2513 P= .005	-.0667 P= .462	-.3453 P= .000	-.3082 P= .000	-.2423 P= .007
PESO	-.0649 P= .474	.0479 P= .597	.2978 P= .001	-.0027 P= .977	.1387 P= .124	-.2096 P= .019	.0383 P= .672	.1992 P= .027	-.0504 P= .578
TALLA	-.2074 P= .021	.1210 P= .181	.1501 P= .096	-.1695 P= .060	.1007 P= .266	-.1749 P= .052	-.1465 P= .104	.0345 P= .704	-.1284 P= .155
ANOSPR	.9301 P= .000	-.2799 P= .002	.2139 P= .017	.3279 P= .000	.2551 P= .004	.0396 P= .662	.2573 P= .004	-.0059 P= .948	.3734 P= .000
FRECCAR	-.0517 P= .569	.0425 P= .640	.2371 P= .008	.2541 P= .004	.3106 P= .000	-.2200 P= .014	.2813 P= .002	.1966 P= .029	.1535 P= .089
WHR	-.0331 P= .715	.0783 P= .387	.2217 P= .013	.1312 P= .146	.1578 P= .080	-.0467 P= .606	.0952 P= .293	.0068 P= .940	.1223 P= .176
LDLHDL	.1609 P= .074	.0418 P= .645	.1730 P= .055	.4745 P= .000	.5119 P= .000	-.5912 P= .000	.7317 P= .000	.0200 P= .826	.4296 P= .000
B100A1	.3538 P= .000	.0533 P= .556	-.1314 P= .146	.4517 P= .000	.2270 P= .011	-.1244 P= .169	.3977 P= .000	-.3213 P= .000	.7256 P= .000
INDICOR	.0617 P= .496	-.0469 P= .605	.2489 P= .005	.1044 P= .249	.0818 P= .367	-.1259 P= .163	.1466 P= .104	.2186 P= .015	.0181 P= .842
ACUR	.0492 P= .587	-.0351 P= .699	.2643 P= .003	.2212 P= .014	.4662 P= .000	-.1717 P= .057	.2803 P= .002	.1395 P= .122	.0766 P= .398
GOT	-.0367 P= .686	.1165 P= .197	-.1428 P= .114	.0883 P= .330	.1428 P= .114	.1248 P= .167	-.0030 P= .974	.0403 P= .657	.0942 P= .298
GPT	-.0172 P= .850	-.0563 P= .535	.0015 P= .987	.0831 P= .359	.2112 P= .019	.0049 P= .957	.0414 P= .648	-.0169 P= .853	.0539 P= .552

	GRUPO	EDAD	CIGARROS	PAS	COLESTE	TRIGLICE	HDL	LDL	APOA1	APOB100
GGT	.2518 P= .005	.1419 P= .116	.2028 P= .024	.1196 P= .186	.3806 P= .000	.3175 P= .000	.0588 P= .517	.2906 P= .001	.1467 P= .104	.3517 P= .000
GOTGPT	-.0882 P= .330	-.1244 P= .169	.2386 P= .008	-.1643 P= .068	-.1377 P= .127	-.1756 P= .051	.0001 P= .999	-.1409 P= .119	-.0604 P= .505	-.0889 P= .326
	INSUL	EJERCI	PESO	TALLA	ANOSPROF	FRECCARD	WHR	LDLHDL	B100A1	INDICOR
GRUPO	-.0247 P= .785	-.5795 P= .000	.0996 P= .271	.0645 P= .477	-.0165 P= .856	.3566 P= .000	.2389 P= .008	.3573 P= .000	.1790 P= .047	.0579 P= .523
EDAD	.1346 P= .136	.0238 P= .793	-.0649 P= .474	-.2074 P= .021	.9301 P= .000	-.0517 P= .569	-.0331 P= .715	.1609 P= .074	.3538 P= .000	.0617 P= .496
CIGAR.	-.2454 P= .006	-.1565 P= .083	.0479 P= .597	.1210 P= .181	-.2799 P= .002	.0425 P= .640	.0783 P= .387	.0418 P= .645	.0533 P= .556	-.0469 P= .605
PAS	.3472 P= .000	-.3581 P= .000	.2978 P= .001	.1501 P= .096	.2139 P= .017	.2371 P= .008	.2217 P= .013	.1730 P= .055	-.1314 P= .146	.2489 P= .005
COLESTE	-.1362 P= .132	-.3286 P= .000	-.0027 P= .977	-.1695 P= .060	.3279 P= .000	.2541 P= .004	.1312 P= .146	.4745 P= .000	.4517 P= .000	.1044 P= .249
TRIGLI	.2982 P= .001	-.2513 P= .005	.1387 P= .124	.1007 P= .266	.2551 P= .004	.3106 P= .000	.1578 P= .080	.5119 P= .000	.2270 P= .011	.0818 P= .367
HDL	-.2614 P= .003	-.0667 P= .462	-.2096 P= .019	-.1749 P= .052	.0396 P= .662	-.2200 P= .014	-.0467 P= .606	-.5912 P= .000	-.1244 P= .169	-.1259 P= .163
LDL	-.0507 P= .576	-.3453 P= .000	.0383 P= .672	-.1465 P= .104	.2573 P= .004	.2813 P= .002	.0952 P= .293	.7317 P= .000	.3977 P= .000	.1466 P= .104
APOA1	-.2475 P= .006	-.3082 P= .000	.1992 P= .027	.0345 P= .704	-.0059 P= .948	.1966 P= .029	.0068 P= .940	.0200 P= .826	-.3213 P= .000	.2186 P= .015

	INSUL	EJERCI	PESO	TALLA	ANOSPROF	FRECCARD	WHR	LDLHDL	B100A1	INDICOR
APOB100	-.0665 P= .463	-.2423 P= .007	-.0504 P= .578	-.1284 P= .155	.3734 P= .000	.1535 P= .089	.1223 P= .176	.4296 P= .000	.7256 P= .000	.0181 P= .842
INSUL	----- -----	-.1288 P= .154	.1956 P= .030	.1774 P= .049	.1995 P= .026	.0951 P= .293	-.0182 P= .841	.1727 P= .055	.0589 P= .515	.0979 P= .280
EJERCI	-.1288 P= .154	----- -----	-.0668 P= .461	-.0119 P= .896	-.0280 P= .757	-.4663 P= .000	-.1543 P= .087	-.2661 P= .003	-.0067 P= .941	-.0556 P= .540
PESO	.1956 P= .030	-.0668 P= .461	----- -----	.5412 P= .000	-.0837 P= .355	.3046 P= .001	.0848 P= .349	.1565 P= .083	-.1855 P= .039	.7923 P= .000
TALLA	.1774 P= .049	-.0119 P= .896	.5412 P= .000	----- -----	-.2537 P= .004	.2031 P= .024	.0025 P= .978	-.0203 P= .823	-.1767 P= .050	-.0739 P= .415
ANOSPRO	.1995 P= .026	-.0280 P= .757	-.0837 P= .355	-.2537 P= .004	----- -----	-.1065 P= .239	-.0227 P= .802	.1887 P= .036	.3773 P= .000	.0681 P= .453
FRECCA	.0951 P= .293	-.4663 P= .000	.3046 P= .001	.2031 P= .024	-.1065 P= .239	----- -----	.0289 P= .750	.3737 P= .000	-.0333 P= .714	.2072 P= .021
WHR	-.0182 P= .841	-.1543 P= .087	.0848 P= .349	.0025 P= .978	-.0227 P= .802	.0289 P= .750	----- -----	.1410 P= .118	.1789 P= .047	.0870 P= .337
LDLHDL	.1727 P= .055	-.2661 P= .003	.1565 P= .083	-.0203 P= .823	.1887 P= .036	-.0333 P= .714	----- -----	----- -----	.3864 P= .000	.1992 P= .027
B100A1	.0589 P= .515	.1727 P= .055	.0589 P= .515	.1727 P= .055	.0589 P= .515	.1727 P= .055	.0589 P= .515	.1727 P= .055	.0589 P= .515	.1727 P= .055
INDICOR	.0979 P= .280	-.0556 P= .540	.7923 P= .000	-.0739 P= .415	.0681 P= .453	.2072 P= .021	.0870 P= .337	.1992 P= .027	-.1149 P= .204	----- -----
ACUR	.2265 P= .011	-.0738 P= .416	.2518 P= .005	.0034 P= .970	.1050 P= .246	.3477 P= .000	.1176 P= .193	.3607 P= .000	-.0179 P= .843	.3029 P= .001



	INSUL	EJERCI	PESO	TALLA	ANOSPROF	FRECCARD	WHR	LDLHDL	B100A1	INDICOR
GOT	.1113 P= .218	-.0605 P= .504	-.0329 P= .717	.0486 P= .591	-.0084 P= .926	-.0973 P= .282	-.0072 P= .937	-.0164 P= .857	.0560 P= .537	-.0489 P= .590
GPT	.3586 P= .000	-.1791 P= .047	.0721 P= .426	.0237 P= .794	.0155 P= .865	-.0042 P= .963	.0672 P= .459	.1191 P= .188	.0683 P= .451	.0848 P= .349
GGT	.1570 P= .082	-.1865 P= .038	-.0206 P= .820	-.0695 P= .443	.1962 P= .029	.2097 P= .019	.1529 P= .090	.1921 P= .033	.1994 P= .026	.0272 P= .764
GOTGPT	-.3286 P= .000	.2593 P= .004	-.1464 P= .105	.0478 P= .598	-.1206 P= .182	-.0948 P= .295	-.0689 P= .447	-.1515 P= .093	-.0510 P= .574	-.2134 P= .017

	ACUR	GOT	GPT	GGT	GOTGPT
GRUPO	.0258 P= .776	.1221 P= .177	.1829 P= .042	.2518 P= .005	-.0882 P= .330
EDAD	.0492 P= .587	-.0367 P= .686	-.0172 P= .850	.1419 P= .116	-.1244 P= .169
CIGARROS	-.0351 P= .699	.1165 P= .197	-.0563 P= .535	.2028 P= .024	.2386 P= .008
PAS	.2643 P= .003	-.1428 P= .114	.0015 P= .987	.1196 P= .186	-.1643 P= .068
COLESTE	.2212 P= .014	.0883 P= .330	.0831 P= .359	.3806 P= .000	-.1377 P= .127
TRIGLICE	.4662 P= .000	.1428 P= .114	.2112 P= .019	.3175 P= .000	-.1756 P= .051
HDL	-.1717 P= .057	.1248 P= .167	.0049 P= .957	.0588 P= .517	.0001 P= .999

	ACUR	GOT	GPT	GGT	GOTGPT
LDL	.2803 P= .002	-.0030 P= .974	.0414 P= .648	.2906 P= .001	-.1409 P= .119
APOA1	.1395 P= .122	.0403 P= .657	-.0169 P= .853	.1467 P= .104	-.0604 P= .505
APOB100	.0766 P= .398	.0942 P= .298	.0539 P= .552	.3517 P= .000	-.0889 P= .326
INSUL	.2265 P= .011	.1113 P= .218	.3586 P= .000	.1570 P= .082	-.3286 P= .000
EJERCI	-.0738 P= .416	-.0605 P= .504	-.1791 P= .047	-.1865 P= .038	.2593 P= .004
PESO	.2518 P= .005	-.0329 P= .717	.0721 P= .426	-.0206 P= .820	-.1464 P= .105
TALLA	.0034 P= .970	.0488 P= .591	.0237 P= .794	-.0695 P= .443	.0478 P= .598
ANCSPROF	.1050 P= .246	-.0084 P= .926	.0155 P= .865	.1962 P= .029	-.1206 P= .182
FRECCARD	.3477 P= .000	-.0973 P= .282	-.0042 P= .963	.2097 P= .019	-.0948 P= .295
WHR	.1176 P= .193	-.0072 P= .937	.0672 P= .459	.1529 P= .090	-.0689 P= .447
LDLHDL	.3607 P= .000	-.0164 P= .857	.1191 P= .188	.1921 P= .033	-.1515 P= .093
B100A1	-.0179 P= .843	.0560 P= .537	.0683 P= .451	.1994 P= .026	-.0510 P= .574

	ACUR	GOT	GPT	GGT	GOTGPT
INDICOR	.3029 P= .001	-.0489 P= .590	.0848 P= .349	.0272 P= .764	-.2134 P= .017
ACUR	----- -----	.1547 P= .086	.1996 P= .026	.3951 P= .000	-.1389 P= .124
GOT	.1547 P= .086	----- -----	.7946 P= .000	.4496 P= .000	-.2776 P= .002
GPT	.1996 P= .026	.7946 P= .000	----- -----	.4694 P= .000	-.6841 P= .000
GGT	.3951 P= .000	.4496 P= .000	.4694 P= .000	----- -----	-.2928 P= .001
GOT/GPT	-.1389 P= .124	-.2776 P= .002	-.6841 P= .000	-.2928 P= .001	----- -----