

Prevención secundaria de la aterosclerosis *

Secondary prevention of atherosclerosis

JIMÉNEZ-ALONSO, JUAN

Jefe del servicio de Medicina Interna. Hospital "Virgen de las Nieves". 18014 Granada.

RESUMEN

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en los países desarrollados, por las complicaciones a nivel cardíaco, accidentes vasculocerebrales y enfermedad vascular periférica. Aunque su etiología es desconocida si se ha producido en los últimos años un importante progreso en un mejor conocimiento de los llamados factores de riesgo: Las dislipoproteinemias, hipertensión arterial y tabaquismo son los más destacados, pero se han implicado otras muchas condiciones y enfermedades, como edad, sexo masculino, factores genéticos, historia personal o familiar de aterosclerosis, niveles bajos de HDL-colesterol, niveles elevados de lipoproteína (a), diabetes, hiperinsulinemia, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad, sedentarismo, alcoholismo, estrés-personalidad tipo A, niveles elevados de fibrinógeno, mujer postmenopáusicas, uso de anticonceptivos orales o microalbuminuria. Numerosos estudios han probado recientemente que la aterosclerosis es una enfermedad reversible cuando se hace un control adecuado de los diversos factores de riesgo cardiovascular. **Palabras clave:** Aterosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular. Hiperlipoproteinemia. Tabaquismo. Hipertensión arterial.

ABSTRACT

Atherosclerosis is responsible for the majority of deaths in the developed countries. This disorder is the underlying cause of heart attacks, strokes and peripheral vascular disease. Although the etiology is unknown, progress has been made in identifying the risk factors that predispose to it. Thus, a number of conditions are more frequent in the atherosclerotic patients: Hypercholesterolemia, hypertension and cigarette smoking are the most potent, but another conditions has been implicated, such as age, male gender, family or personal history of cardiovascular disease, low HDL-Cholesterol, high lipoprotein (a), diabetes, hyperinsulinemia, left ventricular hypertrophy, abdominal obesity, physical inactivity, alcoholism, stress-type of personality, high fibrinogen levels, postmenopausal woman, use of oral contraceptives or microalbuminuria. The regression or interruption of progression of atherosclerotic lesions can be accomplished in humans, as has been demonstrated in an important number of studies. **Key words:** Atherosclerosis. Cardiovascular risk factors. Hyperlipidemia. Cigarette smoking. Hypertension.

Recibido: 6-6-1995

Aceptado: 14-9-1995

BIBLID [0004-2927(1995 36:4; 483-492]

* Conferencias curso cardiovascular.

La aterosclerosis es la forma más frecuente de arteriosclerosis, nombre genérico que define estrechez y endurecimiento de las arterias. La OMS define la enfermedad como una “combinación de alteraciones de la íntima arterial consistiendo en una acumulación de lípidos, carbohidratos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósitos cálcicos, que también puede afectar a la media”. Cuando dichas lesiones avanzan desde la íntima a la totalidad del vaso se va generando la oclusión del mismo, con la consecuencia de isquemia tisular. La aterosclerosis es responsable de la mayoría de muertes en países occidentales y asimismo causa importante de morbilidad cardiovascular. La enfermedad arteriosclerótica afecta principalmente a las arterias de calibre mediano, como las coronarias, carótidas, renales, basilares, cerebrales y aorta abdominal. A pesar de ser enfermedad tan común y grave, aún se desconoce la etiología, existiendo diversas teorías explicativas-teoría trombogénica o de la incrustación, “reacción a la agresión”, “hipótesis monoclonal”, teoría lisosomal, teoría lipídica, etc. No obstante, ya desde las iniciales publicaciones del estudio Framingham (1), sí hay suficiente evidencia epidemiológica y se conocen bien los factores que predisponen o aumentan su aparición, los llamados factores de riesgo. Son un número variado de características biológicas o hábitos de vida que se presentan más frecuentemente en enfermos de aterosclerosis y en personas aparentemente sanas que posteriormente desarrollan morbilidad cardiovascular.

Los más importantes son las dislipoproteinemias (aumento de colesterol-LDL, aumento de triglicéridos y descenso de c-HDL), hipertensión arterial y el tabaquismo. Éstos, sin embargo, son potencialmente reversibles o al menos controlables con intervenciones higiénico-dietéticas-farmacológicas adecuadas. Otros factores de riesgo, también susceptibles de modificar son la diabetes descontrolada, hiperinsulinemia, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad-predominio abdominal, fibrinógeno, lipoproteína (a), microalbuminuria, alcoholismo, sedentarismo y estrés-personalidad tipo “A”. Otros factores de riesgo destacados y de carácter irreversible son la edad, la herencia, historia personal de enfermedad coronaria, sexo masculino y mujer postmenopáusica (Tabla 1). Cada vez se está valorando más que diversos factores hemostáticos puedan jugar un papel predominante en el desencadenamiento de síndromes coronarios: Así en un estudio multicéntrico europeo publicado recientemente se encontró una asociación significativa entre fibrinógeno, factor antígeno Von Willebrand y antígeno t-Pa y extensión de lesiones coronarias (2). Aún no conocemos de forma precisa la relación entre estos factores hemostáticos y complicaciones coronarias pero lo más probable es que formen parte de un “círculo vicioso” que contribuya a la patogénesis de la aterosclerosis-disfunción endotelial-inflamación.

Tabla 1.—Factores de riesgo cardiovascular

<i>NO MODIFICABLES</i>	<i>MODIFICABLES</i>
Herencia	Dislipoproteinemias
Edad	Hipertensión arterial
Sexo masculino	Tabaquismo
Mujer postmenopáusica	Obesidad
Diabetes Mellitus *	Sedentarismo
Historia personal coronariopatía	Hipertrofia ventricular izq.
	Resistencia a la insulina
	Alcoholismo
	Estrés
	Fibrinógeno
	Microalbuminuria

El concepto de factor de riesgo implica que una persona con solamente uno de ellos es más susceptible a desarrollar la enfermedad aterosclerótica (riesgo relativo entre 2 y 4 para la HTA, tabaquismo, dislipemia) y la presencia de varios aumenta considerablemente la posibilidad de complicaciones cardiovasculares (ver figura 1, tomada del estudio Framingham). Además se ha comprobado que suelen asociarse varios con una frecuencia más significativa, por ejemplo obesidad, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-colesterol.

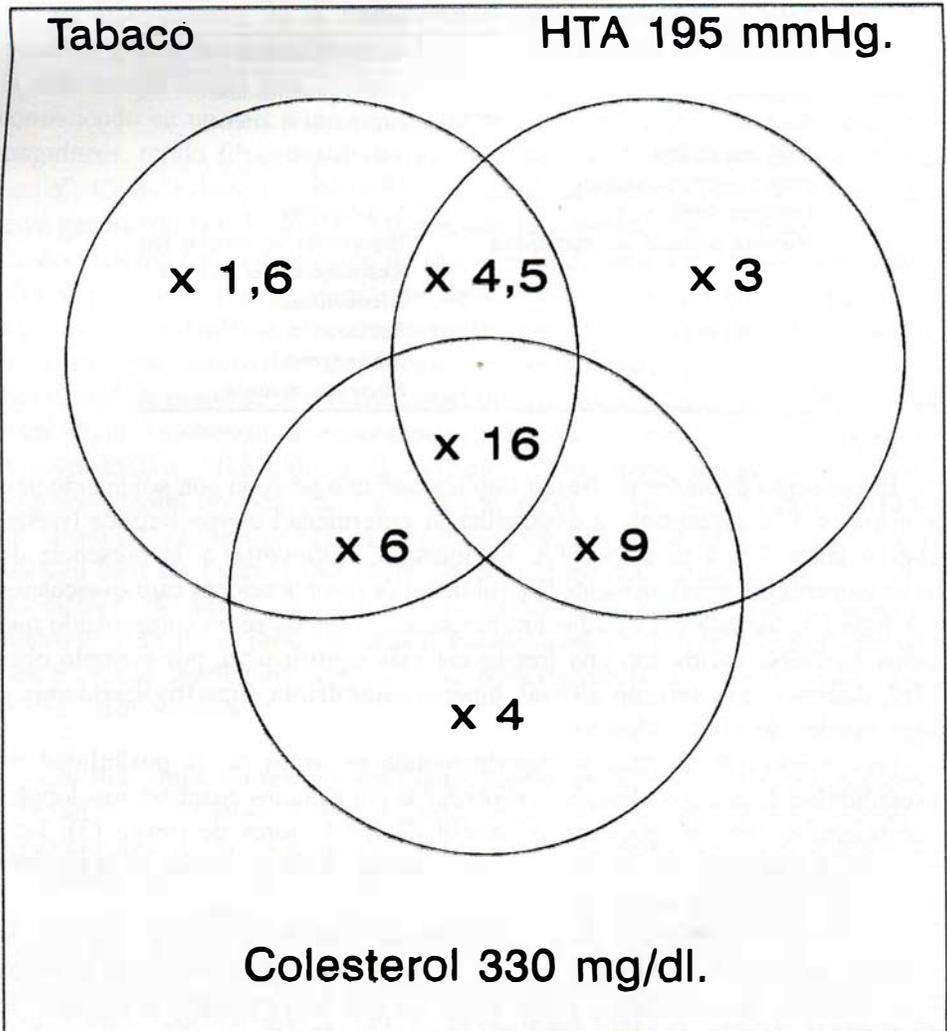
Hay evidencias clínicas y experimentales recientes de la posibilidad de reversibilidad de la aterosclerosis (corroboradas por estudios cuantitativos-doppler y angiografía) tras desaparición o control de los factores de riesgo (3). Este concepto de regresión de la aterosclerosis supone un claro avance en la prevención de la morbi-mortalidad cardiovascular.

La *Prevención primaria* de la aterosclerosis se define como aquella serie de medidas encaminadas a retardar o evitar su aparición. Son diversos los estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego los que han evaluado la eficacia de drogas reductoras de lípidos, con reducciones significativas, aunque pequeñas, de morbimortalidad cardiovascular (4-6).

Más eficaces son las medidas realizadas como *Prevención Secundaria* y de ahí la gran importancia de concienciar a los enfermos que han sufrido ya complicaciones arterioscleróticas. La prevención secundaria son el conjunto de actuaciones sanitarias encaminadas a evitar la recurrencia de complicaciones ateroscleróticas —una vez ya producidas, tales como infarto de miocardio, *angor pectoris*, arritmias fatales, accidentes vasculocerebrales o de extremidades.

Extrapolando para nuestro país los datos de beneficios potenciales tras seguir las recomendaciones de los grupos de expertos internacionales y teniendo

* No obstante un buen control metabólico ayuda a evitar la progresión de la aterosclerosis.



Fuente: Estudio Framingham.

Fig. 1.—El riesgo de enfermedad CV se multiplica con dos o más factores de riesgo. El riesgo basal es varón de 45 años, no fumador, colesterol 185 mg/dl y TA sistólica de 110 mmHg.

en cuenta los principales factores de riesgo en nuestro medio, podemos decir que más del 50% de la mortalidad cardiovascular sería prevenible. Tomando en consideración los factores de riesgo más importantes se puede afirmar en la actualidad que la erradicación del tabaquismo supondría una reducción del 25.5% de muertes cardiovasculares en varones y 6.7% en mujeres.

Parecidos resultados sobre la enfermedad hipertensiva, sedentarismo y dislipemia se seguirían de reducciones en muertes por enfermedad cardiovascular en el

13.2% y 16.3%, 20.8% y 5.5% y 9.4% y 12.4%, entre varones y mujeres respectivamente (7).

El logro de estos resultados exitosos en la prevención de las consecuencias de la aterosclerosis compete a numerosos profesionales sanitarios-control en el manejo de los factores de riesgo-educación sanitaria, administraciones públicas y población en general.

Hay diversos estudios que han evaluado la eficacia de la reducción del colesterol en la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares. Existe al respecto una amplia revisión (8) y los estudios más demostrativos se recogen en la tabla 2.

Tabla 2.—Resultados de los ensayos sobre modificación de colesterol en prevención secundaria

<i>ENSAYO</i>	<i>INTERVENCIÓN</i>	<i>REDUCCIÓN COL</i>	<i>REDUCCIÓN EVENTOS</i>
Coronary drug project (9) **	clofibrato niacina	6% 10%	9% 15%
Stockholm (10)	clofibrato+ ac. nicotínico	13%	29%
POSCH (11) ***	by-pass ileal	23%	35%
Scandinavian (12)	simvastatina	25%	34%

En dos metaanálisis de resultados realizados por Yusuf et al. (13) y Law et al. (14) respectivamente se evaluaron los resultados del efecto de la reducción del colesterol sobre acontecimientos cardiovasculares, tanto en ensayos de prevención primaria como secundaria. La media de reducción del colesterol sérico se situó en torno al 10% y la de la mortalidad cardiovascular disminuyó en un 20%.

Está pues suficientemente demostrado que la reducción del colesterol mediante intervenciones diversas se asocia a una disminución de las complicaciones cardiovasculares, aunque no siempre sea menor la mortalidad global de la población incluida en los estudios. No obstante en un estudio reciente ---el estudio "4S"--- usando la simvastatina como droga reductora de colesterol, además de los beneficios cardiovasculares también se constató una disminución de la mortalidad global (12).

Tras la demostración de los efectos beneficiosos de la reducción del colesterol plasmático se hacía necesario demostrar cuales son los mecanismos que además possibilitaban la mejoría en las complicaciones cardiovasculares. En las hipótesis

** Diferencias de mortalidad CV no significativa con grupo control.

*** Tratamiento de poca relevancia práctica en la actualidad.

al respecto se sugería que dichos tratamientos podían enlentecer la progresión e incluso inducirían una regresión de las lesiones coronarias arterioscleróticas. Este posible mecanismo se ha estudiado recientemente de forma exhaustiva con la realización de análisis cuantitativos angiográficos, en los que se intenta demostrar la reducción de las lesiones vasculares-acompañante de reducción en las cifras de colesterol y complicaciones cardíacas. Los estudios más relevantes en este sentido son el CCAIT (15), FATS (3) y MARS (16), en los que se utilizaban como drogas la lovastatina, resinas y niacina y el STARS (17), LIFESTYLE HEART TRIAL (18) y SCHULER (19), en los que las intervenciones realizadas eran fundamentalmente higiénico-dietéticas. De los resultados globales expresados en los trabajos anteriormente citados, podemos concluir que dados los relativamente pequeños cambios en la disminución de la severidad de las lesiones angiográficas, los no acalarados beneficios fisiológicos de tales cambios y la falta de correlación entre la severidad de las estenosis y la predisposición a infartos, parecería poco probable que los cambios en las estenosis causados por la reducción del colesterol fueran los **únicos** responsables de los beneficios obtenidos tanto en prevención primaria como secundaria. Podría tener otros efectos sobre la vasculatura coronaria la reducción del colesterol? En esta línea se han publicado recientemente los resultados de los trabajos de Treasure *et al.* (20) y Anderson *et al.* (21). En ellos se demuestra que la lovastatina sola y lovastatina + antioxidantes, respectivamente, mejoraban de forma significativa las respuestas mediadas por el endotelio en cuanto a la disfunción vasomotora de las arterias coronarias de pacientes con arteriosclerosis. Presumiblemente ello podría mejorar la regulación local del tono arterial coronario y potencialmente aliviar los síntomas isquémicos.

Como apunte final sobre el tema dislipoproteinemias y enfermedades cardiovasculares conviene recordar que entre las recomendaciones de la sociedad europea de arteriosclerosis se indica la conveniencia de realización de un perfil lipídico a todos los pacientes con enfermedad coronaria y que los objetivos más conservadores en este grupo de enfermos es conseguir cifras de colesterol total entre 195-175 mg/dL y de LDL-Col entre 135-115 mg/dL. Dicha sociedad reconoce que puede ser apropiado mantener cifras de colesterol total entre 175-155 mg/dL y LDL menores de 95 mg/dL (22).

El tabaquismo constituye un factor de riesgo cardiovascular de primer orden y posiblemente el modificable más importante. Las posibilidades de sufrir un IAM es triple en los fumadores respecto de los no fumadores. También está claramente demostrada su vinculación con un mayor riesgo de muerte prematura postinfarto y de recurrencia de la enfermedad. De ahí el gran énfasis que se debe poner en la recomendación del abandono definitivo de este hábito en la población general y evidentemente en los que ya han sufrido complicaciones cardiovasculares. Podemos afirmar sin duda que el abandono del uso del tabaco es la medida más importante que una persona puede tomar en relación con su

salud, superior a la prevención que puedan ejercer los fármacos (23). Así Mulcahy (24), en una amplia revisión del tema, concluye que la mortalidad a medio y largo plazo se reduce más del 50% si se deja de fumar. Conviene recordar en este momento que está bien documentado que en prevención secundaria es más fácil conseguir que los pacientes dejen de fumar, principalmente cuando las recomendaciones se hacen tras sufrir el primer infarto de miocardio.

Por lo que se refiere a la **hipertensión arterial** hace muchos años que está suficientemente demostrado que es un factor de riesgo de primera magnitud, especialmente en cuanto a complicaciones cerebrovasculares e insuficiencia cardiaca. La elevación de la presión arterial diastólica aislada aumenta el riesgo cardiovascular y este es aun mayor cuando la elevación aislada lo es de la presión arterial sistólica; la elevación conjunta de ambas supone un riesgo multiplicativo (25). Así, el adecuado control de la misma contribuye significativamente a disminuir el número de accidentes vasculocerebrales y evitar la aparición de angina e insuficiencia cardiaca. No obstante no hay datos publicados de ensayos controlados que hayan demostrado que un tratamiento correcto de la HTA en prevención secundaria haya disminuido la incidencia de reinfartos de miocardio o muerte súbita. Sin embargo queda fuera de toda duda los beneficios generales que reporta un adecuado control de la enfermedad hipertensiva y la mejora que conlleva de la función ventricular (26-27).

El control de la enfermedad diabética en pacientes arterioscleróticos también tiene un protagonismo destacado en la mejora de la enfermedad arteriosclerótica: Se conoce bien como la diabetes dobla el riesgo de reinfarto en los hombres y lo triplica en las mujeres; la asociación a la resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol disminuido e hipertensión arterial (síndrome X de Reaven (28), representa un factor multiplicativo de riesgo añadido. Por lo que se refiere a otros factores de riesgo tenemos que referirnos a la importancia del control de la obesidad, evitar sedentarismo, disminuir el estrés y práctica de ejercicio físico adecuado a cada paciente. Muchas de estas medidas mencionadas van a contribuir además a la consecución de mayores niveles de colesterol-HDL.

En cuanto a la terapia anticoagulante cada vez es mayor la evidencia de su eficacia en prevención secundaria del infarto de miocardio y otras complicaciones vasculares en general. Así en el estudio ASPECTS (29) se informa de una reducción del 10% en la mortalidad del infarto agudo de miocardio y de un 53% en la recurrencia del mismo y hasta de un 40% en la reducción de accidente vasculocerebral tras tratamiento anticoagulante. Bien es cierto que en este estudio se describen hasta un 3.9 de incremento en complicaciones hemorrágicas, pero los beneficios obtenidos no ofrecen dudas.

Como resumen de los datos anteriormente expuestos es crucial significar que la prevención secundaria debe realizarse enmarcada en una cardioprotección global. Esta debe siempre incluir educación sanitaria sobre una dieta adecuada-asesoramiento de una dieta mediterránea-práctica de ejercicio físico regular,

mantenimiento de peso ideal, apoyo psicológico y terapia grupal para mejorar los aspectos psicológicos de los pacientes e insistencia en la necesidad evitar el tabaco y consumir bebidas alcohólicas solo en muy pequeña cantidad (30). Sin duda alguna serán imprescindibles las medidas encaminadas al control de las posibles enfermedades asociadas (especialmente tabaquismo, dislipoproteinemias, HTA, diabetes y obesidad).

No obstante hay aún muchas dudas por aclarar, por ejemplo en qué situaciones son más eficaces los tratamientos hipolipemiantes (31-32), influencia real de la dieta rica en pescados (33) y ligera-moderada en alcohol (34-35), quedando para un futuro las nuevas y esperanzadoras técnicas de prevención de estenosis vasculares a través de la terapia genética, tratamientos dietético con suplementos de folato, etc. (36-37).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) DAWBER, TR.: "The Framingham study" (1980). Cambridge: Harvard University press.
- (2) THOMPSON, SG., KIENAST, J., PYKE, S., ET AL: "Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris". *N Engl J Med* (1995), **332**: 635-41.
- (3) BROWN, G., ALBERS, J. J., FISHER, L. D., et al: "Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B". *N Engl J Med* (1990), **323**:1289-98.
- (4) LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM. "The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease". *JAMA* 1984, **251**:351-64.
- (5) MANNINEN, V., ELO, M. O., FRICK, M. H., et al: "Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study". *JAMA* (1988), **260**:641-51.
- (6) ROUSSOUW, J. E.: "The effects of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk". *Med Clin North Am* (1994), **78**: 181-95.
- (7) BANEGAS, J. R., RODRÍGUEZ ARTALEJO, F., DOMÍNGUEZ, V., REY CALERO, J.: "How much benefit can be obtained from cardiovascular disease intervention programs". *Rev Epidem Sante Publ* (1992), **40**:313-322.
- (8) LEVINE, J. F., KEANEY, Jr. and VITA. J. A.: "Medical progress: Cholesterol reduction in cardiovascular disease-Clinical benefits and possible mechanism". *N Engl J Med* (1995), **332**: 512-21.
- (9) CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP: "Clofibrate and niacin in coronary heart disease". *JAMA* (1975), **231**:360-81.
- (10) CARLSON, L. A., ROSENHAMER, G.: "Reduction of mortality in the Stockholm ischaemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid". *Acta Med Scand* (1988), **223**:405-18.
- (11) BUCHWALD, H., VARCO, R. L., MATSS, J. P. et al.: "Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: Reprt of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH)". *N Engl J Med* (1990), **323**:946-55.

- (12) SCANDINAVIAM SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: "Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The scandinavian simvastatin survival study (4S)". *Lancet* (1994), **344**:1383-9.
- (13) YUSUF, S., WITTES, J., FRIEDMAN, L.: "Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification". *JAMA* (1988), **260**:2259-63.
- (14) LAR, R. M., WALD, N. J., THOMPSON, S. G.: "By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentrations lower risk of ischaemic heart disease?". *BMJ* (1994), **308**:367-72.
- (15) WATERS, D., HIGGINSON, L., GLADSTONE, P. et al.: "Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductasa inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial". *Circulation* (1994), **89**:959-68.
- (16) BLANKENHORN, DH., AZEN, SP., KRAMSCH DM., et al.: "Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)". *Ann Int Med* (1993), **119**:969-76.
- (17) WATTS, GF., LEWIS, B., BRUNT, JNH., et al.: "Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas 'Atherosclerosis Regression Study (STARS)". *Lancet* (1992), **339**:563-9.
- (18) ORNISH, D., BROWN, SE., SCHERWITZ, LW: "Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial". *Lancet* (1990), **336**:129-33.
- (19) SCHULER, G., HAMBRECHT, R., SCHIERF, G., et al.: "Regular exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease". *Circulation* (1992), **86**:1-11.
- (20) TREASURE, C. B., KLEIN, J. L., WEINTRAUB, W. S. et al.: "Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease". *N Engl J Med* (1995), **332**:481-7.
- (21) ANDERSON, T. J., MEREDITH, I. T., YEUNG, A. C., FREI, B., SELWYNG, A. P., GANZ, P.: "The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion". *N Engl J med* (1995), **332**:488-93.
- (22) PREVENCIÓN OF CORONARY HEART DISEASE: SCIENTIFIC BACKGROUND AND NEW CLINICAL GUIDELINES. "Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the international task force for prevention of coronary heart disease". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (1992), **2**:113-156.
- (23) GREENBAUM, R. A.: "Routine use of beta-blockers following myocardial infarction: A note of dissent". *J Roy Soc Med* (1987), **80**:402-3.
- (24) MULCAHY, R.: "Influence of cigarette smoking on morbidity and mortality after myocardial infarction". *Br Heart J* (1983), **49**:410-15.
- (25) MACMAHON, S., PETO, R., CUTLER, J. et al.: "Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias". *Lancet* (1990), **335**:765-774.
- (26) PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO DE MIOCARDIO. Vol. 1. Ed. Bayés de Luna. Editorial MCR, S.A. (1994), pág. 69-79.
- (27) KAPLAN, N.: "Antihypertensive therapy to maximally reduce coronary risk". *Am Heart J* (1993), **125**:1487.
- (28) REAVEN, G. M.: "Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease". *Diabetes* (1988), **37**:1595-1607.
- (29) VAN BERGEN, PFMM. et al.: "Costs and effects of long-term oral anticoagulation treatment after myocardial infarction". *JAMA* (1995), **273**:925-8.
- (30) QUINN, T. G. et al.: "Development of new coronary atherosclerotic lesions during a 4-

- year multifactor risk reduction program: The Stanford coronary risk intervention project (SCRIP)". *J Am Coll Cardiol* (1994), **24**:900-8.
- (31) AMARENCO, P., *et al.*: "Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke". *N Engl J Med* (1994), **331**:1474-9.
- (32) HEBERT, P. R., *et al.*: "An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke". *Arch Int Med* (1995), **155**:50-5.
- (33) ASCHERIO, A., RIMM, E. B., STAMPFER, M. J., GIOVANNUCCI, E. L., WILLETT, W. C.: "Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men". *N Engl J Med* (1995), **332**:977-82.
- (34) DOLL, R., PETO, R., HALL, E., WHEATLEY, K., GRAY, R.: "Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male british doctors". *Br Med J* (1994), **309**:911-8.
- (35) FUCHS, Ch. S., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A. *et al.*: "Alcohol consumption and mortality among women". *N Engl J Med* (1995), **332**:1245-50.
- (36) OBNO, T. *et al.*: "Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury". *Science* (1994), **265**:781-4.
- (37) SELHUB, J., JACQUES P. F., BOSTOM A. G., *et al.*: "Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis". *N Engl J Med* (1995), **332**:286-91.