



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efecto de la Dieta Mediterránea sobre los patrones de tratamiento farmacológico en adultos con alto riesgo cardiovascular

Margarita Ribó-Coll

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**EFFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LOS
PATRONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN
ADULTOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR**

Margarita Ribó-Coll

Barcelona, 2022

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT: Alimentació i Nutrició

**EFFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LOS
PATRONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN
ADULTOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR**

Memoria presentada por Margarita Ribó-Coll para la obtención del título de
doctora por la Universidad de Barcelona

Dra. Rosa M. Casas Rodríguez
Directora

Dr. Ramón Estruch Riba
Director

Margarita Ribó-Coll
Doctoranda

Dra. Rosa María Lamuela Raventós
(Tutora)

Margarita Ribó-Coll
Barcelona, 2022

1. RESUMEN

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), representan la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados y su aumento continúa a nivel mundial. Su denominación hace referencia a varias enfermedades de diferentes etiologías, cuya causa más común es la aterosclerosis. Sabemos que la adherencia a un estilo de vida poco saludable junto a unos malos hábitos alimentarios se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular (RCV). Sin embargo, diversos estudios como el estudio PREDIMED han mostrado que seguir una dieta saludable como la Dieta Mediterránea (DietMed) y la práctica de actividad física (AF) de manera regular, podrían limitar o reducir la aparición de ECV y posiblemente con un menor uso de medicamentos para las ECV. La DietMed se caracteriza por una ingesta notable de aceite de oliva virgen extra (AOVE), frutos secos (FS), verduras, legumbres y cereales integrales, un consumo moderado de pescado, marisco y carne blanca, un bajo consumo de productos lácteos, carnes rojas y procesadas y la ingesta ocasional de alcohol en forma de vino en las principales comidas. Por otra parte, la AF regular se asocia con menores tasas de mortalidad cardiovascular y la mortalidad total. Varios factores de riesgo (FR) pueden ser modificados de forma efectiva mediante la práctica regular de ejercicio. Además, de medidas preventivas resulta fundamental la implantación de un tratamiento farmacológico.

Objetivos

El objetivo de esta tesis doctoral es determinar si seguir una DietMed (en relación a una dieta control baja en grasas), incrementar la calidad de un patrón dietético o promover el consumo de alguno de sus alimentos principales (aceite de oliva, frutos secos, verduras, frutas, legumbres, cereales integrales, pescado, carnes blancas, lácteos fermentados) se asocia con un menor debut de individuos que deban iniciar un

tratamiento nuevo de fármacos para el tratamiento de la diabetes, dislipemia, hipertensión, así como para evitar la aparición de trombos en una población de adultos mayores con alto RCV en el marco del estudio PREDIMED. Adicionalmente, se pretende evaluar si la alta adherencia a la DietMed y la actividad física en tiempo libre (LTPA, por sus siglas en inglés) de forma individual y combinada, están asociadas con un menor riesgo de iniciar el uso de fármacos cardiometabólicos.

Resultados

Los resultados mostraron que una DietMed enriquecida con (AOVE) es capaz de disminuir el riesgo de iniciar el uso de inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K (ERK) respecto a la dieta control. El uso de ERK parece asociarse con un mayor riesgo de ECV en los participantes del grupo control. Por otra parte, se observó que una DietMed+AOVE es capaz de reducir el riesgo de iniciar el uso de medicamentos antihipertensivos en comparación con los participantes del grupo control un 14%. Además, se observó que en este mismo grupo hubo una disminución de intensificar la terapia antihipertensiva en los participantes que usaban dos fármacos al inicio del estudio. Finalmente, una alta adherencia a una DietMed junto con altos niveles de AF tuvieron un efecto sinérgico para reducir las concentraciones de glucosa y el uso de fármacos cardiovasculares.

Conclusión

En conclusión, nuestro trabajo confirma los hallazgos previos y contribuye a la evidencia que seguir una DietMed mejora los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y sugieren que este patrón dietético va asociado a una reducción en el riesgo de empezar a ser usuario de medicación para las ECV, reforzando la idea de que la DietMed es un patrón útil en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en personas mayores con alto RCV. Además, en las personas con alto RCV, la adherencia a la DietMed en combinación con LTPA se asocia a una disminución del riesgo de iniciar medicamentos relacionados con ECV.

ABSTRACT

A continuación, se escribe un resumen en inglés.

A summary in English of the present doctoral thesis is written below.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) represent the main cause of morbidity and mortality in developed countries and their cause is atherosclerosis. An unhealthy lifestyle together with poor eating habits increases cardiovascular risk (CVR). The PREDIMED study has shown that following a Mediterranean Diet (MedDiet) and practicing physical activity (PA) on a regular basis could reduce the appearance of CVD by 30%. The MedDiet is characterized by an intake of olive oil, nuts, vegetables, fruits, legumes, whole grains, fish, white meat, fermented dairy products. Also, regular PA is associated with lower rates of cardiovascular, as well as improvement of some risk factors. In addition to these preventive measures, the implementation of pharmacological treatment is essential.

Objectives

The objective of this doctoral thesis is to determine whether to follow a MedDiet (in relation to a low-fat control diet), increase the quality of a dietary pattern or promote the consumption of key foods in the MedDiet is associated with a lower debut of starting a new cardiometabolic treatment. In addition, it is intended to assess whether high adherence to the MedDiet and leisure-time physical activity (LTPA) individually or in combination, are associated with a lower risk of starting the use of these drugs. The results showed that a MedDiet enriched with extra virgin olive oil (EVOO) reduces the risk of starting the use of antithrombotic and antihypertensive compared to the control diet, reduces the risk of starting the use of antihypertensive drugs.

Results

The results showed that a MedDiet enriched with extra virgin olive oil (EVOO) reduces the risk of starting the use of antithrombotic and antihypertensive drugs. In addition, it was observed a decreased intensifying antihypertensive therapy in participants that used two drugs at baseline. Finally, high adherence to the MedDiet and regular PA had a synergistic effect on the reduction of glucose concentrations and the use of cardiovascular drugs.

Conclusion

In conclusion, our work contributes to the evidence that following a MedDiet improves CVRF and suggests that this dietary pattern is associated with a reduced risk of starting to use CVD medication. Furthermore, in people with high CVR, adherence to the MedDiet in combination with LTPA is associated with a lower risk of starting a new CVD treatment.

2. ÍNDEX

1. RESUMEN	3
2. ÍNDEX	7
3. ABREVIACIONES	9
4. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	13
5. INTRODUCCIÓN	14
5.1. LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	14
5.1.1. <i>Definición y fisiopatología</i>	14
5.1.2. <i>Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares</i>	15
5.1.3. <i>Arteriosclerosis como base de las enfermedades cardiovasculares</i>	18
5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	24
5.2.1. <i>Factores de riesgo no modificables</i>	25
5.2.1.1. <i>Edad</i>	25
5.2.1.2. <i>Sexo y etnia</i>	26
5.2.1.3. <i>Genética e historia familiar</i>	27
5.2.2. <i>Factores modificables</i>	29
5.2.2.1. <i>Presión arterial</i>	29
5.2.2.2. <i>Colesterol y triglicéridos</i>	31
5.2.2.3. <i>Metabolismo de la glucosa</i>	35
5.2.2.4. <i>Peso corporal</i>	37
5.2.2.5. <i>Tabaquismo</i>	38
5.2.2.6. <i>Estrés oxidativo e inflamación</i>	39
5.2.2.7. <i>Trombosis</i>	43
5.2.2.8. <i>Otros factores de riesgo</i>	44
5.3. ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR ...	52
5.3.1. <i>Estrategias farmacológicas</i>	56
5.3.1.1. <i>Fármacos antihipertensivos</i>	57
5.3.1.2. <i>Fármacos hipolipemiantes: hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes</i>	59
5.3.1.3. <i>Fármacos hipoglucemiantes</i>	61

5.3.1.4.	<i>Fármacos antitrombóticos: antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes</i>	62
5.3.1.5.	<i>Otros fármacos cardiovasculares: antianginosos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos</i>	63
5.3.2.	<i>Modificaciones dietéticas</i>	66
5.3.2.1.	<i>Patrones dietéticos saludables: la dieta Mediterránea</i>	72
5.3.2.2.	<i>Actividad física</i>	76
5.4.	MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: DIETA MEDITERRÁNEA Y ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE	79
5.4.1.	<i>Modulación de la presión arterial</i>	81
5.4.2.	<i>Modulación del colesterol y los triglicéridos</i>	84
5.4.3.	<i>Modulación del metabolismo de la glucosa</i>	86
5.4.4.	<i>Modulación del estrés oxidativo, la inflamación de bajo grado y los estados pro-trombóticos</i>	88
5.4.5.	<i>Modulación de otras patologías cardiovasculares: arritmia, insuficiencia cardíaca</i>	91
6.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	93
7.	RESULTADOS	95
8.	DISCUSIÓN	134
9.	CONCLUSIONES	144
10.	BIBLIOGRAFÍA	147
11.	ANEXO	183

3. ABREVIACIONES

ACV, Accidente Cardio Vascular

ATB, Antitrombina

AVC, Accidente Vascular Cerebral

CAC, Calcificación Arterial Coronaria

CC, Cardiopatía coronaria

CI, Cardiopatía isquémica

DALYs (Disability Adjusted Life Years) corresponden a los **años de vida ajustados por la Discapacidad** o AVADs por su sigla en español.

DietMed, Dieta Mediterránea.

EA, Enfermedad aterosclerótica

EAC, Enfermedad aterosclerótica coronaria

EAEI, Enfermedad arterial de las arterias inferiores

EC, enfermedad coronaria

ECA, Enzima convertidora de angiotensina

ECC, Enfermedad cardíaca coronaria

ECV, enfermedad cardiovascular.

EVC, Eventos vasculares cerebrales

FA (fibrilación auricular)

FC, Frecuencia cardíaca

FRCV Factor de riesgo cardiovascular

FRS, Framingham risk score

GC, Gasto Cardíaco

HBPM, Heparina de bajo peso molecular

HNF, Heparina no fraccionada
IAM, Infarto agudo de miocardio
IC Insuficiencia Cardiaca
IRC, Insuficiencia renal crónica
LTPA, Leisure-time physical activity
OMS, Organización Mundial de la Salud
PA, Presión arterial
RCV, Riesgo cardiovascular
RPT, Resistencia periférica total
SCA Síndrome coronario agudo
SNC Sistema Nervioso Central
TIH, Trombocitopenia inducida por heparina
WHO, World Health Organization

Tesis en formato compendio de publicaciones.

Esta tesis consta de tres objetivos principales, 3 artículos publicados y una revisión bibliográfica.

Manuscrito 1:

Sara Castro-Barquero, **Margarita Ribó-Coll**, Camille Lassale, Anna Tresserra-Rimbau, Olga Castañer, Xavier Pintó, Miguel Ángel Martínez-González, José V. Sorlí, Jordi Salas-Salvadó, José Lapetra, Enrique Gómez-Gracia, Ángel M. Alonso Gómez, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Emilio Sacanella, Francisco Javier Basterra-Gortari, Olga Portolés, Nancy Babio, Montserrat Cofán, Emilio Ros, Ramón Estruch and Álvaro Hernáez. “*Mediterranean Diet Decreases the Initiation of Use of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors and Their Associated Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Trial*”, se ha publicado en la revista *Nutrients* (IF: 6.706, Q1 de la categoría “Nutrition & Dietetics”). *equal contribution.

Manuscrito 2:

Margarita Ribó-Coll, Camille Lassale, Emilio Sacanella, Emilio Ros, Estefanía Toledo, José V. Sorlí, Nancy Babio, José Lapetra, Enrique Gómez-Gracia, Ángel M. Alonso-Gómez, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Xavier Pinto, Olga Castañer, Javier Díez-Espino, José I. González, Nerea Becerra-Tomás, Montserrat Cofán, Andrés Díaz-López, Ramón Estruch, and Álvaro Hernáez. “*Mediterranean diet and antihypertensive drugs use: Findings from the PREDIMED intervention trial*”, se ha publicado en la revista *Journal of Hypertension* (IF: 4.776, Q2 de la categoría “Peripheral Vascular Disease”).

Manuscrito 3:

Margarita Ribó-Coll, Sara Castro-Barquero, Camille Lassale, Emilio Sacanella, Emilio Ros, Estefanía Toledo, José V. Sorlí, Andrés Díaz-López, José Lapetra, Carlos Muños-Bravo, Fernando Arós, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Xavier Pinto, Olga

Castañer, César I. Fernández-Lázaro, Olga Portolés, Nancy Babio, Ramón Estruch and Álvaro Hernáez. *“Mediterranean Diet and Physical Activity Decrease the Intiation of Cardiovascular Drug Use in High Cardiovascular Risk Individuals: A Cohort Study, se ha publicado en la revista Antioxidants (IF: 7.675, Q1 de la categoría “Food Science & Technology”).*

4. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La investigación realizada en este trabajo de tesis se enmarca dentro del proyecto PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), un ensayo clínico multicéntrico realizado entre 2003 y 2011, que evaluó la eficacia de la Dieta Mediterránea (DietMed) en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV). La adherencia a una DietMed ha demostrado ser capaz de disminuir la incidencia de ECV (1), diabetes tipo 2 (2) y sus complicaciones (3), cáncer de mama y colorrectal (4,5) y fracturas de cadera (6). Estos beneficios podrían estar relacionados con una disminución del uso de medicamentos para las anteriores patologías a causa de una mejora del estado general de salud de los participantes. En referencia al uso de fármacos en el estudio PREDIMED, únicamente se examinaron de forma general las diferencias entre las proporciones de individuos tratados con fármacos para enfermedades cardiometabólicas (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes, antidiabéticos orales e insulinas) a lo largo del estudio, análisis en el cual no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de intervención dietética a los 3 y 5 años (1), pero no se había hecho ningún estudio respecto a los cambios al debut del uso de los diferentes tratamientos farmacológicos debidos a cambios en la dieta.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

5.1.1. Definición y fisiopatología

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y su aumento continúa a nivel mundial (7). Su denominación hace referencia a varias enfermedades con diferentes etiologías que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos y que tienen causas, síntomas y tratamientos diferentes (8). Dentro de este grupo se incluyen: cualquier muerte resultante de un infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, muerte por insuficiencia cardíaca (IC), muerte por ictus, la cardiopatía coronaria (arteriopatía coronaria y cardiopatía isquémica), el ictus o accidente vascular cerebral (AVC), la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía reumática (9) siendo la causa más común de las ECV la aterosclerosis. La aterosclerosis se caracteriza por la presencia de una placa de ateroma, que es la lesión básica, y está compuesta principalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, la cual puede pasar por diferentes estadios siendo el último el que puede conducir al evento final, es decir, al trombo como consecuencia de la oclusión total de la pared arterial, la gran cantidad de moléculas inflamatorias. Y la gran tensión arterial a la que es sometida la pared haciéndola cada vez más vulnerable e inestable y facilitando así su ruptura (10) .

En las últimas décadas los hábitos alimentarios han cambiado paulatinamente y esto se ha traducido en un aumento del RCV y de la enfermedad coronaria (EC). Se estima que un cambio de la sociedad hacia un estilo de vida que incluye la práctica de AF de manera regular y una alimentación como la DietMed, podrían limitar e incluso reducir la incidencia de ECV (11). En sujetos que ya han tenido antecedentes clínicos de ECV, las medidas relacionadas con el estilo de vida son, si cabe, más relevantes. Así, una dieta adecuada debe estar presente en cualquier etapa de patología cardiovascular con o sin tratamiento farmacológico para evitar la aparición de nuevas

manifestaciones clínicas (12). Seguir una dieta saludable se asocia a menor riesgo de HTA, mejor perfil lipídico, mejor control del metabolismo de la glucosa y mantenimiento del peso corporal (13). También, la AF regular es otro de los grandes pilares fundamentales en la prevención de la ECV, y se asocia con menores tasas de mortalidad CV y la mortalidad total (14). Varios FR pueden ser modificados de forma efectiva mediante la práctica regular de ejercicio, como la HTA, la hipercolesterolemia, o la hipertrigliceridemia, la obesidad o el sedentarismo (15). Sin embargo, además de las medidas no farmacológicas (deshabitación tabáquica, dieta equilibrada, pérdida de peso y ejercicio físico regular) y desde el comienzo de la aparición de cuadros clínicos graves es fundamental la implantación de un tratamiento farmacológico (16). Este tratamiento incluye fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (16).

5.1.2. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

La enfermedad coronaria (EC) se considera un importante problema de salud pública que conlleva además un aumento de la discapacidad en el mundo y de los costes económicos en el sistema sanitario de los distintos países (9).

Según la Organización de la Salud (OMS), las ECV se han mantenido como la principal causa de muerte a nivel mundial durante los últimos 20 años, si bien ahora están provocando más muertes que nunca (17). De acuerdo con los datos de la OMS estiman que, en el año 2021, 17,9 millones de personas murieron por esta causa, cifra que representa un 32% de todas las muertes registradas en el mundo (18). El 85% se debieron a infartos y accidentes cerebrovasculares (ACV) (19). Además, más de las tres cuartas partes de las muertes por ECV tienen lugar en países de ingresos bajos y medianos (18). Las ECV suponen la principal causa de muerte en los países occidentales y está creciendo su incidencia en el resto del mundo existiendo razonables argumentos para pensar que la tendencia continuará, ante el espectacular aumento del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial (13). Los datos de la OMS

muestran que la cardiopatía isquémica (CI) es la mayor causa de defunción en el mundo seguida del ACV representando el 16% y el 11% respectivamente, del total de muertes en los países desarrollados (20). Los casos prevalentes de ECV total casi se duplicaron de 271 millones en 1990 a 523 millones en 2019 y el número de muertes por ECV aumentó continuamente, así como los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y años de vida perdidos (21). Se estima que, en 2030, casi 23,3 millones de personas, 36% más que en 2008, morirán por ECV (22) (Figuras 1 y 2).

Causas principales de defunción en el mundo

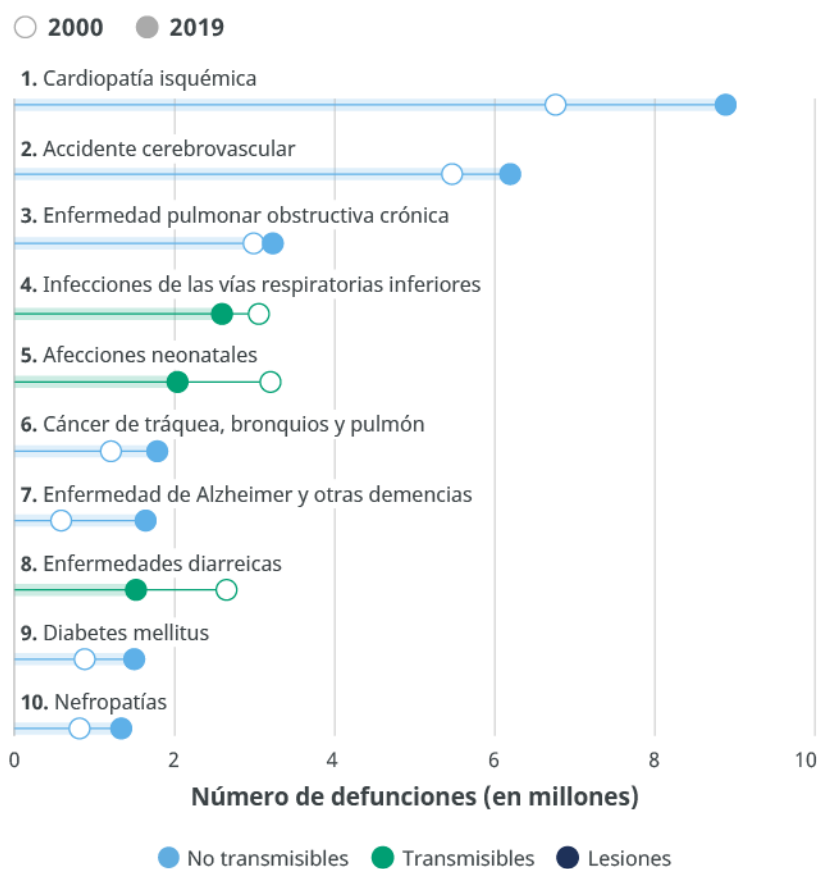


Figura 1. Fuente: WHO Global Health Estimates 2020 (20).

PROYECCIÓN NÚMERO DE MUERTES EN EL MUNDO POR DIVERSAS CAUSAS 2004 - 2030

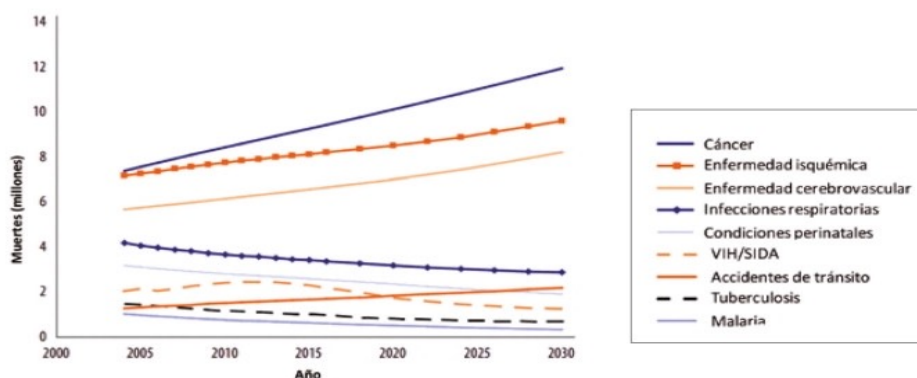


Figura 2. Traducido en base a World Health Organization. Causes of death in WHO. The global burden of disease. Geneve: WHO Press, 2004 p 8-26 (23).

Cabe destacar que en las últimas décadas la mortalidad por EC ha disminuido en los países desarrollados (24). A pesar del persistente aumento en la prevalencia de la obesidad y la diabetes, más de la mitad de la reducción en la mortalidad vascular se ha atribuido a los importantes avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento farmacológico de la HTA, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y a un mejor control de los FR en la población general y particularmente a un mejor control del colesterol y de la presión arterial (PA), a la reducción del tabaquismo y el sedentarismo (24). No obstante, estas mejoras en el control de los FR en países desarrollados se han visto disminuidos ante el incremento de la prevalencia tanto de la obesidad como de la diabetes considerando estos dos factores la causa de aproximadamente un 18% de mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) (25).

Si bien, datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), indican que la tasa de mortalidad cardiovascular en España ha disminuido en los últimos años (16), la EC sigue siendo la principal causa individual de muerte de la población española y el síndrome coronario agudo (SCA) es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y alto coste sanitario (26). Aunque es importante destacar que en el

contexto de la pandemia de la COVID-19 se produjo un aumento de las muertes por causa cardiovascular. El coronavirus fue más agresivo en aquellos individuos que tenían patologías previas, como la ECV (27). Aunque todavía no se han analizado a fondo estos datos, no hay que perder de vista que cada día murieron 328 personas por causa cardiovascular durante el primer año de pandemia (27).

Se estima que los casos de SCA tiendan a estabilizarse entre 2005 y 2049 en la población de 25 a 74 años y aumente significativamente en la población mayor de 74 años. Además, se cree que los casos de SCA irán en aumento hasta el año 2049 debido al envejecimiento de la población, aunque existe una tendencia a estabilizarse en la población menor de 75 años (26). **(Figura 3).**

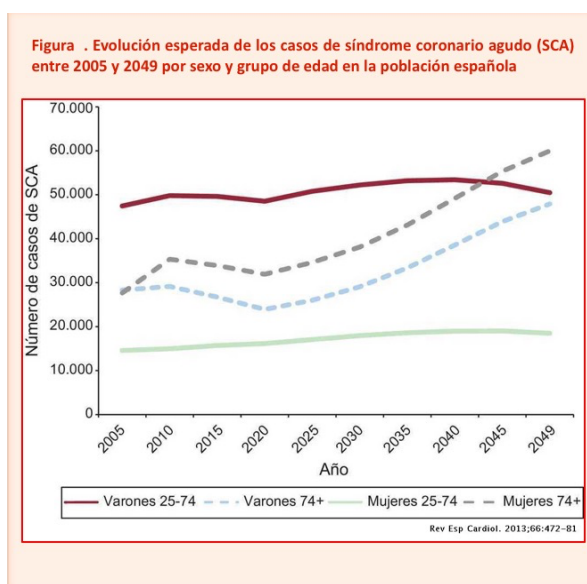


Figura 3: Número de casos de síndrome coronario agudo, tendencia de 2005 a 2049 por grupos de edad y sexo en población española. SCA, síndromes coronarios agudos. (26).

5.1.3. Arteriosclerosis como base de las enfermedades cardiovasculares

El término arteriosclerosis hace referencia a un conjunto de alteraciones de las arterias que se caracterizan por el engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial. La aterosclerosis es un tipo de arterioesclerosis que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, y se caracteriza por el depósito de lípidos en la íntima vascular (28).

La arteriosclerosis es un proceso patológico complejo y progresivo de la pared arterial que afecta principalmente a las arterias coronarias, cerebrales y periféricas (29). En la lesión arteriosclerosa participan un gran número de factores, destacando el endotelio, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las células musculares (CML) y moléculas que inician y fomentan la inflamación de la placa con un papel fundamental en su progresión y crecimiento (29). Su lesión básica es la placa de ateroma (30). La aterosclerosis es la forma más frecuente de ECV. Sus manifestaciones clínicas más importantes son el IAM, la angina de pecho y la muerte súbita siendo la primera causa de mortalidad en la población adulta en los países desarrollados (31). La aterosclerosis es un proceso patológico complejo, de causa multifactorial y que se deriva de la unión de dos fenómenos estrechamente relacionados: la aterosclerosis, que es la acumulación lipídica focal intra y extracelular, con formación de células espumosas y reacción inflamatoria, y la esclerosis, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, y que se caracteriza por un aumento en el número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación, necrobiosis y una mayor infiltración inflamatoria (32), pasando por diferentes estadios lo que produce la aparición de tejido fibroso, causando la modificación de las propiedades elásticas de los vasos afectados con endurecimiento y oclusión de su luz (30). Aunque desde el siglo pasado se han considerado dos teorías para intentar explicar la formación de la placa de ateroma (Rokitansky 1852, Virchow 1856), no fue hasta un siglo más tarde que Ross (33) integró ambas teorías al valorar la aterosclerosis como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial (33).

La aterosclerosis afecta al árbol arterial de forma difusa, lesionando fundamentalmente las arterias que irrigan al corazón (coronarias), al cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (ilíacas y femorales) (34). Por lo tanto, la presencia de afectación vascular en una localización concreta se relaciona con un mayor riesgo de desarrollarla en otras localizaciones (35). La aterogénesis es un proceso multifactorial donde están involucrados factores moleculares, genéticos y ambientales que tiene un prolongado tiempo de latencia antes de dar manifestaciones clínicas y donde intervienen diferentes FR entre los cuales las lipoproteínas y los lípidos juegan un papel esencial (36–38). A nivel clínico se presenta como CI, ECV o enfermedad arterial periférica (EAP) (34).

El primer paso para el desarrollo de la aterosclerosis es la disfunción del endotelio que puede deberse a FR como el tabaquismo la hipercolesterolemia y agentes infecciosos entre otros durante un tiempo prolongado, actuando como verdaderos estímulos proinflamatorios capaces de lesionar el normal funcionamiento de la pared vascular, dando lugar al daño endotelial (10,29). El endotelio se comporta como una glándula endocrina, autocrina y paracrina y sus principales funciones son: a) la regulación del tono vascular a través de una producción equilibrada de factores vasodilatadores y vasoconstrictores, la presión arterial, la formación de nuevos vasos sanguíneos, b) mantener la fluidez y de la coagulación de la sangre produciendo factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico y c) la producción de citoquinas y moléculas de adhesión que regulan la función inflamatoria vascular (39).

Un factor fundamental en la disfunción endotelial es la disminución en la concentración del óxido nítrico (NO), la cual pudiera deberse a un aumento en su degradación metabólica o bien, a una reducción en su síntesis (28). De igual importancia resulta la participación de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), que en condiciones de disfunción endotelial, permanecen más tiempo en el espacio subendotelial, donde son

oxidadas a las LDL mínimamente modificadas (MM-LDL) (28). Las células que participan directamente en la formación de la placa ateromatosa son los monocitos, que al madurar en el espacio subendotelial se convierten en macrófagos (40). Por otra parte, las MM-LDL se exponen a un mayor grado de oxidación y son capaces de estimular o activar al macrófago, el cual, al no contar con un mecanismo que limite la entrada de colesterol, degrada escasamente a las LDL oxidadas. Como resultado de la incorporación no controlada de colesterol, el macrófago se ceba y se convierte en una célula espumosa, la cual, al morir, los lípidos restantes formarán el núcleo ateromatoso junto con sustancias tóxicas (41) que lesionarán al endotelio, que pasa de presentar una disfunción sin anomalías morfológicas hasta ser un endotelio lesionado, que en algunas zonas puede inclusive, ser destruido y desaparecer. La exposición de este endotelio no funcional a la sangre del colágeno subyacente, estimula la adhesión plaquetaria, las que junto con los macrófagos secretan factores de crecimiento, que acaban por estimular la proliferación y migración de células musculares lisas de la media (28). Las concentraciones séricas elevadas de colesterol junto a la presencia de otros FRCV se asocian de manera importante a las lesiones ateroscleróticas (42) siendo el aumento de la concentración sanguínea del colesterol el factor más importante que se asocia a la aterogénesis (43) **(Figura 4)**.

Por otra parte, las plaquetas tienen un importante rol en la patogenia de la arteriosclerosis. Al inicio de la fase se adhieren al endotelio disfuncional, en la fase de crecimiento llegan al núcleo de la placa a través de la neovascularización y en la fase de placa complicada son una parte importante del trombo. Durante el proceso de activación y agregación plaquetaria intervienen las LDL oxidadas. Las plaquetas estimulan la formación de células espumosas, la respuesta inflamatoria y la reparación vascular (44).

Lesión endotelial

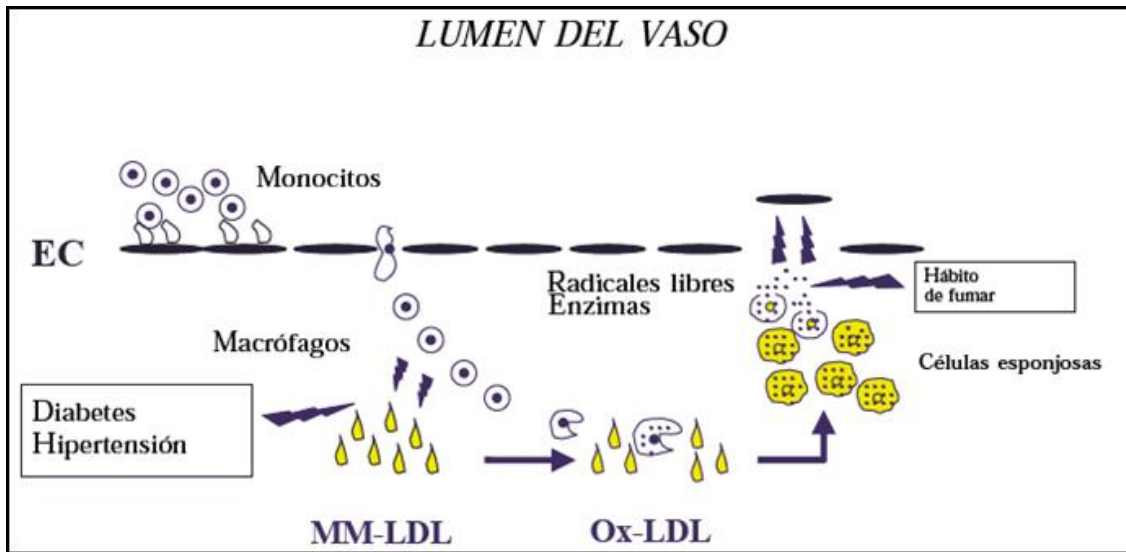


Figura 4. Lesión endotelial. Los macrófagos oxidan en un grado más avanzado a las LDL Minimamente modificado (MM-LDL), lo que origina LDL oxidadas (oxLDL) y las absorben, transformándose en células espumosas. Estas células segregan sustancias. Que resultan tóxicas para el endotelio vascular y terminan por dañarlo (28).

Es bien conocido que, desde los años cincuenta, cuando Holman describió en autopsias de niños norteamericanos de tres o más años de edad estrías grasas en algunas de las aortas analizadas, que el proceso aterogénico puede iniciarse desde edades tempranas evolucionando a lesiones más avanzadas, placas arterioscleróticas o de ateroma (45), y aunque se puede evaluar como precursor de la placa ateromatosa, es considerado un proceso reversible (46). Se ha evidenciado que los FR en la infancia son predictivos de riesgo en el adulto y que una exposición a FRCV en edades tempranas de la vida pueden ocasionar modificaciones en la fisiología arterial que lleven al progreso de la aterosclerosis (47). La placa de ateroma puede aparecer al final de la pubertad presentando un mayor contenido lipídico y celular que la estría lipídica, debido a la continuidad del mecanismo patógeno (46) constituyendo una transición entre las lesiones tempranas y las avanzadas. De forma ocasional,

debido al proceso inflamatorio, las placas se van debilitando (placa vulnerable) y pueden romperse o complicarse dando lugar a fenómenos de trombosis ocasionando crecimiento de la placa y también a accidentes vasculares agudos como el infarto de miocardio (IM) o el ictus cerebral (29). La evolución de la lesión aterosclerosa es un proceso lento que aumenta con frecuencia y gravedad con la edad (29) (**Figura 5**).

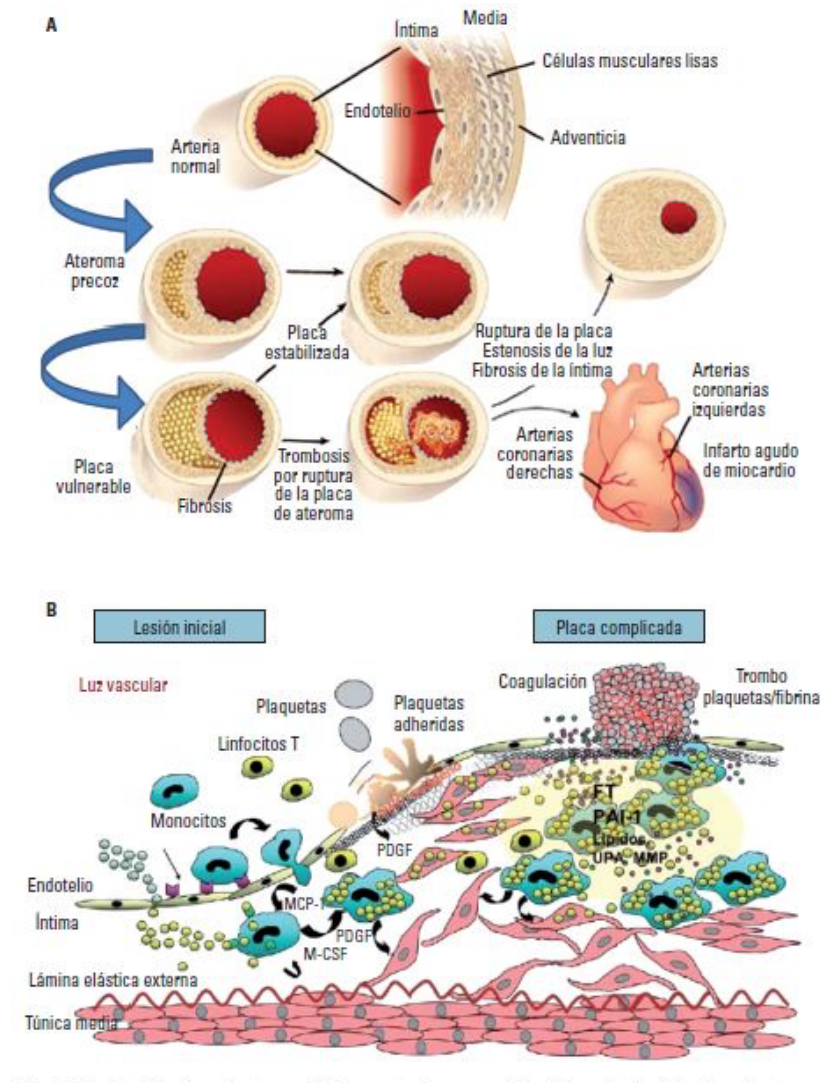


Figura 5. Evolución de la placa de ateroma. A. Representación esquemática de la evolución de la placa de ateroma. Modificado de Libby P(48). B. Representación esquemática de la evolución de la placa a nivel celular. FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del plasminógeno tipo-1

activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo urocinasa. Tomada de Badimon L, et al. (44).

5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los FRCV son los que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una ECV (49). Los principales FR pueden ser no modificables (son aquellos que no se pueden cambiar) como la edad, el sexo o la historia familiar; o modificables o conductuales, son los susceptibles al cambio y sobre los que se puede actuar de forma preventiva bien sea actuando sobre el estilo de vida o con terapia farmacológica y que además son habituales en la población como: la HTA, el tabaquismo, la hipercolesterolemia, DM, el sobrepeso y la obesidad, todos ellos unidos al sedentarismo (49). Otros FR, llamados factores de riesgo emergentes son la lipoproteína a (Lpa), la homocisteína, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, el factor VII, la adiponectina y la interleucina 6 (IL6) entre otros (50). La presencia de varios FR en una misma persona aumenta de forma sinérgica su riesgo de forma importante (37). Si bien todos los FR favorecen el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica en los distintos lechos vasculares, su poder predictivo es distinto (va a depender del lecho vascular en el que se localice). Así, el colesterol tiene mayor poder predictivo para el territorio coronario, el tabaco para el territorio vascular periférico y la HTA para el territorio cerebrovascular (51). Por ello, la detección y el control de los factores de RCV siguen siendo el mejor tratamiento para luchar contra las EVC y en caso de su aparición, el control de los mismos (16,52), así como la toma de estrategias efectivas de prevención para la población dirigidas a alcanzar el control de estos factores (52). Los tratamientos farmacológicos, incluidos los fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos son eficaces para la reducción de algunos de estos FR y suelen reducir el riesgo de ECV entre un 20% y un 30% aunque esta reducción se vería aumentada en gran medida si se aplicaran modificaciones en el estilo de vida (53,54).

Los datos recogidos por la OMS y publicados en 2021 muestran las regiones de riesgo según la tasa de mortalidad cardiovascular a nivel mundial (**Figura 6**) (55).

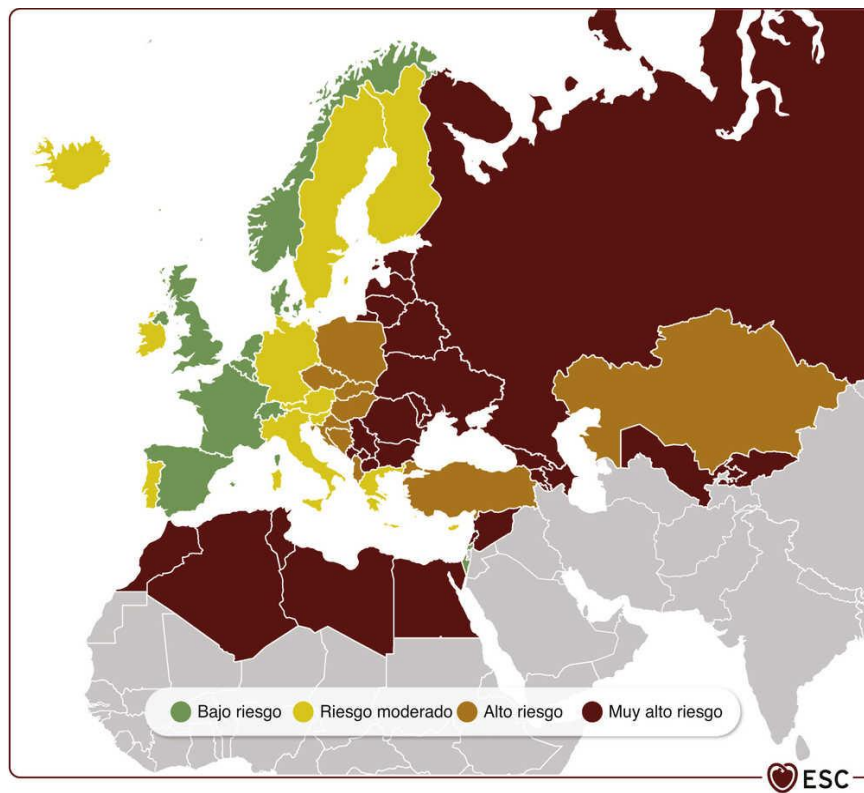


Figura 6. Regiones de riesgo según las tasas de mortalidad cardiovascular de la Organización Mundial de la Salud (55).

5.2.1. Factores de riesgo no modificables

Los principales FRCV son: la edad, el sexo, la etnia, y los factores genética/ historia familiar.

5.2.1.1. Edad

La edad es el principal factor de riesgo de ECV (55) que aumenta con la edad, independientemente del sexo y de la raza (34). El modelo de predicción de riesgo más utilizado, la ecuación de Framingham, estima el riesgo de enfermedad coronaria (EC) a 10 años e incluye la edad y el sexo como uno de los principales FR de EC (56) que conceptualmente son extrapolables a la mayoría de las poblaciones y al momento actual.

Según las recomendaciones de la National Cholesterol Education Program (NCEP) se ha establecido como FR tener más de 45 años para los hombres y más de 55 años para la mujeres (57). Aunque es infrecuente la aparición de ECV por debajo de los 40 años, pueden presentar FR modificables que aumenten considerablemente el riesgo de ECV a largo plazo (55). En el hombre el riesgo de CI es aproximadamente 4 veces superior que en la mujer para una misma concentración de colesterol sérico (34). En la mujer, la edad de aparición de la CI se retrasa entre 10 y 15 años respecto a los varones aunque con la menopausia aumenta notoriamente sin alcanzar nunca a los varones (34).

5.2.1.2. Sexo y etnia

La ECV, especialmente la aterosclerótica, afecta en forma diferente según el género, aun cuando los individuos tengan la misma prevalencia de FRCV (58). El riesgo de incidencia ECV es mayor en el hombre. Su efecto perjudicial se manifiesta en las mujeres en forma más tardía, como se observa en el IAM, cuya edad promedio de manifestación es 10 años más tarde que en el hombre (59). En las mujeres, la EC aumenta con más rapidez en la menopausia. Esta diferencia de género se debe a que la exposición a estrógenos endógenos durante los años fértiles de la vida retrasa la manifestación de la EA en las mujeres (60). Diversos estudios muestran que la raza y la etnia a la que se pertenece pueden influir en la salud CV. La mayoría de los FR de ECV, eventos de ECV y mortalidad relacionada con ECV son significativamente más altos entre las personas de raza negra que entre las personas de raza blanca (61). Sobre la base de datos recopilados de grandes estudios prospectivos, como el Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC), el Estudio de salud cardiovascular (CHS) y el Estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA), se determinó que los eventos de ECV afectan a los negros antes que a los blancos (61) y especialmente entre las mujeres (62). En el estudio ARIC, se demostró que los hombres y mujeres de raza negra de 45 a 64 años al inicio del estudio tenían más

probabilidades que sus homónimos de raza blanca de experimentar cualquier ECV como primer evento (61). Un estudio reciente, mostró que existe una diferencia importante en las probabilidades de morir al año de haber sido hospitalizado por fallo cardíaco según la raza del paciente. Así, los individuos de raza asiática tenían un 38,7% de probabilidades de morir frente al 31% de los de raza blanca durante el mismo periodo de tiempo (63).

5.2.1.3. Genética e historia familiar

A diferencia de los factores típicos de riesgo genéticos mendelianos, por el que una mutación provoca directamente una enfermedad, en este tipo de enfermedades crónicas hay un sustrato de caracteres o contribuyentes genéticos que aumentan el riesgo, aunque no necesariamente siempre aparezca la enfermedad (29). El tamaño del efecto específico de cualquier colaborador al riesgo puede ser pequeño pero generalizado en toda la población, o puede ser grande, pero sólo afectando unos pocos individuos, o puede manifestarse sólo cuando un factor ambiental necesario está presente (29).

Los polimorfismos genéticos que han demostrado estar implicados en la ECV han sido considerados FR emergentes por la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (64) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Polimorfismos asociados con el desarrollo de arteriosclerosis

Polimorfismo y gen	OR	Frecuencia*
1. G20210A en el gen del factor II (<i>protrombina</i>)	1,3	0,02
2. gly460trp en el gen alfa adducin (<i>ADD1</i>)	2,3 ^b	0,19
3. glu298asp (G894T) en el gen de la óxido nítrico sintasa (<i>NOS3</i>)	1,3	0,35
4. cys112arg, arg158cys en el gen de la apolipoproteína E (<i>APOE</i>)	Presencia -C4: 1,4	112arg, 158arg (E4): 0,17 C3/4: 0,24 C4/4: 0,02
5. leu33pro en la subunidad α 3 integrin (glucoproteína trombocito IIIa, <i>ITGB3</i>)	1,2	0,15
6. 4G/5G en el gen del activador inhibidor 1 del plasminógeno (<i>PAI1</i>)	1,3	0,47
7. val640leu en el gen de la p-selectina (<i>SELP</i>)	1,6 ^c	0,11
8. C582T en el gen de la interleucina 4 (<i>IL4</i>)	1,4 ^c	0,17
9. C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (<i>MTHFR</i>)	1,2 ^d	0,35
10. Haplotipo HapA en el gen de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (<i>ALOX5AP</i>)	1,8 ^d	0,10

^aFrecuencia del alelo o haplotipo menos común en la población general; ^ben individuos con presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg; ^cOR: en accidente cerebrovascular; ^dsolo está incrementado el riesgo en homocigotos; OR :odds ratio para la aterosclerosis en portadores del alelo o haplotipo menos frecuente. Fuente: Carvayo JA (64).

Un historial familiar de enfermedad coronaria prematura es un factor de riesgo conocido de ECV en el individuo (65,66) y puede indicar una mayor susceptibilidad al desarrollo y progresión de la aterosclerosis (67,68). En un estudio multiétnico de EE. UU. los antecedentes familiares de CC prematura se asociaron significativamente con la progresión de la arteriosclerosis en todos los grupos étnicos, y la relación fue independiente de otros FR y del Framingham Risk Score (69). El Framingham Heart Study llegó a conclusiones similares (65), así como los estudios con gemelos (70).

La adición familiar que se muestra en la ECV puede estar asociada con la agregación de comportamientos determinados (dieta, tabaco, alcohol) o factores de riesgo (HTA, DM2, obesidad) con contribuyentes ambientales y genéticos (29). La historia familiar es un factor de riesgo independiente para la EC, principalmente entre los más jóvenes

con historia familiar de enfermedades prematuras. Un IM o muerte por EC en un familiar de primer grado (padre o hermano) antes de los 50 años (hombres) o 60 (mujeres) implica una historia familiar que hay que contemplar desde la perspectiva clínica (71).

5.2.2. Factores de riesgo modificables:

Los principales factores causales y modificables de la EA son la PA elevada, la apolipoproteína B que contiene lipoproteínas (de las cuales las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las más abundantes), la DM, la obesidad y el tabaquismo (55).

5.2.2.1. Presión arterial

La HTA se define como una tensión arterial (TA) igual o mayor de 140/90mm Hg y es uno de los FRCV más importante cuantitativamente (29). En general, la prevalencia de la HTA se estima en 1 de cada 3 adultos incrementándose con la edad. La HTA difiere entre sexos, con una mayor incidencia en los hombres hasta la sexta década de la vida, en las mujeres de mayor edad y en la raza negra (72,73).

La hipertensión (HT), junto con la prehipertensión y demás presiones arteriales peligrosamente altas, es responsable de 8,5 millones de muertes por ACV, CI, otras enfermedades vasculares y enfermedades renales en todo el mundo (74,75). Según datos recientes del estudio sobre HT dirigido por el Imperial College de Londres y la OMS (74), revelan que el número de adultos entre 30 y 79 años con HT se ha incrementado de 650 millones a 1280 millones en los últimos treinta años; este incremento fue debido principalmente al crecimiento de la población y al envejecimiento; y la mayor parte del aumento se produjo en países de ingresos bajos y medianos (el 82% de todas las personas con HT del mundo) (74). Asimismo, el estudio también reveló que casi la mitad de estas personas desconocían que tenían HTA y muchos de los que conocían su enfermedad no estaban suficientemente

controlados (74). El riesgo de muerte por EC o ictus aumenta de manera lineal a partir de niveles de PA muy bajos como 90 mmHg de PA sistólica (PAS) y 75 mmHg de AP diastólica (PAD) (76,77). Según datos del Framingham Heart Study, la primera mayor dificultad en la HTA es la EC en los hombres y el ictus en las mujeres (78). Se considera que la HTA está relacionada con el 54% de los ictus y el 47% de la CI (79).

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), las muertes por HT han aumentado (**Figura 7**) (27). A pesar de que los fallecimientos por enfermedad cerebrovascular van en descenso en los últimos años, estas siguen siendo la principal causa de muerte dentro del grupo de enfermedades del sistema circulatorio, tanto en hombres como en mujeres (27). En los últimos 15 años, la mortalidad por esta causa no ha parado de incrementarse hasta el punto en que, actualmente, hay el doble de fallecimientos por esta causa que en el año 2006 (27).

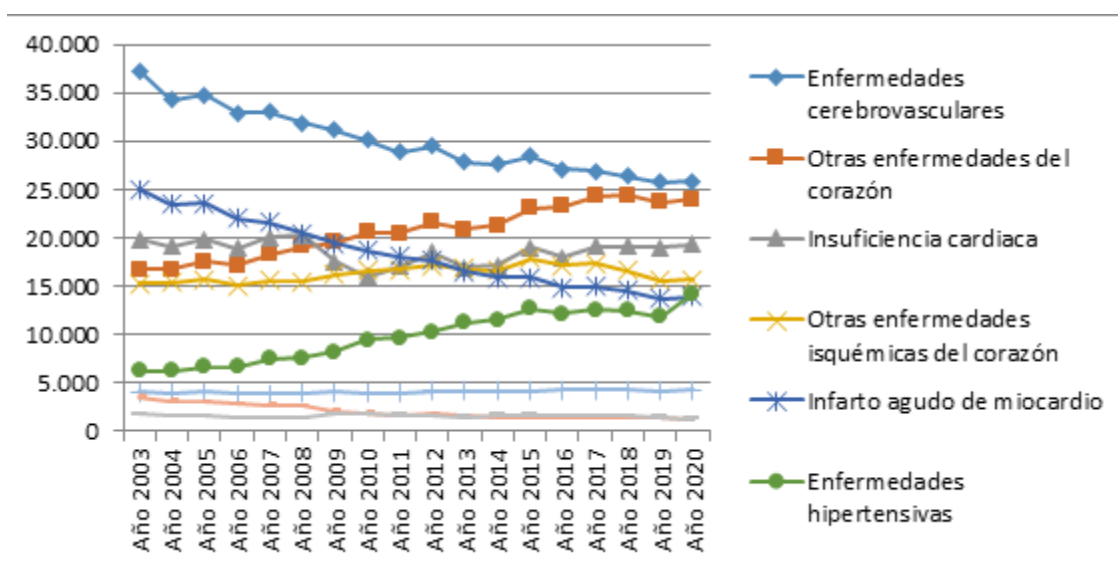


Figura 7. Prevalencia y mortalidad cardiovascular en España 2020. (27).

La mejor evidencia de rol causal de HTA en la ECV es la mejoría del pronóstico con el tratamiento hipotensor adecuado. Con una disminución de 10-12 mm Hg en la TA sistólica y 5-6 mm HG en la diastólica se estima una reducción del 38% en el riesgo de ictus y del 16% en la CI (80). Se ha demostrado que tanto la TA sistólica como la

diastólica aumentan el riesgo CV. El riesgo secundario a la HTA depende del grado de incremento de las cifras tensionales y de la duración de la misma (29). Asimismo, el ritmo circadiano de la TA juega un rol importante ya que los pacientes que no presentan el descenso fisiológico de la TA durante el descanso nocturno tienen un riesgo mayor para las mismas cifras tensionales diurnas (29). Por tanto, la mejora de este FRCV pasa por la prevención de la enfermedad, actuando sobre los factores modificables para conseguir unos hábitos y estilos de vida saludables.

5.2.2.2. Colesterol y triglicéridos

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son un importante factor predisponente y desempeñan un rol crítico en la aparición de la arteriosclerosis (81). En consecuencia, el aumento de los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en plasma es el FR más importante para el progreso de la aterosclerosis y la aparición de ECV (82). Las dislipemias son afecciones habituales, que se caracterizan por alteraciones del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas y que tienen una repercusión en las concentraciones circulantes de colesterol y TG (83–86). Se considera que la dislipidemia está presente en más del 70% de los pacientes con EC prematura (87). Por otra parte, a menudo, las anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas son de origen genético. Así, se observa que el 54% de los pacientes con ECV y el 70% de las personas con dislipidemia tienen una alteración familiar (88). Las lipoproteínas plasmáticas se clasifican en: HDL, LDL, de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL), lipoproteína (a) y los quilomicrones (89). Además de esta clasificación, se han logrado diferenciar diversas subclases de fracciones de lipoproteínas (90,91).

Diversos resultados de ensayos de intervención han demostrado que la hipercolesterolemia es uno de los principales FR modificables de ECV (92). El rol causal entre el colesterol sérico y otras lipoproteínas que contienen Apo-B y la incidencia de EA se ha demostrado más allá de cualquier duda razonable en estudios

genéticos, observacionales y clínicos de intervención (93). Numerosas evidencias epidemiológicas, científicas y clínicas recientes confirman que el evento iniciador clave en la aterogénesis es la retención de LDL y otras lipoproteínas ricas en colesterol en la pared arterial (55) mostrando una asociación entre diversas anomalías lipídicas con riesgo de ECV como son: colesterol total y colesterol LDL elevado, disminución de colesterol HDL, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol no HDL, aumento de Lp(a), y partículas pequeñas y densas de LDL (29). En el estudio INTERHEART, la dislipidemia (definida como aumento de ApoB) representó el 49% del riesgo atribuible en un IM (94).

Las LDL tienen un contenido importante de colesterol, y en menor cantidad de triglicéridos y fosfolípidos, así como apolipoproteína B-100 y C-III. Todas las partículas de LDL contienen una copia de apolipoproteína B-100 (Apo B-100), mientras que solo un 10 a un 20% de LDL contienen apolipoproteína C-III (Apo C-III). Por consiguiente, existe una relación directa entre los niveles de apolipoproteína B-100 y LDL (29).

Las altas concentraciones plasmáticas de Apo B-100 que contienen las lipoproteínas pueden llevar al desarrollo de arteriosclerosis, aún en ausencia de otros FR (29). Las partículas de LDL pequeñas atraviesan la barrera endotelial 1,7 veces más que las grandes partículas de LDL; interactuando con proteoglicanos de la íntima (95). El incremento de la retención de pequeñas partículas de LDL en la pared del vaso permite un tiempo más largo para la modificación de especies reactivas del oxígeno (ROS) de la superficie de fosfolípidos y colesterol no esterificado (29). Por otra parte, la medición de colesterol también incluye colesterol IDL. Las IDL son captadas por receptores hepáticos o se convierten en LDL por la acción de la triglicérido lipasa hepática (HTGL). Durante esta conversión lipídica las LDL no solamente modifican su contenido de lípidos, sino que van perdiendo sus apolipoproteínas hasta quedar únicamente con la apoB-100 (96). Diversos estudios señalan que las concentraciones séricas de IDL son predictivas de una mayor incidencia de eventos coronarios en

personas con EC con independencia de otros factores. Esta relación puede ser particularmente potente en los pacientes con niveles normales de colesterol total y los que muestran una alta proporción de IDL/HDL (97).

Las HDL, a diferencia de las LDL y VLDL, tienen propiedades antiaterogénicas. Su aumento en sangre reduce el riesgo de aterosclerosis, y pueden conducir a que la placa aterosclerótica vulnerable, que es susceptible de fracturarse o fisurarse y desencadenar un evento vascular, reduzca el contenido de la matriz lipídica y la densidad de los monocitos/macrófagos, haciendo que la placa sea más estable con un menor riesgo de complicaciones (98–100). Existe una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL y el RCV (29). Mientras que el colesterol total y el LDLc elevados son FRC los estudios epidemiológicos han demostrado firmemente que niveles bajos de colesterol HDL también incrementan el RCV, y en especial la EC (81). Es diversos estudios como el Framingham, se ha demostrado que el HDLc protege frente a la patología coronaria, y se sugiere que un nivel bajo de HDLc puede ser también, un factor de riesgo más fuerte que el LDLc elevado (**Figura 8**) (81).



Figura 8. Relación entre los cambios en colesterol LDL y colesterol HDL y el riesgo cardiovascular. (Modificado de 3rd Report of the NCEP Expert Panel.) (81).

La Lp(a), es una partícula lipoprotéica estructuralmente formada por la unión de una partícula LDL con una proteína altamente glicosilada denominada apolipoproteína (a) que se comporta como un FR para el desarrollo de eventos arterioscleróticos (29).

Numerosos estudios muestran la existencia de una relación causal de las concentraciones elevadas de Lp(a) con el inicio prematuro de aterosclerosis (29).

La evidencia ha mostrado una relación continua y progresiva entre la colesterolemia y la mortalidad por CI (29). En un metaanálisis de ensayos clínicos se vio que la reducción relativa del riesgo de ECV es proporcional a la reducción absoluta de LDLc con independencia de los fármacos utilizados para alcanzar este cambio, sin que existan evidencias sobre un límite inferior de valores de LDLc o un efecto (curva en J) (55). Datos del Framingham Heart Study y otras cohortes han demostrado que el riesgo de CI se incrementa a la par de las concentraciones más altas de colesterol sérico (101). El beneficio absoluto de la disminución de LDLc se puede interpretar en una importante reducción absoluta en un paciente con alto o muy alto riesgo (102).

La hipertrigliceridemia (HTG) y las VLDL también están implicadas en la arteriosclerosis (29) aunque el papel de los triglicéridos (TG) en la aterosclerosis es controversial y está sujeto a mucho debate científico; sin embargo, hay consenso de que la HTG está implicada en el desarrollo de las placas de ateroma (96). Las VLDL son ricas en TG y producen HTG mediante un incremento de la síntesis hepática y una reducción de su degradación por la lipoproteína lipasa (enzima endotelial dependiente de la insulina), hormona cuya actividad está reducida en los estados de resistencia a la insulina (96). La HTG afecta al patrón de lipoproteínas debido a que se incrementa la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol CETP que intercambia colesterol esterificado desde las HDL por TG desde las VLDL, lo que enriquece en colesterol a las VLDL y aumenta los TG de las HDL. Esto tiene un efecto favorable en la formación de partículas remanentes con más poder aterogénico y que las LDL sean más pequeñas y densas y puedan penetrar con más facilidad en la íntima arterial por ser oxidadas, lo que favorece la formación de las células espumosas y el proceso de aterogénesis (96). En la HTG, el equilibrio se desplaza hacia el empobrecimiento de colesterol y suele asociarse con niveles bajos de HDL, por tanto, cualquier aumento de

ECV puede ser debido a la reducción en el colesterol HDL en lugar del aumento de los triglicéridos (103). El aumento de los triglicéridos en suero se relaciona con un mayor riesgo para la aterosclerosis (29). Además, niveles elevados de Apo C-III se correlacionan con la EA y puede ser causa de HTG (104)

5.2.2.3. Metabolismo de la glucosa

Según datos de la OMS, la diabetes ha pasado a ser una de las 10 principales causas de muerte en el mundo, tras una importante tasa de crecimiento del 70% desde el año 2000 (105). La DM es un factor de riesgo preciso que predice de manera muy robusta el riesgo de sufrir ECV (29) y se asocia con una elevada morbimortalidad CV, en especial de CI y EAP de forma independiente, sea o no insulino dependiente; y además esta relación es más estrecha en las mujeres (34). La probabilidad de que una persona desarrolle DM2 depende de una combinación de FR tanto modificables (estilo de vida), como no modificables (edad, genética, etnia) (106). El informe del *National Cholesterol Education Program* considera a la DM2 en la categoría de alto - RCV (107). Los pacientes diabéticos tienen un RCV de 2 a 4 veces superior al observado en la población general (108) A este respecto, la causa más frecuente de muerte en los enfermos diabéticos son las complicaciones CV atribuibles a la arteriosclerosis (108). Existe una relación directa entre los años de duración de la diabetes y el riesgo de CI (**Figura 9**) (109). Las características de las lesiones arterioscleróticas en los pacientes diabéticos son: aparición precoz y desarrollo rápido, afectación generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables e incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica (108). En los pacientes diabéticos, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un buen marcador de riesgo de mortalidad y un marcador continuo de riesgo de ECV. Este parámetro indica la existencia de una relación directa entre el descenso de la HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares (110). Uno de los principales FR aterogénico de la diabetes es la dislipidemia diabética

que se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), aumento moderado de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), aumento del índice colesterol total (CT)/HDLc, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumento de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales. predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumento de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales (108). La hiperglucemia sea en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glucosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, y existe una buena correlación entre glucemia y LDL glucosilada (111). El tratamiento hipolipidemiante ha demostrado en los principales estudios de prevención CV una reducción del RCV del 25-55% (112)

Otros factores que se asocian a los enfermos diabéticos son una mayor prevalencia de HTA, obesidad, microalbuminuria e hiperhomocisteinemia; siendo de especial gravedad la asociación de síndrome metabólico y tabaquismo (29).

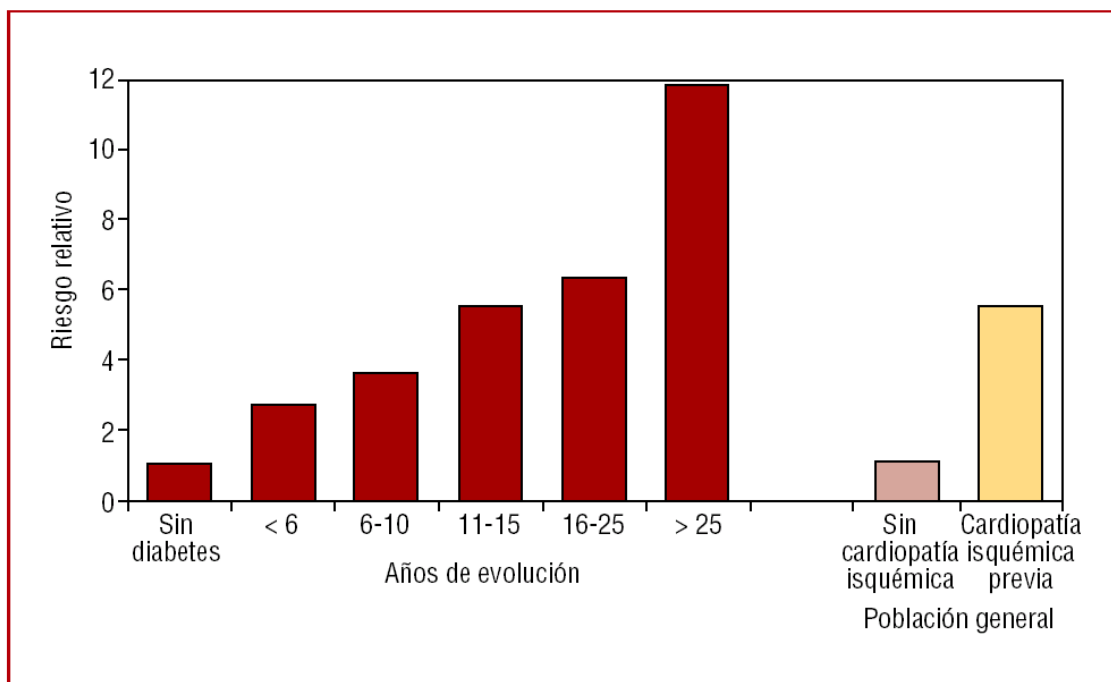


Figura 9. Riesgo de muerte por enfermedad coronaria según los años de duración de la diabetes, comparado con el de la población general con y sin cardiopatía isquémica. Extraída de Hu et al (109).

5.2.2.4. Peso corporal

En los últimos decenios, el índice de masa corporal (IMC), medido como el peso (en kg) dividido por el cuadrado de la estatura (en metros), de niños, adolescentes y adultos se ha incrementado notablemente en todo el mundo (113). Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) evidencian que en 2016 el 39% de las población mundial adulta presentaba sobrepeso y un 13% obesidad, más de 650 millones de personas, y la tasa se ha triplicado desde 1975 (114). La obesidad es una enfermedad crónica, degenerativa, considerada la pandemia del siglo XXI y representa uno de los principales problemas de salud pública, tanto en los países desarrollados, como los que se encuentran en vías de desarrollo (115). La obesidad se asocia a diversos FRC como dislipemia, HTA, DM2, marcadores inflamatorios y estado protrombótico. La pérdida de peso puede evitar la progresión de la placa de aterosclerosis y los eventos coronarios agudos en los sujetos obesos (116). Un IMC

elevado es un importante factor de riesgo para las ECVs (principalmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares) que fueron la principal causa de muertes en 2012 (114).

En la actualidad, una reciente encuesta realizada por la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO), en la que se evaluaron los datos relacionados con el peso e Índice de Masa Muscular (IMC) y los hábitos, actividad y ejercicio físico de los participantes después de la pandemia de coronavirus y debido a la reclusión domiciliar durante varias semanas decretada por el gobierno, mostró que, el 53,8% de los entrevistados padecían exceso de peso (un 36,6% con sobrepeso y un 17,2% con obesidad). Estos datos indican un significativo aumento con respecto a la última encuesta europea de salud en España 2020 debido a la pandemia y al cambio de hábitos de vida durante este periodo (117). Asimismo, el sobrepeso y la obesidad también se asocian a una menor AF y menor ejercicio físico en relación a lo que se observa en la población general (118).

5.2.2.5. Tabaquismo

El hábito de fumar representa el 40% de todas las muertes por ECV (119) y la primera causa de mortalidad evitable, ya que duplica el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la multiplica por 5 en los menores de 50 años (120). Se define como tabaquismo a la intoxicación crónica producida por el consumo abusivo de tabaco (121). El consumo habitual de tabaco es uno de los principales FR modificable que altera la función endotelial de forma crónica (122), incrementa la formación y el desarrollo de trombos (123) favorece la vasoconstricción (124), altera el perfil lipídico (125) e incrementa la resistencia a la insulina (126). El impacto del tabaco sobre el RCV es proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos, la duración del consumo de tabaco y es particularmente importante en los que empiezan a fumar durante la adolescencia, ya que son más propensos a desarrollar dependencia a la nicotina y a tener problemas para su deshabituación (127). Fumar

incluso en pequeñas cantidades como de 1 a 5 cigarrillos por día está asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares graves (128). El estudio *Interheart* demostró que el riesgo atribuible al tabaquismo tras un primer IAM es del 36% (94). Datos de la OMS indican que en 2020, el 22,3% de la población mundial consumía tabaco (el 36% de los hombres y el 7,8 de las mujeres del mundo) (129). Por otra parte, gracias a las políticas aplicadas de uno de cada tres países en el compromiso de alcanzar la meta de una reducción del 30%, el consumo de tabaco está disminuyendo (129). Según datos del cuarto informe de la OMS sobre tendencias mundiales en el consumo de tabaco refieren que a día de hoy, hay 1300 millones de consumidores de tabaco en el mundo, frente a los 1320 millones que había en el 2015 y se espera que esta cifra continúe en descenso (129) y se prevé que las muertes atribuibles al tabaco disminuyan en un 9% entre 2002 y 2030 en países de altos ingresos, pero se dupliquen de 3.4 millones a 6.8 millones en países de ingresos bajos y medios (22). Un fumador de por vida tiene un 50% de probabilidades de morir por el tabaquismo y, de media, pierde unos 10 años de vida (130). El tabaquismo pasivo se asocia con un aumento del riesgo de ECV (131). Ciertos tabacos sin combustión también se relacionan con un aumento del riesgo de ECV (132). Diversos estudios y metaanálisis han demostrado que dejar de fumar disminuye la mortalidad (133). El riesgo de aterosclerosis asociado al tabaco se atenúa a los 2 años al dejar de fumar; pero la disminución del riesgo del síndrome coronario agudo (SCA) se produce a las pocas horas (128).

5.2.2.6. Estrés oxidativo e inflamación de bajo grado

El oxígeno es esencial para la vida, pero tiene una paradoja en los organismos que lo utilizan. Este elemento realiza una función importante como aceptor final de electrones durante la respiración celular, pero también constituye el comienzo para un tipo de daño celular conocido como estrés oxidativo (EO) (134). Si bien, durante la respiración mitocondrial más del 95% del oxígeno consumido por los organismos aerobios es

reducido completamente a H₂O, un pequeño porcentaje (< 5%) es transformado a especies semirreducidas conocidas como especies reactivas del oxígeno (ERO) (135). Las ERO se producen por un desbalance a corto o largo plazo del equilibrio antioxidantes/prooxidantes provocando una disrupción de los sistemas de señalización y control a consecuencia de favorecer procesos de pro-oxidación u obstaculizar los mecanismos antioxidantes (136). Las ERO pueden oxidar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos y en consecuencia un cambio de sus estructuras y función (137) siendo la mitocondria la principal fuente generadora de radicales libres (RL) (**Figura 10**) (138). Las ERO y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) se producen principalmente a través de la actividad mitocondrial y otras vías, como la óxido nítrico (NO) sintasa y las enzimas oxidasas, como la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas (Nox), xantina oxidasa (XO), lipoxigenasa, mieloperoxidasa, óxido nítrico sintasa endotelial desacoplada (eNOS) y la cadena respiratoria mitocondrial a través de una reducción de un electrón del oxígeno molecular (139). Un exceso de ROS y RNS conducen al EO, promoviendo la proliferación celular, la migración, la autofagia, la necrosis y daño en el ADN (140,141). Cabe señalar que algunas ERO se forman en el organismo por la acción de factores externos (ambientales, dietéticos, entre otros) (138) y están relacionada con la disfunción endotelial y la patogenia de la aterosclerosis (142). Diversas evidencias clínicas y estudios prospectivos han permitido establecer una asociación entre EO y las ECV sugiriendo que este es un evento precoz en la aparición de la disfunción endotelial y de la subsiguiente ECV (143), siendo la CI y el IAM, así como el fenómeno de isquemia-repercusión (I/R), procesos en cuya fisiopatología están implicados los RL (144,145). Por otra parte, estudios clínicos han evidenciado que en pacientes con HTA se producen cambios en los indicadores bioquímicos mostrando una situación de EO, donde se observa un aumento en los valores de los indicadores de daños a biomoléculas como un descenso de la actividad de las enzimas antioxidantes y la capacidad antioxidante total (146,147).

En situaciones como en la hipercolesterolemia, el tabaquismo, en las altas concentraciones de angiotensina II o bien cuando existe un cuadro de infección, en las que se observa que los niveles de EO están elevados, pueden activarse una gran variedad de genes en respuesta a la oxidación y codificar la expresión de factores de crecimiento quimiocinas y moléculas de adhesión (148,149), estimulando el crecimiento de las células del músculo liso vascular (MLV) y favoreciendo la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales, acontecimiento implicado con la formación de la placa de ateroma (150).

El evento más temprano en la aterogénesis es la disfunción de las células endoteliales (151). Una disfunción o una menor actividad del NO es uno de los primeros signos de aterosclerosis. El NO posee varias funciones y muchas de ellas son antiaterogénicas y antitrombóticas (151) lo que determina que, si se produce un deterioro en la biodisponibilidad del NO, como sucede en el caso de la aterosclerosis, se produce un estado dañino que culmina con la aparición de un evento clínico (152,153).

La oxidación del LDLc se considera uno de los elementos más importantes en la iniciación y el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (154) ya que, en condiciones de EO, las LDL son susceptibles a sufrir modificaciones oxidativas, otorgándoles un mayor poder aterogénico (155). Cuando el colesterol sufre un proceso de oxidación da origen a una serie de complejos de diferente estructura química, llamados en su conjunto oxisteroles (156). Estos compuestos químicos, principalmente el 7 β -hydroxycholesterol (7 β -OH) y el 7-cetocolesterol (7-ceto), son los principales componentes tóxicos que se encuentran en las LDL oxidadas (oxLDL) (157). Un aumento de las concentraciones plasmáticas de 7 β -OH está asociado con un mayor riesgo de ECV (158).

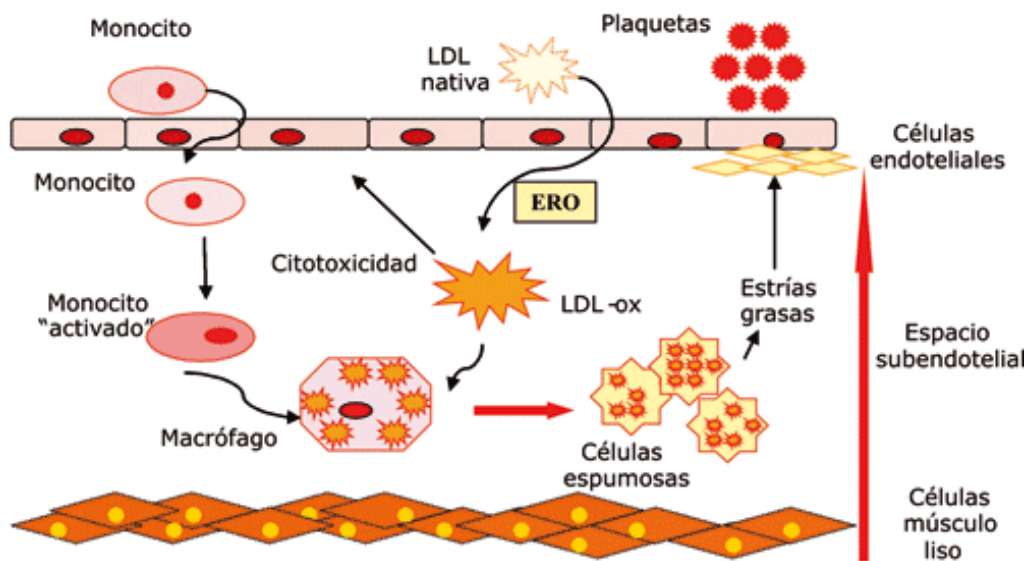


Figura 10. Función de las LDL en la hipótesis oxidativa de la aterosclerosis (138).

Asimismo, las ERO activan la respuesta inflamatoria afectando directamente la progresión de la placa y la función endotelial, incrementando los niveles de citocinas inflamatorias como las interleucinas (IL6, IL8), TNF- α y MCP-1, y moléculas de adhesión como las moléculas de adhesión intercelular 1 (sICAM1) y moléculas de adhesión de células vasculares (sVCAM-1) (159). La respuesta inflamatoria en la aterosclerosis implica elementos tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa (46). Las células implicadas en la inmunidad innata son: los monocitos, las células dendríticas, los mastocitos y las plaquetas. En la inmunidad adaptativa participan: los linfocitos T helpers (Th), los linfocitos reguladores (Treg) (46). La inflamación regula la fragilidad de la capa fibrosa de la placa de ateroma, así como su potencial inflamatorio (46). Además de los macrófagos, los linfocitos T juegan un papel importante en el proceso inflamatorio que desencadena la trombosis. Los linfocitos T entran en la íntima mediante la unión a los V-CAM 1 y en respuesta principalmente al interferón gamma (IFN- γ) inducido por diversas quimioquinas. Estas quimioquinas se unen al receptor específico expresado por los linfocitos T de la placa. Cuando los linfocitos T están activados en la íntima producen citoquinas inflamatorias que inducen la

degradación de la matriz extracelular y la producción del factor procoagulante tisular (FT) que inicia la cascada de coagulación aumentando la trombogenicidad del centro lipídico de la placa (160).

La inflamación también actúa sobre el metabolismo del colágeno, molécula clave de la matriz que le otorga su estabilidad y dureza a la capa fibrosa. El IFN- γ producido por los linfocitos T en la placa inhibe la producción de colágeno por las células musculares lisas. Los linfocitos T también fomentan la degradación del colágeno de forma indirecta mediante la producción local de citoquinas. Así pues, la inflamación actúa en todas las fases de la aterosclerosis, desde su comienzo hasta sus últimas complicaciones como la trombosis (46).

5.2.2.7. Trombosis

La trombosis es la obstrucción local del flujo de sangre por una masa en algún vaso arterial o venoso, sufriendo isquemia en los tejidos irrigados por este vaso (161). La formación de un trombo está condicionado por: la lesión endotelial, la estasis o turbulencia del flujo sanguíneo y la hipercoagulabilidad de la sangre (triada de Virchow) (161). Las lesiones con trombo pueden sufrir tres procesos diferentes: rotura, erosión y en menor frecuencia, calcificación del nódulo (116). La rotura de la placa se define como un área de solución de continuidad de una capa fibrosa (a diferencia del trombo que está en continuidad con el núcleo necrótico). Es característico en grandes núcleos necróticos y en capas fibrosas discontinuas encontrándose en el 60% de los individuos con muerte súbita a causa de un trombo intraluminal y, con menor frecuencia, es causa de muerte en hombres de menos de 50 años y mujeres mayores de edad (162). Los FR más predictivos de este tipo de lesión son la hipercolesterolemia, escaso colesterol unido a HDLc y un ratio elevado colesterol total/HDLc (162). La erosión de la placa presenta una zona sin endotelio, con exposición de una íntima arterial compuesta por células musculares lisas y

proteoglucanos y notablemente, en el sitio erosionado hay mínima inflamación (162). La erosión de la placa es un fenómeno común en mujeres y hombres menores de 50 años y constituye el 40% de las muertes súbitas cardíacas trombóticas y está relacionada al consumo de tabaco, fundamentalmente en mujeres premenopáusicas. Las lesiones de aterosclerosis avanzadas que contienen trombos son habituales en la cuarta década de vida en edades más avanzadas. En un estudio poblacional realizado en individuos comprendidos entre 30 y 59 años (163), se vio que un 38% presentaba trombos en la aorta. Las fisuras y hematomas que se encuentran por debajo de los depósitos del trombo son susceptibles de volverse a repetir, y esta repetición durante meses o años de hematomas repetitivos y pequeños en una lesión contribuyen al estrechamiento gradual de la luz arterial que en algunos casos, el trombo continúa extendiéndose y acaba por ocluir el lumen arterial en un lapso relativamente corto (horas o pocos días) (162).

5.2.2.8. Otros factores de riesgo: Actividad física, dieta, contaminación atmosférica

a) Actividad física

Cada vez más estudios demuestran la importancia de realizar tanto AF como de disminuir el sedentarismo, ya que ambos factores presentan un beneficio claro en la mejora de la salud y en la prevención de las enfermedades crónicas y, por tanto, en la calidad y la esperanza de vida de la población (164). La OMS, considera AF cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que comporte gasto de energía diferenciando la “actividad física” del “ejercicio físico” (165). Éste último siendo una variedad de la primera, se realiza de manera planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de la forma física (**Figura 11**) (14). Por aptitud o forma física se entiende la capacidad de realizar una AF de intensidad ligera-moderada sin fatiga excesiva (166).



Rev Esp Cardiol. 2021;74:545.e1-545.e73

Figura 11. Componentes que expresan la forma física (14).

Además del ejercicio, la AF engloba otras actividades que implican movimiento corporal y que se realizan como parte del juego, del trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas o de actividades recreativas, incluso durante el tiempo de ocio, para desplazarse a determinados lugares y desde ellos, o como parte del trabajo de una persona. De esta manera, la AF sea moderada o intensa, mejora la salud (165,167). La falta de AF es un problema de salud pública reconocido como un factor independiente de riesgo de EC (166). A nivel mundial, 1 de cada 4 adultos no alcanza los niveles de AF recomendados y más del 80% de los adolescentes en el mundo tienen un nivel insuficiente de AF (165) asociándose al sedentarismo un aumento simultáneo de las ECV (166). Esta disminución de la AF es debida, en parte, a la inactividad durante el tiempo de ocio y al comportamiento sedentario en el trabajo y en el hogar. También el aumento del uso de medios de transporte “pasivos” ha contribuido a una AF insuficiente (165).

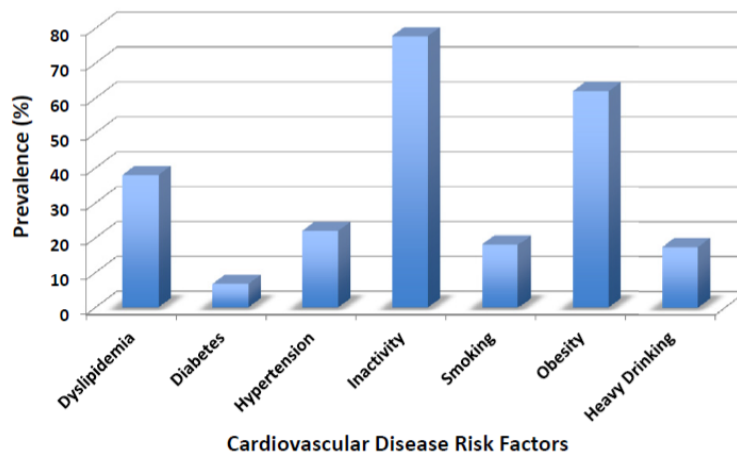


Figura 12. Prevalencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares (168).

La AF regular se considera uno de los grandes pilares para la prevención de la EV, cuyo beneficio es sólido en todos los grupos de edad y en ambos sexos y se traduce en una reducción de la mortalidad, vascular y por cualquier causa, hasta del 20-30% (169). La práctica de ejercicio físico de forma regular tiene un efecto favorable sobre múltiples FRV como son la PA, el perfil lipídico y glucémico, la composición corporal, tanto en el hombre como en la mujer y en una amplia franja de edades desde la infancia hasta la vejez; la capacidad aeróbica y la hemostasia, con lo que disminuye el riesgo de trombosis (166). Desde el punto de vista de la EC y para la población general, se recomiendan actividades aeróbicas moderadas, regulares que sean de ocio para el individuo (167,170). Existe una amplia lista de actividades como: caminar, ir en bicicleta, bailar nadar, practicar golf, jardinería, entre otras (171). De acuerdo a su intensidad la AF se puede clasificar en a) AF leve b) AF moderada c) AF vigorosa (106). La AF moderada requiere un esfuerzo moderado, que aumenta de forma notoria el ritmo cardíaco, mientras que la vigorosa o intensa requiere una mayor cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un importante aumento de la frecuencia cardíaca (FC) (170). Realizar AF de intensidad moderada durante un mínimo de 30 minutos 5 días por semana o de intensidad alta durante un mínimo de 20 minutos 3

días por semana aumenta la capacidad funcional y se asocia a reducciones en la incidencia de ECV y mortalidad (172). El propio entrenamiento de los deportes con predominio del ejercicio dinámico y de resistencia fomenta adaptaciones morfológicas y funcionales cardiovasculares, principalmente: aumento del volumen sistólico, incremento del volumen de las cavidades cardíacas y los grosores parietales, disminución de la frecuencia cardíaca tanto en reposo como en ejercicio de intensidad submáxima y mejora de la perfusión miocárdica (166). En un metanálisis realizado recientemente, se concluyó que la práctica de AF en forma moderada ofrece un efecto protector sobre las personas que la realizan en comparación con individuos inactivos o con niveles bajos de AF, llegando a disminuir el riesgo de éstos a padecer ECV (173). Otros estudios han mostrado una relación inversa entre ejercicio habitual y el riesgo de ECV, eventos cardíacos y muerte (174–176). En un estudio retrospectivo de 12 años de seguimiento realizado en 10.269 alumnos de Harvard, los varones con AF de intensidad moderada tenían un 23% menos de riesgo de muerte que los menos activos (177).

Sin embargo, la AF debe prescribirse, y estar adaptada a las particularidades y necesidades propias de cada individuo de acuerdo con el RCV, el patrón de actividad previo del individuo y su forma física, que deben evaluarse antes de su implementación y partiendo de la base de que poco es mejor que nada (171).

En la actualidad, el sedentarismo alcanza cifras preocupantes. Datos de la OMS, informan que 1,6 millones de muertes anuales pueden atribuirse a la inactividad física (21), aumentando la prevalencia de todas las principales ECV, mientras que un estilo de vida de bajo riesgo puede llegar a suponer una disminución del riesgo CV de un 60-80% (168). Asimismo, la Encuesta Europea de Salud en España (EESE) 2020 realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) informó que el 36,4% refería que su tiempo libre lo ocupaba de forma casi completamente sedentaria (32,27 de los

hombres y 40,34 de mujeres) (178). El estilo de vida sedentario se define como aquel que no cumple las recomendaciones de una práctica de AF de intensidad moderada (172), siendo uno de los principales FR de ECV independientemente de la participación en AF (167). El sedentarismo en relación con la CI presenta un riesgo un 30% mayor al de la dislipemia y la HTA, únicamente superado por el tabaquismo (166). Datos de la encuesta realizada por la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) de 2022, mostraron que un 47,2% de los participantes refirieron estar sentados entre 1-5 horas al día, tumbados o inactivos (sin contar las horas de sueño), siendo un 31% y un 16% los que afirmaron pasar entre 5-8 horas al día o más de 8 horas, respectivamente, en actitud sedentaria (117).

La incidencia de muerte súbita o complicaciones graves durante la práctica del ejercicio físico es muy baja, se concentra en los individuos con cardiopatías o con adaptación cardíaca muy patológica al ejercicio y la mayor parte de estos casos pueden detectarse en unidades de cardiología o profesionales bien instruidos (172).

b) Dieta

La mala calidad de la dieta se relaciona en gran medida con un elevado riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV (179). Por tanto, una dieta y un estilo de vida saludables resultan las mejores armas para luchar contra la ECV (180). El estilo de vida y la alimentación que se sigue desde etapas tempranas y en las etapas medias de la vida parecer ser los principales determinante de la manifestación de enfermedades crónicas en las etapas posteriores (181). Así, la probabilidad de desarrollar ECV se relaciona con patrones dietéticos poco saludables junto a una falta de ejercicio, el sobrepeso y la obesidad, el estrés, el consumo de alcohol o el hábito tabáquico (139). Teniendo en cuenta la influencia directa de los hábitos alimentarios malsanos en la aparición de ECV y su progresión (182) la prevención mediante el fomento de una alimentación saludable a todos los niveles de la población es una prioridad de salud pública (183). Diversos estudios recientes definen que no existe un

modelo estándar de dieta saludable sino que la respuesta biológica es distinta entre las personas, debido a sus diferencias individuales en el genoma y en el microbioma (9). Hay una evidencia creciente que sugiere que el consumo de frutas y verduras está inversamente relacionado con el riesgo de CC y ACV (184) así como un alto consumo de fibra se asocia con una reducción en el riesgo de EC y ACV (9,185). Por otra parte, el consumo excesivo de carne roja procesada y sin procesar también se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad por CC (186).

La evidencia científica que sitúa elementos concretos de la alimentación como macronutrientes (es decir, grasas, hidratos de carbono, fibra) y micronutrientes (es decir, vitaminas y minerales) en uno u otro grupo ha cambiado con el paso del tiempo, centrando el interés en los patrones alimentarios(187). En este contexto, la DietMed es el modelo mejor conocido y que mejor respaldo tiene en estudios recientes. En concreto, el estudio PREDIMED ha puesto de manifiesto, con el nivel más alto de evidencia científica, que la DietMed es, de hecho, saludable para el corazón (11,188) demostrando que, una adherencia a estos patrones de alimentación confieren un claro beneficio CV (189). A este respecto, es bien reconocido que el patrón de dieta mediterránea (PDM) tradicional, rico en alimentos de origen vegetal, carnes blancas, pescado y aceite de oliva, y pobre en carnes rojas y alimentos procesados, tiene efectos cardioprotectores (188,190) y es ampliamente recomendado a nivel mundial. Además, el PDM tradicional se ha propuesto también como explicación factible de la paradoja mediterránea, es decir, la alta prevalencia de FR de enfermedad CV junto con una incidencia baja de eventos cardíacos(191) y como una prioridad para la prevención primaria y secundaria de la ECV (11) Por otra parte, existe una gran evidencia de que los patrones alimentarios de base vegetal, bajos en ácidos grasos saturados, colesterol y sodio y con un alto contenido en fibra, potasio y ácidos grasos insaturados, son favorables y reducen la expresión de los FRCV (120). Asimismo, se ha demostrado que las dietas con un alto índice glucémico (IG) o carga glicémica (CG) pueden contribuir al riesgo de ECV (29). En 2012 un metaanálisis de ocho estudios de

cohortes prospectivo de 220.050 personas demostró un aumento de incidencia de ECV en las mujeres con más alta CG y el más alto IG, sin embargo esta asociación no se observó en los hombres (192).

Existen diferentes modelos de alimentación saludables, como la DietMed, la dieta dietary approaches to stop hipertensión (DASH), la dieta vegetariana y el índice de Alimentación Saludable Alternativo (AHEI), todos de base vegetal, con abundantes hidratos de carbono complejos y reducción de los productos lácteos enteros y carnes. Los datos de grandes estudios de cohortes y, en el caso de la DietMed, el estudio clínico aleatorizado PREDIMED, muestran que la adherencia a estos cuatro patrones de alimentación atribuye un claro beneficio CV (171). Por el contrario, la dieta baja en grasas (DBG) está en entredicho por su limitado potencial de protección CV (171).

Una dieta saludable puede contribuir a un peso corporal saludable, un perfil de lípidos deseable y una presión arterial óptima, reduciendo así el riesgo de ECV y mortalidad. Las acciones que promuevan una dieta sana y equilibrada deben ser la piedra angular de la prevención primaria y secundaria de las ECV.

c) Contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica es un factor alarmante y con un gran impacto sobre la salud pública (193). La contaminación ambiental se origina por fuentes naturales o antropogénicas debidas a la intervención del hombre, el aire, los suelos y las aguas (31). La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que el aire que respiramos está contaminado por las emisiones de los vehículos de motor, la industria, la calefacción, grandes obras y actividades extractivas (exterior), así como el humo del tabaco y los combustibles domésticos (interior) (194). Los contaminantes que ejercen el rol más importante en la asociación de la contaminación atmosférica con el RCV son las partículas aéreas en suspensión, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre (193). La contaminación atmosférica por partículas se ha clasificado recientemente como uno de los principales FR de mortalidad modificables en todo el mundo (195). La

contaminación del aire es un factor de riesgo principal que contribuye a millones de muertes cada año y representa más de 1 de cada 9 muertes en todo el mundo (196). Datos del Health Effects Institute (HEI) (196), muestran que, durante el año 2019 la contaminación del aire contribuyó a 6,67 millones de muertes a nivel mundial. Diversos estudios relacionan la exposición a contaminantes atmosféricos con el incremento de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, debido a la arteriosclerosis (197). La exposición a partículas aéreas en suspensión con un diámetro aerodinámico igual o inferior a 10 micras (PM_{10}), con un diámetro igual o inferior a 2,5 micras ($PM_{2,5}$) y partículas ultrafinas (PUF: procedentes de diésel, compuestos orgánicos, carbón elemental y metales), disminuye la esperanza de vida de cada persona en un promedio de aproximadamente un año, debido al incremento del riesgo de ECV, respiratorias y cáncer de pulmón (194,198). Se ha asociado un aumento de la mortalidad CV y la elevación de la PA con la inhalación de los contaminantes aéreos (PM, dióxido de nitrógeno y de azufre) (193). En un modelo reciente, se estimó que la pérdida de expectativa de vida debido a la contaminación atmosférica es parecida, si no superior a la del tabaquismo (199). Por otra parte, la contaminación del agua y del suelo también es un FR modificable. Numerosos estudios han referido efectos cardiovasculares, en dosis cada vez más bajas, de algunos elementos ultratraza tóxicos, como el plomo (Pb), el cadmio (Cd), el arsénico (As) y el mercurio (Hg). Así, una mayor exposición a estos elementos se relaciona con diversos eventos cardiovasculares como HT, EC, ictus y mortalidad CV (200). Según un estudio de la Agencia Europea del Medio Ambiente (AEMA), España se sitúa en el décimo lugar de la lista de países europeos con una tasa más alta de contaminación atmosférica provocada por instalaciones industriales (201). Se han reportado múltiples estudios sobre la asociación positiva entre la contaminación ambiental a largo plazo a $PM_{2,5}$ y la formación de placas aterogénicas (202). Un metanálisis publicado el 2013 donde analizaron la asociación entre contaminación atmosférica y la IC mostró una asociación positiva entre el número de

hospitalizaciones por IC o muerte por IC y todos los gases y partículas contaminantes (excepto el ozono) (203). Asimismo, se ha visto que una exposición continuada a contaminantes provoca una inflamación crónica de bajo grado en los pulmones (204) que también puede afectar a las placas arterioscleróticas, y puede llevar a la progresión, desestabilización o fractura de las mismas precipitando de esta manera un SCA (205). Además, la asociación a corto plazo entre $PM_{2.5}$ y mortalidad CV indica una rápida inducción, como puede ser la trombogenicidad. Se ha visto que la inhalación de particular de diésel aumenta la respuesta trombótica e incrementa los agregados de plaquetas de leucocitos (206).

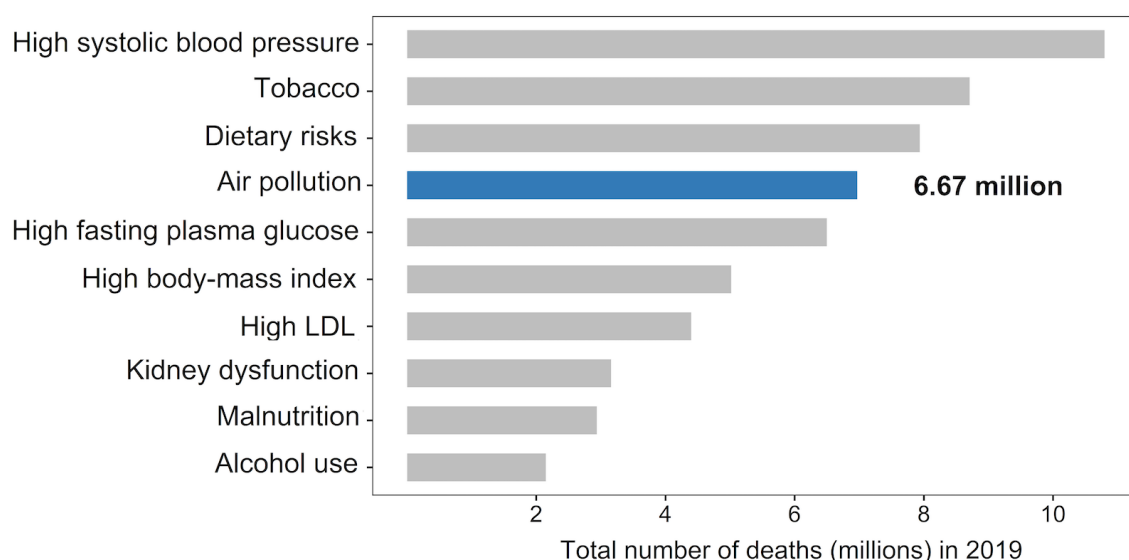


Figura 13. N. Global ranking of risk factors by total deaths from all causes in 2019. *Extraído State of global air/2020. Impacts on Your Health (196).*

5.3. ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El RCV, se refiere a la probabilidad de sufrir ECV en un plazo determinado (207). Las “tablas de estimación de riesgo” permiten hacer una estimación del RCV global y son una herramienta decisiva para orientar el manejo clínico del paciente siendo, a menudo, el riesgo resultante el reflejo de los efectos combinados de varios FR que

pueden interactuar potenciándose y a menudo multiplicando su efecto (208). Cabe destacar la importancia clínica de calcular el RCT individual como base de las decisiones de tratamiento preventivo posterior (207). El baremo que se aconseja es el (Systematic Coronary Risk Evaluation) SCORE modificado con la incorporación del colesterol unidos a HDLc, con el que los individuos asintomáticos se clasifican en riesgo muy alto (> 10%) alto (5-10%), moderado (1-5%) o bajo (< 1%) de fallecer por un evento CV en los siguientes 10 años (207). Asimismo, también se consideran útiles algunos marcadores o FR complementarios para afinar la cuantificación del riesgo de los individuos en la categoría intermedia (207). En las últimas décadas la investigación clínica de los efectos del estilo de vida sobre la salud en general y la salud CV ha aumentado exponencialmente, y el principal motivo han sido el aumento de las múltiples evidencias de que un estilo de vida desfavorable representa un rol importante en el desarrollo y la progresión de la mayoría de enfermedades no transmisibles (ECV, DM2, cáncer, enfermedades neurodegenerativas), al mismo tiempo que la adherencia a un estilo de vida saludable puede prevenir estas patologías, retrasar su aparición o enlentecer su progresión (171). La prevalencia de enfermedades de alto riesgo y tasas de incidencia de ECV varían en cada país. Se conocen muchas de las causas subyacentes y están estrechamente relacionadas con los hábitos alimentarios, la PA, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la empleabilidad, la privación social y el entorno (55).

La ECV tiene una estrecha relación con el estilo de vida y con los llamados factores fisiológicos y bioquímicos de RCV, cuya modificación puede disminuir la mortalidad y la morbilidad. Los objetivos de la prevención CV son reducir la mortalidad y la morbilidad de los individuos que tengan un riesgo absoluto alto, y asistir a los que tengan un riesgo absoluto bajo para que mantengan el estado de bajo RCV (208).

La instauración de cambios en el estilo de vida para prevenir la aparición de la enfermedad vascular (EV), es coste-efectiva cuando se aplica tanto a nivel

poblacional, como a nivel de los individuos de alto riesgo (167). La actuación simultánea sobre diferentes FRV explica gran parte de su beneficio. Este tipo de intervenciones deben implementarse siempre, tanto a nivel poblacional como a nivel individual, independientemente de la necesidad de un tratamiento farmacológico (16).

Las prioridades en la prevención de las ECV son 1) pacientes con ECV ateroesclerótica ya establecida. 2) individuos asintomáticos, pero con alto riesgo de presentar ECV debido a múltiples FRC, DM, aumento importante de uno o más FR individuales, principalmente si están asociados a daño de órganos diana 3) Antecedente familiar de ECV ateroesclerótica precoz en familiar directo (208) .

Por otra parte, las indicaciones básicas en la prevención de ECV son: 1) El abandono total del hábito de fumar y evitar la exposición pasiva al humo del tabaco, 2) Elección de alimentos saludables (Patrón Dieta Mediterránea), 3) AF de intensidad moderada al menos durante 30 minutos 5 días a la semana. 4) Control del peso (mantener un IMC < 25Kg/m² evitando la obesidad central). 5) Conseguir cifras de la PA < 140/90 mmHg 6). Mantener unas cifras de colesterol total < 200mg/dl, con LDLc < 130 o idealmente < 100 mg/dl mg/dl. 7) Mantener una glicemia < 100mg/dl en ayunas. 8) Control estricto de los FR en personas con ECV establecida o diabetes. En estos individuos es importante alcanzar una PA < 130/80 mmHg, Colesterol LDL < 80 mg/dl, Glicemia en ayunas < 100mg/dl hemoglobina glicosilada (HbA1c) <6,5%. 9) Debe considerarse tratamiento farmacológico “cardio-protector” en los pacientes de alto riesgo, principalmente cuando presentan ECV ateroesclerótica ya establecida. Deben tratarse todos los FR de manera integral (12,208). Tomando como principal referencia los hallazgos de los últimos metaanálisis y haciendo especial énfasis en los patrones dietéticos y los principales alimentos se ha elaborado un documento de consenso (171) del que se derivan recomendaciones para disminuir el RCV sobre componentes del estilo de vida como la dieta y el ejercicio. Además, se hace hincapié, no en el

consumo de nutrientes aislados, sino en el de alimentos y, principalmente en el de los patrones alimentarios más importantes para la prevención cardiovascular (171) Por otra parte, existen diferentes dietas saludables que tienen muchos componentes en común, algunos de ellos recomendables, como las frutas, las verduras, los frutos secos, las legumbres y el pescado, mientras que otros se deben reducir o limitar, como algunos alimentos ricos en grasa saturada, los que tienen azúcar añadido, sal abundante, o alimentos que han sido procesados (120).

En referencia a la dieta, el paradigma actual en las ciencias de la nutrición insta que la unidad nutricional básica no son los nutrientes (p.ej., los ácidos grasos) sino los alimentos que los contienen (aceites, frutos secos, productos lácteos), ya que en sus matrices existen multitud de nutrientes capaces de interactuar sinérgicamente o de modo antagónico sobre vías metabólicas determinantes para la salud y la enfermedad. Esto es aún más relevante para las variadas mezclas de alimentos y nutrientes consumidas por los humanos en su dieta habitual (171). Diversas evidencias útiles y jerarquizadas que sirven como herramienta a los profesionales de la salud para ayudar a sus pacientes una recomendaciones para reducir el RCV. En los pacientes con riesgo vascular muy elevado se recomienda una intervención que combine los recursos médicos, educación sobre estilos de vida, AF, manejo del estrés y FR psicosociales, además de diseñar nuevas pautas para el control y la mejora de la adherencia terapéutica, que logren un mayor grado de cumplimiento de las pautas y tratamiento sanitario (farmacológico y no farmacológico) por parte de los pacientes (16). Si a todo esto se le suma otros importantes factores, como son el consumo de tabaco, se obtiene como resultado los pilares de los que se derivan la mayoría de los FRCV: HTA, DM, y dislipemias. Por tanto, el estilo de vida es el principal objetivo de la prevención, ya que de él se derivan la mayoría de los FRCV. Es de vital importancia el papel que juega la modificación de estos FR para reducir la mortalidad por enfermedad coronaria, porque esta acción colabora en aproximadamente el 44% y el

tratamiento farmacológico en 47%, como lo demostraron Ford y colaboradores en un estudio de 20 años de seguimiento (209). Por otra parte, uno de los problemas más difíciles de la relación entre las personas y su dieta es la adherencia, que depende de factores muy distintos, como los propios del paciente, la familia, el equipo de salud que le acompaña y el propio personal sanitario. Por ello, debe hacerse hincapié en poner en marcha estrategias que puedan alcanzar el objetivo buscado (9)

Las modificaciones del estilo de vida que pudieran ser benéficas incluyen evitar el tabaquismo, el mantenimiento de una dieta y un peso saludables, así como el incremento de la AF, aunque una modificación intensiva del estilo de vida puede no ser suficiente para prevenir los eventos cardiovasculares en individuos con FR de aterosclerosis de larga evolución. En consecuencia, muchas personas requieren agentes farmacológicos para optimizar su evolución cardiovascular.

5.3.1. Estrategias farmacológicas

La farmacología cardiovascular incluye un grupo de fármacos que tienen efectos sobre el corazón, los vasos sanguíneos, el sistema endocrino y el sistema nervioso y con ello moderar el sistema CV (210) . Junto a cambios en la dieta y estilo de vida, los fármacos pueden enlentecer el daño progresivo que sufren las arterias del organismo. Para ello, es necesario controlar el colesterol plasmático (fármacos hipolipemiantes) disminuir la TA (fármacos antihipertensivos) y reducir la probabilidad de formación de coágulo sanguíneos (fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes) (211). Gracias a los avances de los métodos diagnósticos, cada vez es más frecuente un diagnóstico más preciso de ECV que junto al desarrollo de nuevos medicamentos y la modificación de los estilos de vida garantizan una mejor evolución y pronóstico de los pacientes, aumentando las posibilidades de tener un tratamiento más eficaz (210). Los pacientes crónicos, generalmente la población de mayor edad, y los pacientes polimedicados, son los principales consumidores de fármacos encabezando el listado los medicamentos para tratamiento de las ECV (212).

Por otra parte, una falta de adherencia al tratamiento farmacológico, reduce los beneficios que confiere la farmacoterapia y se asocia a un incremento del riesgo de padecer una ECV (213). La adherencia a los cambios en el estilo de vida y a la medicación suponen un desafío importante (214). Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos demostró que un alto porcentaje de pacientes no cumplen con el tratamiento farmacológico y que el 9% de los eventos CV en Europa son debidos a una mala adherencia (214). El tratamiento apropiado de las ECV debe orientarse a la prevención de su morbilidad y discapacidad junto a una disminución de la progresión de los FRC (210), siendo imprescindible considerar todas diferentes variables que puedan tener alguna influencia en la adherencia terapéutica aconsejando instaurar estrategias individualizadas para evitar el incumplimiento del tratamiento farmacológico (213), y así evitar que una mala adherencia al tratamiento pueda tener un impacto negativo sobre el pronóstico de la ECV; de modo que, para reducir la mortalidad vascular es imprescindible que el paciente tome la medicación, asegurando la adherencia al tratamiento en las revisiones coordinadas entre los servicios de cardiología y atención primaria (215).

5.3.1.1. Fármacos antihipertensivos

El abordaje de la hipertensión debe incluir siempre las modificaciones en el estilo de vida, aunque cuando se verifica que el tratamiento no farmacológico es insuficiente es necesario el inicio de una intervención farmacológica (120). La decisión del inicio del tratamiento farmacológico no dependerá únicamente del control de la PA, sino también del RCV global teniendo en cuenta los otros FRCV asociados (120). Los medicamentos antihipertensivos de uso más común pertenecen a cuatro clases: diuréticos, simpaticolíticos, vasodilatadores y antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (216).

Múltiples estudios han evidenciado que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de ACV, infarto de miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca (IC) en un 35-40%, 20-25%

y > 50%, respectivamente (101). Por tanto, cuanto mayor es la PA mayor es el riesgo, independientemente de los puntos de corte (umbrales) de la PA que se utilicen para definir la hipertensión. Las guías estadounidenses actuales han reducido los puntos de corte a 130 mmHg para la PAS y 80 mmHg para la PAD (217). Un reciente metaanálisis concluyó que una disminución de 5 mmHg de la PA sistólica reduce los eventos CV mayores alrededor de un 10%, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (218).

La OMS aconseja el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo de los pacientes con un diagnóstico confirmado de HT cuando la PAS es ≥ 140 mmHg y/o la PAD ≥ 90 mmHg. Por otra parte, también recomienda el tratamiento farmacológico antihipertensivo de los pacientes con ECV existente y PAS de 130 y 139 mmHg. Además, sugiere el tratamiento farmacológico antihipertensivo de personas sin ECV, pero con alto RC, diabetes mellitus o enfermedad renal crónica, y PAS entre 130 y 139 mmHg (219). Múltiples estudios clínicos han confirmado una reducción del riesgo de EVC y eventos CV en pacientes hipertensos que siguen un tratamiento antihipertensivo (216). El principal beneficio del tratamiento hipertensivo deriva de la reducción de la PA, independientemente del fármaco utilizado (220).

El grupo de medicamentos antihipertensivos incluye:

- Diuréticos: Disminuyen el volumen circulante, el GC y la presión arterial media, alcanzando su mayor eficacia en pacientes con HT leve a moderada con función renal normal (Tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos de asa) (216).
- Simpaticolíticos: Betabloqueadores (disminuyen la FC, contractilidad cardíaca y secreción de renina). Bloqueadores α - y β mixtos (actúan al igual que los betabloqueadores pero añaden una relajación del músculo liso vascular). Los

agonistas α_2 de acción central (disminuyen el tono simpático y los antagonistas periféricos α_1 (relajan el músculo liso vascular).

- Vasodilatadores: Antagonistas de los canales de calcio y los vasodilatadores directos, como hidralazina y minoxidil actúan disminuyendo la resistencia vascular periférica.
- Antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA): Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) e inhibidores directos de la renina (aliskirén) disminuyen tanto la resistencia vascular periférica como la retención de sodio).

5.3.1.2. Fármacos hipolipemiantes: hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes

Las alteraciones en el metabolismo lipídico se asocian al desarrollo de aterosclerosis y aumento del RCV. Las concentraciones anormales de lípidos en el suero ejercen un rol decisivo en la patogenia de la aterosclerosis (216). Cuando la dieta se demuestra incapaz de normalizar el perfil lipídico de los pacientes, se recurre a la farmacoterapia (30). Los fármacos hipolipemiantes alteran la concentración plasmática de las lipoproteínas mediante diversos mecanismos de acción, modificando su síntesis intrahepática, perturbando su metabolismo intravascular o incrementando su eliminación (221). Por otra parte, el tratamiento farmacológico sólo está justificado ya de primera intención junto a las medidas no farmacológicas, en aquellos casos en los que se detecta la existencia de una dislipidemia familiar (con base genética) (221). Existen múltiples ensayos clínicos y metaanálisis (222) que confirman que el tratamiento con fármacos hipolipemiantes en pacientes con ECVA establecida disminuye las complicaciones CV graves y la mortalidad. Hay grupos característicos de fármacos que mejoran las anomalías lipídicas, son cardioprotectores, inhiben la

progresión de la aterosclerosis, mejoran la evolución cardiovascular y, principalmente en pacientes con riesgo vascular elevado, reducen las tasas de mortalidad (216).

Con relación a la hipertrigliceridemia y ECV, su relación es más compleja debido a sus interacciones con otras lipoproteínas (LDL y HDL). Las guías europeas de prevención CV así como también las guías americanas estiman como normal una concentración de TG ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) como marcador de RCV (81). Por otra parte, la guía clínica de la Asociación Americana de Diabetes aconseja el tratamiento en pacientes diabéticos con TG ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,3$ mmol/l) para alcanzar un objetivo de < 150 mg/dl (81). Si bien hay estudios que han demostrado una relación independiente de los niveles de TG y el RCV, en otros esta asociación no se mantiene cuando se ajusta por otros FR (81). Los fármacos más eficaces para disminuir los TG son los fibratos, agentes que activan el factor de transcripción PPAR- α , aunque también tienen un efecto reducido sobre el LDLc (81). La niacina reduce los TG de manera eficaz aunque menos que los fibratos, pero con mayores efectos sobre el LDLc y HDLc (81). Finalmente, los ácidos grasos n-3 de origen marino también son eficaces en la reducción de los TG (223).

Los fármacos reguladores de lípidos incluyen:

Hipocolesterolemiantes: Los inhibidores de la reductasa de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA; estatinas); los inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba); la niacina; los inhibidores de la convertasa tipo 9 de la proteína subtilisina/kexina (PCSK9: alirocumab, evolocumab), y los agentes quelantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevalam);

Hipotrigliceridemiantes: La niacina, los derivados del ácido fibríco (gemfibrozil y fenofibrato) (216) y los ácidos grasos n-3 (icosapentatil) (216).

5.3.1.3. Fármacos hipoglucemiantes

El tratamiento farmacológico se hace imprescindible cuando las medidas higiénico-dietéticas no son suficientes para conseguir los objetivos del control de la glucemia. Los objetivos del tratamiento del paciente con DM son: prevenir y retrasar las complicaciones macrovasculares y microvasculares, y disminuir la alta morbimortalidad CV, aunque el máximo beneficio en la prevención CV del paciente con DM se consigue interviniendo de manera simultánea en todos los FRC (tabaquismo, dislipemia, HTA e hiperglucemia) (224,225). En pacientes con DM1 y DM2, los estudios clínicos aleatorizados demuestran firmemente que un buen control metabólico previene las complicaciones microvasculares. El riesgo de un paciente diabético con microalbuminuria, es equivalente al riesgo de un paciente con CC establecida y las estatinas tendrían un rol fundamental en estos pacientes (226) Para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, una vez se ha establecido un valor objetivo de HbA1c, la opción de los fármacos se establecerá en función de la edad, el grado y el tipo de obesidad, la eficacia y la tolerancia de los fármacos, el coste, y las comorbilidades (prevención secundaria, IC o nefropatía diabética) (120) y siempre deben estar ajustados a cada paciente de manera individual. Basados en sus mecanismos de acción, los fármacos hipoglucemiantes se dividen en tres categorías:

- Fármacos que ayudan a contrarrestar la resistencia a la insulina o sensibilizadores de la insulina: Biguanidas (metformina) y tiazolidinedionas [TZD]) (rosiglitazona y pioglitazona).
- Fármacos que ayudan contra el defecto de las células β : Sulfonilureas: (tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, gliburida, glimepirida); meglitinidas/análogos de amilina (repaglinida, nateglinida); inhibidores de la glucosidasa α (acarbose, miglitol); miméticos de incretina/agonistas del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida, albiglutida y

dulaglutida); e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 [DPP-4] (sitagliptina, saxagliptina, inagliptina, alogliptina).

- Fármacos dirigidos a la resorción de la glucosa: Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT-2) como canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, análogos de amilina e inhibidores alfa glucosidasa.

5.3.1.4. Fármacos antitrombóticos

Los fármacos antitrombóticos son otro pilar fundamental en el tratamiento y la prevención de las ECV (227). Por ello, la modulación de la función plaquetaria y la vía de la coagulación con frecuencia es de importancia crucial en la terapéutica cardiovascular (216). Las plaquetas y las proteínas de la coagulación desempeñan un papel clave en la patogenia de muchos trastornos cardiovasculares, como los síndromes coronarios agudos, la trombosis venosa profunda (TVP) y los trombos auriculares que pueden complicar la FA (216). En un metaanálisis del año 2009 que incluyó pacientes con bajo riesgo de ECV, se observó una reducción del 12% en la EA con ácido acetilsalicílico pero también un aumento de las hemorragias graves (228) . En general, a pesar de que el ácido acetilsalicílico no debe prescribirse sistemáticamente a pacientes sin EA establecida, no se puede negar que los beneficios superan a los riesgos en los pacientes con riesgo de ECV alto o muy alto (229,230). A pesar de la amplia experiencia previa, en los últimos años han aparecido múltiples estudios que han evaluado la pauta antitrombótica idónea aportando novedades muy significativas en el tratamiento previo y duración del tratamiento antiagregante tras un síndrome SCA (227). Cuando existe EA establecida, el ácido acetilsalicílico se asocia con reducciones significativas de los eventos vasculares, como AVC y eventos coronarios, y una disminución del 10% de la mortalidad total (228). Estos beneficios superan al riesgo de hemorragia (228). En pacientes con IM previo, AVC o EAEI, el clopidogrel mostró mayor eficacia frente al ácido acetilsalicílico contra los eventos isquémicos, con un perfil parecido de seguridad (231). En un

metaanálisis se mostró una ligera reducción clínica del riesgo con un inhibidor del P2Y₁₂ en monoterapia, sin efectos en la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad vascular y las hemorragias (232).

Principales fármacos antitrombóticos:

- Inhibidores plaquetarios: Inhibidores de la ciclooxigenasa en plaquetas: (ácido acetilsalicílico); antagonistas del receptor plaquetario P2Y₁₂ en plaquetas (tienopiridinas clopidogrel ticagrelor, cangrelor); inhibidores del receptor GPIIb/IIIa (abciximab y eptifibatida, tirofibán); y dipiridamol (216).

Los anticoagulantes pueden administrarse por vía parenteral o por vía oral.

- Fármacos anticoagulantes: Agentes parenterales. Heparina no fraccionada (HNF); heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (enoxaparina, dalteparina, tinzaparina); inhibidores directos de trombina, (bivalirudina, argatrobán); e inhibidores del factor Xa (fondaparinux).

- Fármacos anticoagulantes: agentes orales: Warfarina. Anticoagulantes orales directos: (el inhibidor directo de trombina dabigatrán y los inhibidores del factor Xa: rivaroxabán, apixabán y edoxabán).

5.3.1.5. Otros fármacos cardiovasculares: antianginosos, antiarrítmicos y glucósidos cardiotónicos.

Fármacos antianginosos.

El tratamiento inicial antianginoso tiene como objetivo atenuar los síntomas de angina mediante la mejora del balance entre oferta y demanda de oxígeno al miocardio. Las guías actuales de práctica clínica recomiendan el empleo de betabloqueantes (BB) como tratamiento antianginoso de elección en pacientes estables. En caso de contraindicación para su uso pueden utilizarse nitrato de acción

prolongada o antagonistas del calcio. En el tratamiento crónico de los pacientes con angina, es frecuente que en ocasiones sea necesario agregar nuevos agentes antianginosos de forma escalonada (233).

Principales fármacos antianginosos: Nitratos, ranolazina e ivabradina;

Antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos forman un grupo muy heterogéneo de sustancias que se caracterizan por eliminar o prevenir las alteraciones del ritmo cardíaco a concentraciones en las que no presentan efectos adversos sobre el latido sinusal generalmente propagado (234). Los fármacos antiarrítmicos son el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con arritmias, aunque varias estrategias eléctricas (desfibriladores, marcapasos y técnicas de ablación) y quirúrgicas pueden reemplazarlos en determinados grupos de pacientes (234). El tratamiento apropiado de un trastorno del ritmo depende de su intensidad y su mecanismo potencial. La terapia farmacológica es una estrategia común para controlar las taquiarritmias, sin embargo, el mayor problema que presenta la utilización de estos fármacos es la posibilidad de que puedan generar o agravar arritmias cardíacas (234).

Los fármacos antiarrítmicos pueden dividirse en cuatro grupos con base en sus mecanismos de acción electrofisiológicos principales (clasificación de Vaughan-Williams) (216):

- 1) Los fármacos de clase I bloquean ante todo el canal rápido de sodio responsable de la despolarización de fase 0 del potencial de acción en las células de músculo cardíaco y las fibras de Purkinje. Estos fármacos se dividen además en tres subtipos según su grado de bloqueo del canal de sodio y su efecto sobre la duración del potencial de acción de la célula (grupo IA (procaïnāmida), grupo IB (lidocaína, mexiletina) y grupo IC (flecainida o propafenona).

- 2) Los fármacos de clase II: son Antagonistas del receptor betaadrenérgico (betabloqueadores).
- 3) Los fármacos de clase III: Bloquean de manera predominante los canales de potasio responsables de la repolarización, con lo que prolongan el potencial de acción y tienen poco efecto sobre el ascenso de la despolarización de fase 0 (amiodarona y sotalol).
- 4) Los fármacos de clase IV: Bloquean el canal de calcio tipo L (verapamilo y diltiazem).

Fármacos glucósidos cardiotónicos

Los glucósidos cardiotónicos, pertenecen a la categoría de fármacos inotrópicos y vasopresores. La mayor propiedad de los glucósidos cardiotónicos es el incremento de la fuerza y velocidad de las contracciones cardíacas (235). Los glucósidos cardiotónicos se obtienen de las hojas de especies de Digitalis y todos ellos tienen la misma estructura molecular básica que consiste en una genina o aglicona con uno o más azúcares (235). Los glucósidos cardiotónicos tienen un escaso margen entre la dosis tóxica y terapéutica por lo que la determinación de la dosis es muy importante y han de estar instauradas y modificadas de forma completamente individualizada (235). Su uso principal es en la profilaxis y tratamiento de la congestión cardíaca, en especial si se acompaña de fibrilación auricular o flutter (235), aunque presenta mejores resultados en la IC sistólica asociada a miocardiopatías, miocardiopatía isquémica, HT o lesiones valvulares reumáticas (235).

Los agentes farmacológicos de esta categoría incluyen: Glucósidos cardiotónicos (digoxina); aminas simpaticomiméticas (dopamina, dobutamina, norepinefrina, epinefrina e Isoproterenol); e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3 (milrinona).

5.3.2. Modificaciones dietéticas

Existe una considerable cantidad de evidencia que muestra los efectos negativos de una dieta malsana sobre las ECV y la mortalidad. Una ingesta dietética alta en grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sal y una ingesta dietética baja en frutas, verduras y pescado se han asociado de forma positiva con el RCV (18). Aproximadamente, 1,7 millones (2,8% de muertes en todo el mundo se atribuyen a una baja ingesta de frutas y verduras (236) evidenciándose que un consumo adecuado de frutas y verduras reduce el riesgo de ECV (236). Otro factor dietético importante es la sal, que puede ser utilizada como determinante de los niveles de presión arterial y del RCV(237). Una revisión sistemática sobre alimentos ultraprocesados y su relación frente a la obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles muestra que el consumo frecuente de alimentos de alto valor energético, como los alimentos procesados con alto contenido de sal, grasas y azúcares, conduce a un aumento de la obesidad y, en consecuencia, a un mayor RCV en comparación con el consumo de alimentos de bajo valor energético (238). El estilo de vida es un concepto múltiple que incluye los aspectos externos a la persona misma que pueden influenciar en la salud. A pesar de que no existen métodos seguros para conocer con precisión la ingesta diaria a lo largo del tiempo, así como la dificultad en la recogida de datos y en la medición de la adherencia debido a diferencias en la composición de los alimentos en distintas épocas y a la conducta alimentaria cambiante que posee el ser humano a lo largo del tiempos, se dispone de un conocimiento que nos da la tradición histórica (171). Existe una considerable cantidad de evidencia sobre la relación entre el riesgo de ECV y diversos nutrientes, alimentos y patrones de alimentación. Teniendo en cuenta que el concepto de que la dieta tiene una influencia significativa en el desarrollo y la prevención CV está bien reconocido, los alimentos considerados saludables o perjudiciales han ido variando con el paso de los años (187). Los hábitos alimentarios tienen una importante influencia sobre el RCV, especialmente a través de los FR como los lípidos el peso corporal y la DM (239,240). Si bien las recomendaciones sobre

nutrientes y alimentos siguen siendo fundamentales para la salud CV, existe una preocupación cada vez mayor sobre la sostenibilidad ambiental respaldando un cambio de patrón alimentario de productos animales versus productos vegetales (241,242). En las últimas recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) 2021 basadas en ensayos clínicos, estudios observacionales y consensos de expertos, se han efectuado unas recomendaciones apoyadas en la evidencia sobre grupos de alimentos y RCV (55).

A continuación, se presentan datos detallados sobre las recomendaciones dietéticas para reducir el RCV:

Ácidos grasos

El riesgo de EC disminuye cuando se sustituyen las grasas saturadas adecuadamente al igual que con la sustitución de carnes y lácteos (243,244). La sustitución isocalórica de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (-25%), grasas monoinsaturadas (-15%) y, en escasa medida, los carbohidratos provenientes de los cereales integrales (-9%) se relaciona con una disminución del riesgo de EC (245,246). La disminución del consumo de ácidos grasos saturados (AGS) a menos del 10% de la energía puede tener beneficios adicionales (247). Por otra parte, el efecto hipolipemiante en el LDLc de la sustitución de los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) por AGS puede ser menor en personas obesas (5,3%) que en personas con normopeso (9,7%) (248). Los ácidos grasos que se forman a lo largo del proceso industrial de las grasas tienen un efecto perjudicial en el colesterol total (incremento) y el HDLc (disminución). De promedio, un aumento del 2% en la ingesta energética de AGT se relaciona con un incremento del riesgo de EC del 23% (249). En abril de 2019, una directiva de la Comisión de la Unión Europea puso el límite en 2 g por cada 100 g de grasa (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en) (55).

Vitaminas y minerales

La disminución del consumo de sodio puede reducir la PAS una media de 5,8 mmHg en pacientes hipertensos y 1,9 mmHg en personas normotensas (250). El ensayo DASH mostró una relación dosis-respuesta entre la disminución de sodio y la disminución de la PA (251). Asimismo, un metaanálisis, mostró como resultado una disminución del 20% de los eventos de EA mediante una disminución de sal de 2,5 g/día (250). En la mayoría de los países occidentales, el consumo de sal es elevado (\approx 9-10 g/día), mientras que el máximo consumo recomendado es de 5 g/día, aunque el consumo óptimo puede llegar incluso a los \approx 3g. La disminución de la sal se puede conseguir con decisiones sobre la dieta (disminución alimentos procesados) y la reformulación de la comida al disminuir su contenido en sal. El cuerpo de evidencia justifica una reducción de la sal para la prevención de EC e ictus (55). Por otra parte, el potasio (en frutas y alimentos vegetales) tiene efectos beneficiosos para la PA y el riesgo de ictus (252) Respecto a las vitaminas, los estudios observacionales han demostrado una asociación inversa entre las vitaminas A y E y el riesgo de EA. Sin embargo, estos resultados no se han podido confirmar en ensayos de intervención (55).

Fibra

Un consumo de fibra de 7g/día está asociado con una disminución del 9% en el riesgo de EA (253). Asimismo, un consumo de fibra de 10 g/día se asocia con un descenso del 16% del riesgo de ictus y una reducción del 6% de DM2 (254,255). Un alto consumo de fibra reduce la glucemia tras ingestas ricas en carbohidratos y también disminuye los triglicéridos (256).

Alimentos específicos y grupos alimentarios

Frutas verduras y legumbres. Un metaanálisis mostró un descenso del 4% en el riesgo de mortalidad CV por cada ración suplementaria de fruta (equivalente

a 77 g) y verduras (equivalente a 80 g) por día, aunque la mortalidad por cualquier causa no disminuyó con un aumento de la ingesta de > 5 raciones(257). Otro metaanálisis notificó de una disminución del 11% del riesgo de ictus asociada con la ingesta de 3-5 raciones de fruta y verdura y una disminución del 26% con la ingesta de 5 raciones en comparación con menos de 3 raciones (258,259). Una sola ración de legumbres disminuye el LDLc 0,2 mmol/l y está asociada con un menor riesgo de EC (260,261).

Frutos secos. Los resultados de un metaanálisis de cohortes prospectivos relacionaron el consumo diario de 30 g de una combinación de frutos secos con una disminución del ≈30% del riesgo de EA (260). Tanto las legumbres como los frutos secos son ricos en fibra y otros compuestos bioactivos (261)

Carne. Es aconsejable reducir el consumo de carne, principalmente de carnes procesadas, tanto desde el enfoque saludable como del medio ambiente (241). La reducción de la ingesta de carne roja puede tener un efecto pequeño o nulo en los resultados metabólicos (262). No obstante, la sustitución de carne roja por alimentos de origen vegetal de alta calidad (como frutos secos, soja y legumbres) mejora las concentraciones de LDLc (243). Otro aspecto importante es que al reducir el consumo de carne también disminuye el consumo de sal. La *World Cancer Research Found* recomienda reducir la ingesta de carne roja a 350-500 g por semana (263).

Pescado y complementos alimenticios de aceite de pescado. Diversos estudios refieren que el consumo de pescado rico AGP n-3, al menos 1 vez a la semana, se asocia con un descenso del riesgo de EC del 16% (264) y también que el consumo de pescado 2-4 veces a la semana se relaciona con una disminución del riesgo de ictus del 6% (265) observándose un riesgo mayor en ausencia de consumo o consumos muy bajos. Si bien, varios metaanálisis y una actual revisión de Cochrane no han mostrado que los aceites de pescado

tengan efectos beneficiosos en los desenlaces y la mortalidad CV (266,267) sí se observó una reducción del riesgo de eventos de EC del 7%. Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos aleatorios, englobó los resultados de los ensayos VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) y REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with icosapent Ethyl-Intervention Trial) (268). En el análisis el que se excluyó el REDUCE-IT, los aceites de pescado disminuyeron el riesgo de EA y muerte por EC (268). Incluyendo el REDUCE-IT (un ensayo con pacientes con valores de triglicéridos elevados, en el que se compararon dosis importantes de icosapento de etilo frente a un aceite mineral como placebo) se reforzaron los resultados (268).

Bebidas alcohólicas. La cantidad máxima segura para el consumo de bebidas alcohólicas se estima en 100 g de alcohol puro por semana. La equivalencia en número de bebidas depende del tamaño de la bebida, ya que la porción estándar difiere entre países, generalmente entre 8 y 14 g por bebida. La cantidad máxima es semejante para hombres y mujeres (269). Los resultados de estudios epidemiológicos muestran que mientras que el alto consumo de alcohol tiene relación más o menos lineal con mayor riesgo de todos los tipos de ictus, EC, IC y diversas ECV menos frecuentes, parece que tiene asociación log-lineal con menor riesgo de IM (269). Por otra parte, las aleatorizaciones mendelianas no apoyan los efectos supuestamente protectores contra la EA de un consumo moderado frente a no consumir alcohol, lo que muestra que los abstemios tienen menos riesgo de aparición de ECV y que un consumo de cualquier cantidad de alcohol aumenta de manera uniforme la PA y el IMC (270,271).

Refrescos y bebidas azucaradas. El consumo frecuente de bebidas azucaradas se relaciona con un incremento del riesgo de EC del 35% en las mujeres del

estudio Nurses Health Study, en tanto que las bebidas con edulcorantes artificiales no se asocian con EC(55). En la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), tanto las bebidas con edulcorantes como las azucaradas, se asociaron con mortalidad por cualquier causa, mientras que solo las azucaradas se asociaron con enfermedades circulatorias (272). La guía de la OMS aconseja un consumo límite del 10% de la energía total en azúcares libres, lo que comprende azúcares añadidos y los azúcares de los zumos de fruta (273).

Café. El café sin filtrar (café griego y algunos expresos), contiene cafestol que incrementa el LDLc, y kahweol, que puede relacionarse con un incremento de hasta el 25% de mortalidad por EA con un consumo ≥ 9 tazas al día (274). Sin embargo, un consumo moderado de café (3-4 tazas al día) resulta moderadamente beneficioso (275).

Alimentos funcionales. Los alimentos funcionales que incluyen fitosteroles (esteroles y estanoles vegetales) presentan un beneficio en la reducción del LDLc, con una media del 10% cuando se consumen 2 g/día (276). El efecto es adicional al obtenido con una dieta baja en grasas (DBG) o la toma de estatinas (55). No se aconsejan los suplementos de levadura de arroz rojo, que incluso pueden provocar efectos secundarios (277).

Patrones dietéticos. El estudio del impacto de los patrones dietéticos muestra el potencial preventivo de la dieta. La DietMed incluye un gran contenido de frutas, verduras, legumbres, productos integrales, pescado y aceite de oliva, un consumo moderado de alcohol y un bajo consumo de carne (roja), productos lácteos y AGS. Una mayor adherencia a la DietMed está relacionada con una disminución del 8% de mortalidad por cualquier causa (278). Adoptar una DietMed enriquecida con frutos secos durante 5 años, en comparación con una

dieta control, disminuyó el riesgo de EA en un 28%; al enriquecerla con aceite de oliva extra virgen disminuyó un 31% (189). Asimismo, el cambio de un patrón de alimentación basado en consumo animal versus consumo vegetal puede disminuir la EA (241).

5.3.2.1. Patrones dietéticos saludables: la Dieta Mediterránea

Una de las dietas mejor estudiadas para la salud cardiovascular es la Dieta Mediterránea (DietMed). La relación de la DietMed y las ECV fue identificada gracias al estudio de los "Siete Países", iniciado por el biólogo y fisiólogo Ancel Keys en 1958, en el que se comprobó que los patrones dietéticos tenían una clara asociación con el riesgo de desarrollar este tipo de patologías (279). Los hábitos alimentarios en el área mediterránea llamaron la atención como consecuencia de la constatación de que en los países mediterráneos la incidencia de enfermedades coronarias era significativamente menor que en otros países del norte de Europa.

El primer trabajo prospectivo de intervención con DietMed que evaluó consecuencias clínicas fue el Lyon Heart Study (280), en que 605 individuos con antecedentes de IM fueron aleatorizados en un grupo guiado con DietMed enriquecida con ácido graso alfa-linolénico (302 individuos) versus un grupo con dieta control (303 individuos) (281). Después de un seguimiento de 27 meses, el grupo de DietMed redujo la incidencia de eventos coronarios, así como la mortalidad coronaria en un 73 y 70% respectivamente. Así se llegó a la conclusión, que la DietMed era una estrategia no farmacológica efectiva a medio plazo para reducir los eventos clínicos coronarios en prevención secundaria (282,283). El siguiente estudio de intervención y con gran impacto con respecto a los efectos de la DietMed en salud humana ha sido el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) (284), cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos a largo plazo de una DietMed suplementada con aceite de oliva, DietMed suplementada con FS o una DBG (grupo control) en la incidencia de ECV, evidenciando una reducción de 30% en el riesgo de eventos CV, principalmente ACV,

comparados con el grupo control, con un efecto protector de intensidad comparable a aquél atribuido por medidas farmacológicas como el uso de estatinas, aportando así, evidencia científica contundente con respecto al rol beneficioso de la DietMed en la prevención de ECV y otras enfermedades crónicas, confirmando lo previamente establecido en el estudio de Lyon, y validando la evidencia resultante de los múltiples estudios observacionales transversales y longitudinales efectuados desde la década de 1960 (283).

La DietMed se define como un patrón de alimentación saludable propio de los países de la cuenca del mediterráneo como Grecia, sur de Italia y España siendo reconocida por la Unesco como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad (285). Cabe destacar que, aunque se utiliza esta denominación genérica para la alimentación tradicional de los países de la cuenca mediterránea, existen diferencias importantes en el perfil alimentario de las distintas zonas, dependiendo de la situación geográfica, el clima, la producción, las tradiciones, el nivel de industrialización, la religión, la mayor o menor influencia de otras tendencias alimentarias impropias del mediterráneo. El trípode en el que se sustenta la alimentación mediterránea está formado por la triada del aceite de oliva, el trigo y el vino. La DietMed se caracteriza por: a) alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva; b) elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) consumo moderado-alto de pescado; d) consumo moderado bajo de carne blanca (aves y conejo) y productos lácteos, principalmente en forma de yogur o queso fresco; e) bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne, y f) consumo moderado de vino con las comidas ((286). En la última actualización, se han introducido dos cambios importantes. El primero hace referencia a los cereales, que deberían ser principalmente integrales, y el segundo se centra en los productos lácteos, que se requiere que sean desnatados. También destaca que se han añadido otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad

y compartir mesa con familiares y amigos (287). Este patrón y las proporciones de los diferentes alimentos que lo componen se expresan gráficamente en forma de "pirámide alimentaria" (287).

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

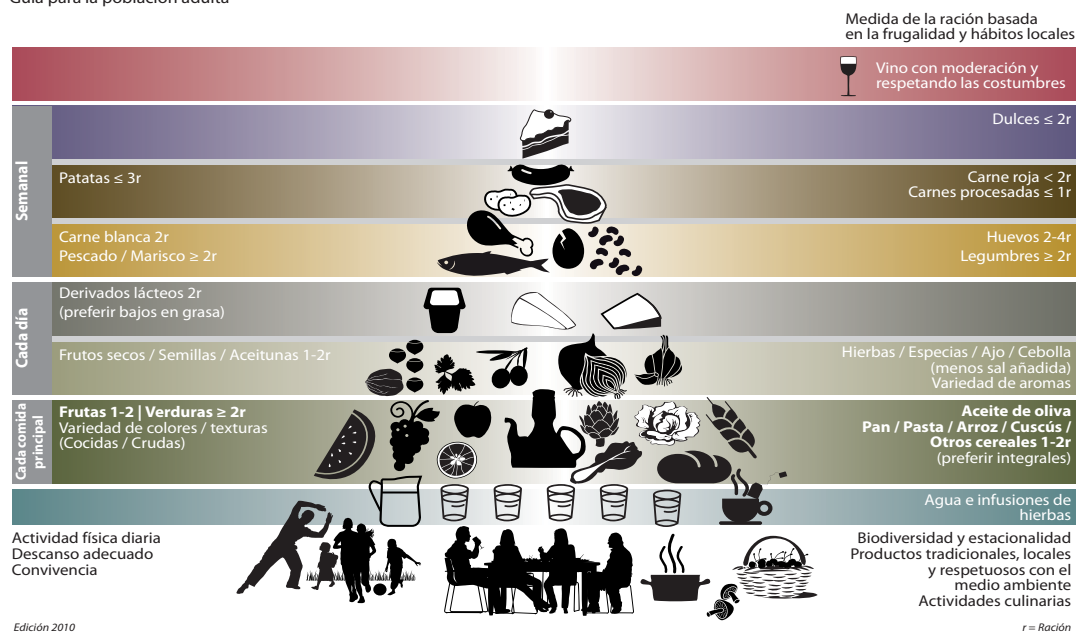


Figura 14. Pirámide de la Dieta Mediterránea. Fundación Dieta Mediterránea (www.dietamediterranea.org)

La intervención nutricional durante los casi cinco años en el estudio PREDIMED, evidenció que los participantes asignados a la DietMed suplementada con AOVE o con FS (nueces, avellanas y almendras) experimentaron una reducción media del 30% de episodios CV mayores (IM, ictus o muerte CV) en comparación con el grupo control. El grupo suplementado con FS también presentó una disminución del 40% sobre el riesgo de padecer fibrilación auricular (FA) (288). La reducción en la ECV fue más evidente para el AVC, un resultado que es extremadamente dependiente de la PA, reduciéndose en aproximadamente un 50% en los participantes asignados a una DietMed enriquecida con una ración diaria de FS (189). Este resultado concuerda con los de estudios observacionales, que han demostrado que las dietas mediterráneas y

el aceite de oliva se asocian con un menor riesgo de ACV (289) además de otros efectos beneficiosos, entre los cuales la reducción del riesgo de DM2 y de FA (290). La DietMed resulta beneficiosa en la prevención CV primaria y por consiguiente, las personas que se adhieren a la misma muestran una disminución en los FRCV y una disminución de la morbimortalidad CV (291) así como también resulta eficaz en la disminución tanto la aterosclerosis/trombosis coronaria como el riesgo de complicaciones fatales como la muerte súbita cardíaca y la IC crónica (292). Este efecto protector puede atribuirse a que los participantes que se adhirieron a una DietMed presentaron en general, una PA menor, perfiles lipídicos mejorados, una menor resistencia a la insulina y menor concentración de moléculas inflamatorias en comparación con los asignados a una DBG (293,294). Asimismo, una adhesión a la DietMed también determina la existencia de un mayor estado antioxidante, una disminución en el nivel de homocisteína así como de la inflamación, de la disfunción endotelial (295) y de las arritmias cardíacas (288).

En el estudio PREDIMED también se pudo evidenciar que los participantes que se encontraban en el grupo de intervención con DietMed suplementada con FS tenían un 46% menos riesgo de sufrir una enfermedad arterial periférica (EAP) en comparación con los participantes que seguían las recomendaciones de una DBG (296). Otro resultado obtenido respecto a una reducción de los eventos CV fue que sobre una muestra de 164 individuos, durante un seguimiento de dos años, aquellos participantes que seguían las recomendaciones de DietMed suplementada en FS tenían una progresión retardada de la formación de la placa de ateroma (297).

En 2010, la UNESCO incluyó la DietMed en la lista del Patrimonio Cultural Inmaterial, y los resultados del estudio PREDIMED refuerzan el valor de la DietMed para la salud a nivel internacional (298). Los efectos beneficiosos de la DietMed sobre la salud CV y las distintas enfermedades asociadas han sido atribuidos de forma hipotética a diferentes posibles mecanismos. Si bien, todavía no están bien dilucidados, la

evidencia científica expone que la DietMed se caracteriza por ser rica en tocoferoles, polifenoles, flavonoides y fitoesteroles; moléculas con un alto poder anti-inflamatorio y antioxidante (298).

5.3.2.2. Actividad física.

Los beneficios de la AF están bien establecidos y sus raíces se remontan a la antigüedad de hace más de dos milenios (299). La AF reduce el riesgo de muchos desenlaces adversos y FR a cualquier edad y en ambos sexos. Una AF de tipo aeróbico, esto es de larga duración, intensidad ligera-moderada (individualizada para cada persona) y realizada con asiduidad, produce una serie de adaptaciones de diferentes clases (osteomusculares, metabólicas, respiratorias y cardiovasculares), que originan los beneficios para la salud (166). Sin embargo, el sedentarismo sigue siendo un problema global, en general en pacientes con EC (300). El ejercicio presenta múltiples efectos saludables que van más allá de los beneficios CV y se resumen en la **(tabla 2)** (166).

Tabla 2. **Efectos beneficiosos del ejercicio**

Efectos antiaterogénicos

- Previene o reduce la hipertensión arterial
- Aumenta la sensibilidad a la insulina y la utilización de la glucosa, con lo que disminuye el riesgo de diabetes mellitus no dependiente de insulina
- Mejora el perfil lipídico: disminuye el colesterol de las lipoproteínas de baja intensidad y los triglicéridos; aumenta el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
- Aumenta la utilización de la grasa corporal y ayuda a controlar el peso

Efectos antitrombóticos

- Mejora la circulación sanguínea y la actividad fibrinolítica
- Disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y accidentes cerebrovasculares

Efectos en la calidad de vida y supervivencia

- Mejora de la fuerza y la resistencia muscular, lo que incrementa la capacidad para realizar otras actividades físicas de la vida diaria
- En personas de mayor edad, ayuda a retrasar o prevenir las enfermedades crónicas y las asociadas al envejecimiento
- Disminuye el riesgo de muerte y aumenta la longevidad
- Favorece el manejo del estrés
- Ayuda a conciliar el sueño y mejorar su calidad
- Ayuda a combatir la ansiedad y la depresión y aumenta el entusiasmo y el optimismo
- Mejora en la imagen corporal

Otros efectos

- Mejor digestión y regularidad del ritmo intestinal
- Menor riesgo de algunos tipos de cáncer (mama, próstata, colon)
- Previene la pérdida de hueso (mejor crecimiento óseo y retención de calcio)
- Ayuda a establecer unos hábitos de vida cardiosaludables en los niños
- Reduce el gasto médico

Rev Esp Cardiol. 2008;61(5):514-28

El rol independiente de la AF en la prevención primaria de la CC está bien instaurado y ha sido estimado en múltiples revisiones o metaanálisis coincidiendo en que la AF está asociada con un riesgo 20-30 % menor de ECV en comparación con personas sedentarias (301,302). Un estudio realizado en los Países Bajos en pacientes de 65 a 70 años concluyó que incluso las tareas domésticas o el ciclismo reduce el riesgo de eventos coronarios y muerte por EC (303). Berlín y Colditz hallaron un riesgo relativo combinado de muerte por CC de 1,9 (IC del 95%: 1,6 a 2,2) en los individuos con trabajos sedentarios en comparación con los que tenían trabajos activos (304,305).

Asimismo, otros metaanálisis han examinado la relación entre la AF y las ECV (306,307). Un metaanálisis de estudios en mujeres mostró que la AF presentaba una relación dosis-respuesta con la reducción del riesgo de ECV en general, de CC y de ACV (306). Existen diversas formas convincentes en que la AF podría disminuir el riesgo de ACV. En este contexto, el ejercicio tiene un efecto positivo en diversos FR de aterosclerosis (167). La HTA y la aterosclerosis de los vasos cerebrales son las principales causas de ACV (308,309). La AF mejora la función endotelial, que a su vez potencia la vasodilatación y la función vasomotora en los vasos sanguíneos (310) y además, puede ejercer un papel antitrombótico al reducir la viscosidad de la sangre, los niveles de fibrinógeno y la agregabilidad plaquetaria y la fibrinólisis contribuyendo todo ello a reducir los eventos cardíacos y cerebrales (310). Por otra parte, numerosos estudios muestran una relación inversa entre AF y energía consumida, ejercicio físico y forma física, y el riesgo de CI y muerte, tanto en varones como en mujeres de diferentes grupos étnicos y de distintos países (94,174,175,311–315). De igual manera, en cuanto a la prevención secundaria, diversos estudios muestran que el ejercicio beneficia a los pacientes afectados de CI (316). Asimismo, el estudio INTERHEART también informó del beneficio del ejercicio en relación con el riesgo de IM con pacientes de 52 países, en el cual la falta de AF regular explicaría el 12% del riesgo atribuible a la población para sufrir un primer IAM (94). Stewart et al. (317) analizaron la relación entre la AF autoinformada y la mortalidad en 15 486 pacientes de 39 países con CC estable, que participaron en el ensayo STABILITY (Estabilización de la placa aterosclerótica mediante el inicio del tratamiento con *darapladib*) y los resultados informaron que los pacientes con CC estable, una mayor AF se asoció con una menor mortalidad obteniendo mayores beneficios entre los grupos de pacientes sedentarios y entre aquellos con mayor riesgo de mortalidad (317). Por otra parte, en tanto que el ejercicio también es beneficioso para pacientes con ECV establecida, el riesgo asociado con el ejercicio vigoroso y los deportes se ve incrementado en estos pacientes (14). Es importante remarcar que la ECV puede ser subclínica y

asintomática, por lo que se deben tener en cuenta las evaluaciones preparticipativas para los pacientes con una mayor probabilidad de ECV ya que las personas con múltiples FR tienen más probabilidad de desarrollar ECV (14). Para la prescripción de la AF en personas con ECV establecida, debe realizarse una evaluación preliminar con una autoevaluación de los síntomas y el cálculo de la puntuación SCORE, no aplicándose ninguna restricción al ejercicio a las personas normalmente activas, incluidos los deportes de competición (14). Las personas sedentarias o con alto y muy alto riesgo pueden hacer ejercicio a baja intensidad sin ninguna evaluación adicional (14). Las personas sedentarias o con riesgo alto o muy alto que planifiquen un ejercicio de alta intensidad o bien, participar en ejercicio moderado a intenso deberían someterse a una exploración clínica y otras pruebas concretas (14).

Los mecanismos por los cuales la AF tiene un impacto positivo en el estado de salud de las personas mayores han sido motivo de estudio desde principios de la década de 2000 (318). Además de mejorar los parámetros fisiológicos CV, el ejercicio físico mejora los síntomas CV (especialmente los relacionados con la IC) y la TA, y disminuye el riesgo de enfermedad coronaria, además de mejorar el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina

5.4. MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: DIETA MEDITERRÁNEA Y ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE.

El estilo de vida es un concepto complejo que incorpora los aspectos externos a nosotros mismos que pueden modular y repercutir en nuestra salud (171). Los cambios en el estilo de vida se estiman indispensables para llegar a un control del RCV y deben mantenerse junto a las estrategias farmacológicas (12), sin embargo, aunque son medidas eficientes, sin riesgo, de poco coste y a disposición de todos los pacientes no siempre se implantan ni se fomentan como debería ser, en ocasiones debido a la falta de tiempo de los profesionales y en otras porque los mismos

pacientes las consideran un gran esfuerzo y deciden seguir únicamente con el tratamiento farmacológico (12). Muchos FRCV se pueden modificar a través de medidas preventivas específicas. En el estudio INTERHEART realizado en 52 países en pacientes con IAM (94), nueve factores potencialmente modificables representaron más del 90 por ciento del riesgo atribuible a la población de un primer IM: tabaquismo, dislipidemia, HTA, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, el pobre consumo diario de frutas y verduras, y la falta de AF regular (29).

La DietMed es una dieta sana, saludable, preventiva con múltiples efectos positivos para la salud que radican tanto en la variedad y calidad de los alimentos como en las técnicas de cocción utilizadas. Actualmente, los hábitos alimentarios se han ido modificando y ello ha generado un aumento significativo de RCV y de la EC. Se ha evidenciado que la AF practicada con regularidad reduce el riesgo de cardiopatías coronarias y ACV, diabetes de tipo II, hipertensión, cáncer de colon, cáncer de mama y depresión (170) . La AF debe fundamentarse en juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados, en el contexto familiar, la escuelas o las actividades comunitarias. Se deben emplear como mínimo 60 minutos diarios en actividades de intensidad moderada a vigorosa (170). Para los adultos, a partir de los 18 años, y a cualquier edad, la AF debe consistir en actividades recreativas o de ocio, desplazamientos, actividades ocupacionales, tareas domésticas, juegos, deportes o ejercicios programados en el contexto de las actividades diarias, familiares o comunitarias y deben invertir como mínimo 150 minutos semanales en la práctica de AF aeróbica de intensidad moderada, o 75 minutos de AF vigorosa cada semana o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas (167,170). La actividad aeróbica debe realizarse en sesiones de al menos 10 minutos de duración (170,319). Las personas adultas y personas mayores con movilidad reducida se deben realizar actividades 3 días o más a la semana con el objetivo de mejorar su equilibrio y evitar las caídas (170) introduciendo ejercicios de tonificación

muscular (170). Asimismo, para las personas con imposibilidad de realizar la AF recomendada debido a enfermedad crónica previa o limitación funcional, se debe intentar mantenerse físicamente activa en la medida que le permita su estado de salud, ya que cualquier AF es mejor que ninguna (170,320).

La intensidad del ejercicio se puede calcular según diferentes parámetros que incluyen (170): la frecuencia cardíaca máxima (FCM), que se obtiene de manera fácil: $FC = 220 - \text{edad}$ (167); la sensación de esfuerzo percibida (escala de Borg, de 0 a 10) (319); la frecuencia respiratoria (test del habla, nivel de ejercicio que no impida o dificulte hablar), y los MET necesarios para realizar una AF (se trata de una medida del índice metabólico y se refiere a la cantidad de energía que consume un individuo en situación de reposo) (320).

Diversos FR pueden ser modificados de forma positiva mediante una práctica regular de ejercicio, como la hipertensión, el colesterol (LDL y principalmente HDL), los triglicéridos, la obesidad y la diabetes (172). De forma indirecta, la AF puede presentar un efecto beneficioso durante la deshabituación tabáquica o alcohólica y puede tener efectos sobre algunos componentes del estrés (321).

5.4.1. Modulación de la presión arterial

La HTA es uno de los FR más destacados en las enfermedades cardiovasculares (el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure estima que, aproximadamente, 7,1 millones de muertes al año son atribuibles a la hipertensión (322). El estudio elaborado por Toledo E et al. en el contexto del estudio PREDIMED mostró que las dos intervenciones con DM (DM-AOVE i DM-FS) redujeron significativamente los valores de presión arterial diastólica con relación al grupo control (323). Otro sub-estudio de Doménech M et al. observó que las dos intervenciones con DM también habían reducido la presión arterial medida de forma ambulatoria 24 horas (293). Estos efectos se confirmaron en un meta-

análisis de estudios observacionales (324) y ensayos clínicos (325). En relación a los mecanismos relacionados con la función endotelial (íntimamente relacionados con la con la TA), la intervención con DM-AOVE se asoció con niveles más altos de metabolitos del óxido nítrico (potencialmente debidos a una mejor producción a liberación de esta sustancia de las células endoteliales, principal responsable del fenómeno de vasodilatación) y la intervención con DM-FS se asoció a menores niveles de endotelina-1 (un biomarcador relacionado con daño en la barrera endotelial) (326). En el paciente hipertenso, la capacidad física es un factor predictivo fundamental de mortalidad. Se considera que el riesgo ajustado de mortalidad disminuye un 13% para cada aumento de capacidad de 1 MET (equivalente metabólico de trabajo) (327). Este riesgo depende de la existencia o ausencia de uno o de varios FR. Existe evidencia científica que demuestra que un paciente hipertenso con una buena capacidad de esfuerzo (3.º tercil en términos de capacidad) presenta un riesgo de mortalidad inferior al de un paciente normotenso pero sedentario (1.º tercil en términos de capacidad) (313,328) . Por otra parte, se observa un menor riesgo de mortalidad en las personas normotensas con buena capacidad de esfuerzo. En un estudio realizado con 99 pacientes jóvenes con hipertensión arterial de primer grado se observó que la AF regular podía llevar a los pacientes con HTA de primer grado a estabilizar la PA hasta un nivel normal y disminuir la hemostasia plasmática y la actividad funcional de las plaquetas, atenuar la capacidad de agregación de los eritrocitos y mejorar la fluidez sanguínea (329).

Seguir una DM está relacionada con una menor necesidad de tomar medicación antihipertensiva. Nuestros datos analizaron de forma conjunta las dos intervenciones con DM y éstas se asociaron con una reducción del riesgo de debutar medicación antihipertensiva (en un modelo sólo ajustado por edad, sexo y centro de reclutamiento). La intervención con DM-AOVE también se asoció a un riesgo menor de incrementar el número de medicaciones antihipertensivas a los participantes

medicados con dos tratamientos hipotensores al principio del estudio. Por otra parte, también se analizaron los datos entre la asociación entre los medios acumulativos de puntajes de adherencia DietMed y LTPA durante todo el estudio y el riesgo de iniciar una reducción de medicamento antihipertensivo y se vio que el incremento de 1 punto en la adherencia a DietMed. fueron asociados con un menor riesgo de iniciar una reducción de medicamentos antihipertensivos. Asimismo, se observó un efecto aditivo para la adherencia a DietMed y LTPA (la combinación de una alta adherencia a DietMed y niveles de LTPA se asoció con menores riesgos de inicio del fármaco que la combinación de una alta adherencia a DietMed y bajos niveles de LTPA) para reducir la medicación con antihipertensivos. También se observaron efectos sinérgicos (la combinación de una alta adherencia a DietMed y los niveles de LTPA se asoció con menores riesgos de inicio del fármaco) para los fármacos antihipertensivos (HR alta versus baja adherencia a DietMed: 0.62 [0.54 0.72]; HR alta versus bajos niveles de LTPA: 0.85 [0.73; 0.98]; HR alta tanto frente a ambas bajas: 0.54 [0.44; 0.67]; P – interacción <0.001). Estos datos concuerdan con evidencias previas que indican que las modificaciones en el estilo de vida relacionadas con mejoras de los niveles de presión arterial también comportan una necesidad de medicación antihipertensiva menor. Por ejemplo, un estudio previo ha demostrado los efectos beneficiosos del consumo de aceite de oliva virgen sobre la necesidad de medicamentos antihipertensivos (330). Por otra parte, el consumo de alimentos ricos en fibra como cereales integrales se ha asociado a una reducción de la necesidad de medicamentos antihipertensivos y a una mejora de la presión arterial en comparación con cereales refinados (331). Finalmente, con relación a otras modificaciones beneficiosas sobre el estilo de vida, un estudio de cohortes en población general escandinava también informó que la práctica de niveles elevados de AF está relacionada con un menor riesgo de empezar a tomar medicamentos antihipertensivos (332).

5.4.2. Modulación del colesterol y los triglicéridos

La hipercolesterolemia favorece el desarrollo de la aterosclerosis, que es el proceso que está en el comienzo de las ECV. Existe una amplia evidencia científica que muestra una relación entre los niveles de colesterol en la sangre y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, ya que dichas éstas son más frecuentes en sujetos con unos niveles altos de colesterol en la sangre que en los sujetos con niveles bajos de LDLc.

Asimismo, la hipertrigliceridemia también favorece el desarrollo de las ECVs, aunque su papel como factor de riesgo cardiovascular independiente continúa siendo debatido. Por otra parte, también puede facilitar el desarrollo de la placa aterosclerótica al alterar las partículas de LDLc e incrementar su depósito en la pared vascular.

El tratamiento de la hipercolesterolemia debe individualizarse en cada persona y depende del riesgo que exista de desarrollar un evento cardiovascular. El tratamiento de la hipercolesterolemia consta de dos partes que no son excluyentes: las medidas higiénicas y dietéticas y el tratamiento farmacológico. El principal objetivo de las medidas higiénicas y dietéticas son los cambios en el estilo de vida, esenciales para reducir los niveles de LDLc. En relación con las medidas dietéticas, existen distintos criterios, pero en todos se recomienda que la cantidad de grasa total no supere el 30-35% de las calorías ingeridas. Asimismo, es recomendable que sean grasas insaturadas y que las saturadas no superen el 10%. Cuando las medidas higiénico-dietéticas no son suficientes para regular los niveles de colesterol en aquellos sujetos con alto riesgo cardiovascular o en quienes ya han padecido un evento cardiovascular, se recomienda empezar con el tratamiento farmacológico.

El estudio PREDIMED ha mostrado que seguir una intervención con DM durante tres meses, aumenta los niveles de colesterol en lipoproteínas de alta densidad y

disminuye los niveles de triglicéridos (333). Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados con dietas de tipo mediterráneo confirmó este efecto (334). Más allá de los efectos sobre la cantidad de lípidos en circulación, la intervención con DM-OOVE también se ha relacionado con mejoras en las propiedades funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (335) y con una menor aterogenicidad de las lipoproteínas de baja densidad (336), dato que sugiere un beneficio cualitativo y cuantitativo sobre el metabolismo de las lipoproteínas. Los resultados de este estudio sugieren que seguir cualquiera de las dos intervenciones con DM disminuye el riesgo de debutar el uso de fibratos, mientras que no afecta la necesidad de estatinas en nuestra población. Con relación a este tema, existen estudios centrados en la posible sinergia entre la DM y algunos de sus componentes que incluye (ejemplo: el aceite de oliva) a efectos de las estatinas.

Seguir una dieta de tipo mediterráneo modificada, rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, potenció el efecto hipocolesteremiante de la simvastatina y contrarrestó el efecto elevador de la insulina en ayunas asociado a este fármaco, sin afectar los niveles circulantes de antioxidantes como el β -caroteno i el ubiquinol-10 (aunque el efecto de la simvastatina fue tres veces superior al del tratamiento dietético) (337). Otro estudio de intervención con una dieta rica en aceite de oliva mostró ser capaz de mejorar los efectos hipolipemiantes de la simvastatina con una dieta rica en aceite de girasol en hombres con riesgo cardiovascular elevado (338). Finalmente, otro estudio destaca el efecto aditivo entre el tratamiento hipocolesteremiante con estatinas y seguir una DM con el riesgo de desarrollar el primer episodio de enfermedad cardiovascular en adultos sin historial de este tipo de patologías (339). Aunque la región mediterránea en los últimos años ha experimentado una transición hacia una patrón de dieta más occidentalizado y la dieta utilizada muestra diferencias significativas entre los distintos países de la zona según

cuál sea su contexto agrícola y cultural, la evidencia existente indica que el PDM se asocia a con una mejora del perfil lipídico plasmático (340).

5.4.3. Modulación del metabolismo de la glucosa

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), es la principal causa de muerte en personas con diabetes tipo 2 (341) y una de las principales causas de pérdida de años de vida saludable (342) con graves consecuencias económicas en el coste del tratamiento (343). El SM, la obesidad, la HTA y la dislipemia son las patologías más comunes que llevan al desarrollo de la DM2 (344). El control del estilo de vida como seguir una dieta equilibrada, estar físicamente activo, dejar de fumar y el apoyo psicológico, son aspectos fundamentales para la prevención y el cuidado de la diabetes (345,346). El patrón alimentario a seguir siempre debe ser personalizado y adaptado a las necesidades de cada persona (344). En este contexto, diversos estudios observacionales se han relacionado con el seguimiento de una DM y un menor desarrollo de diabetes tipo 2 en individuos con alteraciones del metabolismo de la glucosa (347) y esta asociación se ha confirmado en el estudio PREDIMED (2,348). Según los resultados del estudio PREDIMED, la DM suplementada con aceite de oliva, es la que mejor se asocia con la disminución del riesgo de padecer DM2 (2). Asimismo, en el marco de este estudio, la DM también ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares como la retinopatía a los pacientes con diabetes (3). Además un metaanálisis de estudios de intervención ha evidenciado que seguir una DM, mejora numerosos FR con la patología (disminuye los niveles de glucosa en ayunas, las concentraciones de insulina en sangre y los niveles de hemoglobina glicosilada y aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina según el índice HOMA-IR) (334). Por otra parte, en un grupo de pacientes diabéticos que reportaban un mayor índice de DietMed la mortalidad por cualquier causa fue menor en 37%. Dentro de los componentes de la dieta, la ingesta moderada de alcohol, el consumo elevado de cereales y verduras y la baja ingesta de lácteos y carnes fueron

los alimentos que más se asociaron a un efecto protector (349). Según un metaanálisis de estudios observacionales, seguir una DM también se asocia a una incidencia y una mortalidad menores por ECV en pacientes con DM2 (5). En relación con el uso de medicación antidiabética, seguir una DM ha demostrado reducir el riesgo de empezar a tomar medicamentos para reducir la glucosa en pacientes diabéticos no tratados en el marco del estudio PREDIMED (350). En un estudio preliminar ya se observó que ambos grupos de intervención con DietMed en el estudio PREDIMED presentaban una reducción próxima al 50% en la incidencia de nuevos casos de diabetes, comparados con el grupo control, tras un seguimiento medio de cuatro años (282). Varios estudios de intervención con un patrón dietético similar a la DM combinado con una reducción de la ingesta de hidratos de carbono también han evidenciado un retraso en la necesidad de medicación antidiabética y una frecuencia de remisión de la patología superior (351,352) y cambios favorables en el control glucémico y en los FR coronario (352). Así, la DM parece una buena estrategia preventiva para disminuir la necesidad de usar medicamentos hipoglucemiantes en diferentes tipos de pacientes con diabetes tipo 2.

También cabe resaltar junto a los hábitos alimentarios, los efectos beneficiosos de la práctica regular de AF y que han sido puesto de manifiesto en varios estudios, ya que ayuda a disminuir el peso y a mantenerlo después de un periodo de pérdida, reduce todos los componentes del SM y el riesgo de ECV (353). La AF y el ejercicio son herramientas claves para el manejo de cualquier tipo de diabetes previniendo complicaciones de salud relacionadas con esta y aportando múltiples beneficios (354,355). El entrenamiento aeróbico y de resistencia ha demostrado que reduce la HbA1c en 0,6% en pacientes con DM (106). El aumento de la AF mejora el control glucémico y debe fomentarse en todas las personas con diabetes tipo 2 (343). Existen números trabajos que han analizado el papel de intervenciones de modificaciones de estilo de vida dirigidas a conseguir una reducción de peso a través de dietas

hipocalóricas junto con un aumento de la AF (356). En el ensayo PREDIMED-Plus en el que se realizó una intervención intensiva en el estilo de vida para la pérdida de peso en la prevención CV primaria, se vio que, cambios en la dieta y la AF mostraron reducciones en la resistencia a la insulina, la Hba1c así como los participantes con prediabetes/diabetes mejoraron significativamente el control glucémico y la sensibilidad a la insulina (357). Por otra parte, los aumentos de 1 punto en la adherencia a la DietMed se asociaron con una disminución en el riesgo de iniciación del fármaco (-24% para la terapia de reducción de glucosa). Sin embargo, se observaron efectos sinérgicos para fármacos reductores de glucosa. Agregar niveles altos de LTPA a una adherencia a DietMed alta, se asoció con un menor riesgo de iniciar terapias reductoras de glucosa y esta combinación demostró ser sinérgica para medicamentos reductores de glucosa. Los resultados concuerdan con la evidencia previa, ya que la combinación de ambas modificaciones en el estilo de vida disminuyó la glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina

5.4.4. Modulación del estrés oxidativo, la inflamación de bajo grado y los estados pro-trombóticos

El EO y la inflamación sistémica son modificables mediante la nutrición (358–361) dado que un consumo excesivo de energía y la inactividad física contribuyen a la secreción de citocinas proinflamatorias (362). A este respecto, los compuestos activos presentes en la DietMed (ácidos grasos omega-3, licopeno o polifenoles) han mostrado tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo de la aterosclerosis actuando todos ellos en la reducción de los niveles de LDLc, mejorando los biomarcadores inflamatorios y de EO (139). Teniendo en cuenta que existe una íntima relación entre la nutrición y la ECV es fundamental promover hábitos alimentarios saludables y un estilo de vida activo desde edades tempranas (139).

Desde que en 1954 Harman planteó que la expectativa de vida aumentaba con la disminución del grado de fenómenos oxidativos mediante una mejora de los hábitos

higiénicos dietéticos y aumentando las defensas antioxidantes (363) la relación existente entre la concentración de ERO y el estado de salud de las personas es un hecho reconocido por la comunidad científica (364). Existen ciertas afecciones y estilos de vida que pueden ejercer un efecto adicional al desarrollo de la aterosclerosis, como son: niveles altos de colesterol total y bajos de HDLc , HTA, DM2, la obesidad y la inactividad física (139). Diversos estudios correlacionan patrones dietéticos saludables como es la DietMed con una menor concentración plasmática de marcadores proinflamatorios (365).

La inflamación es un vínculo fundamental entre las ECV, los FR tradicionales y la aterosclerosis. Desde hace unos años, la ciencia médica ha instaurado que la inflamación es un componente importante de la enfermedad coronaria. La inflamación sistémica de bajo grado se considera un factor etiológico clave en el desarrollo y la progresión de varios trastornos multifactoriales, incluida la aterosclerosis, el síndrome metabólico (MetS), la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Las concentraciones plasmáticas elevadas de proteína C reactiva (PCR) y de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 se han asociado con un mayor riesgo de ECV (366,367). Por otra parte, una DM complementada con AOVE y una dieta complementada con nueces, se ha relacionado con concentraciones celulares y plasmáticas más bajas de marcadores inflamatorios relacionados con la aterosclerosis en comparación con una DBG (368). La DM es conocida por su riqueza en compuestos bioactivos antioxidantes, que se cree que son responsables de la disminución del estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado (369,370). Su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados también puede estar involucrado en el efecto antiinflamatorio e hipolipemiante (371), y su alto contenido en fibra también puede estar involucrado en la mejora de varios mecanismos que involucran a la microbiota intestinal (371). Otro resultado que se obtuvo (PREDIMED) en relación a una disminución de los eventos CV fue que, sobre una muestra de 164

individuos, durante un seguimiento de dos años, aquellos participantes que seguían las recomendaciones de DietMed suplementada en frutos secos tenían una progresión retardada de la formación de la placa de ateroma (297). Curiosamente, también se ha informado de que la DietMed puede modular favorablemente la expresión de genes pro-aterogénicos (372).

Los análisis intermedios del primer año de una intervención a gran escala con una combinación de DietMed hipocalórica con una AFTL y apoyo conductual en el estudio PREDIMED-Plus, confirmaron disminuciones en el peso corporal, la presión arterial, la glucosa en ayunas, la resistencia a la insulina, el colesterol total y los niveles de triglicéridos y han informado una disminución en los niveles de leptina, así como en los biomarcadores relacionados de la inflamación de bajo grado. Existe una asociación sinérgica entre una dieta normocalórica saludable más LTPA y mejoras en los resultados clínicos relacionados con el metabolismo de la glucosa, la presión arterial, las respuestas de trombosis y la insuficiencia cardíaca. Esta sinergia podría deberse al hecho de que DietMed y LTPA potencian estos factores a través de mecanismos moleculares complementarios.

Los efectos antiinflamatorios y la reducción del estrés oxidativo son demostraciones muy probables de la protección observada en el ensayo PREDIMED. Se ha demostrado que DietMed es capaz de mejorar el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado (139). Estos efectos pueden explicarse en parte, por la capacidad de algunos de los componentes bioactivos de DietMed, como los antioxidantes dietéticos (369,370). Las disminuciones en el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado se han relacionado con mejoras en la sensibilidad molecular de la insulina en sus células objetivo (373), mayor integridad endotelial (374), menor activación de señales protrombóticas (375,376) y mejor dinámica del corazón en estudios previos (377). Por otro lado, se sabe que la LTPA activa la proteína quinasa activada por AMP:ATP (378), que a su vez puede potenciar los anteriores FR por mecanismos alternativos.

En particular, es un complejo enzimático capaz de promover la expresión de varias proteínas metabólicas y reguladoras, como las enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, la óxido nítrico sintasa endotelial, las enzimas antioxidantes y los reguladores a la baja de la inflamación de bajo grado (379,380).

5.4.5. Modulación de otras patologías cardiovasculares: arritmia, insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome progresivo con alta morbilidad y mortalidad pese a las últimas mejoras en su tratamiento y constituye un problema sanitario de primer orden. Las causas que lo originan son muy variadas, pero en el mundo occidental las más frecuentes son las derivadas de la enfermedad isquémica, diabetes, hipertensión y miocardiopatía de distintas causas. En cuanto a los procedimientos para la predicción de IC de nueva aparición, algunas evidencias han informado sobre marcadores específicos de ésta, como el péptido natriurético cerebral N-terminal plasmáticos (NT-proBNP) y la albúmina urinaria y el cociente albúmina/creatinina (381,382), el estrés oxidativo (383), la aterogenicidad de la lipoproteína(a) plasmática alta [Lp(a)] (384). En los últimos años, se informó una inducción de la expresión génica del péptido natriurético tipo B (BNP) en cardiomiocitos y miocitos humanos por oxLDL (385).

Las alteraciones del ritmo cardíaco se conocen como arritmias. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente diagnosticada en la población general y se asocia con un deterioro en la calidad de vida y a una mayor morbimortalidad, representando un problema de salud pública de gran impacto en el gasto sanitario. Los trastornos del ritmo cardíaco provienen de alteraciones de la generación de impulsos, su conducción o ambas. La probabilidad de sufrir una FA aumenta exponencialmente con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres (386). La inflamación es uno de los mecanismos generales en el desarrollo y prolongación

del remodelado auricular, facilitando la aparición de FA. El tratamiento de las arritmias dependerá del tipo de arritmia, su causa y de las características del paciente.

Se ha demostrado que la DietMed es de gran utilidad en la prevención primaria de un compuesto de infarto de miocardio, ictus y muerte de origen cardiovascular (387). Actualmente, no existen datos sobre el efecto de la DietMed en la prevención primaria de la IC. Sin embargo, ensayos de prevención secundaria, consideran que la DietMed protege del riesgo de complicaciones fatales, como la IC (292). Por otra parte, en el marco del estudio PREDIMED se ha evidenciado que, los individuos con alto riesgo de ECV que mejoraron su dieta hacia un patrón de DietMed, redujeron su NT-proBNP en comparación con el grupo control, así como para las concentraciones plasmáticas de oxLDL y Lp(a) in vivo después de un seguimiento de DietMed más AOVE (336). Asimismo, en el estudio PREDIMED, también se pudo evidenciar que los participantes que se encontraban en el grupo de intervención con DietMed suplementada con frutos secos tenían un 40% menos riesgo de padecer fibrilación auricular (288). Por otra parte, la combinación de una dieta hipocalórica saludable con ejercicio también se ha asociado de manera adicional con mejoras en los síntomas de IC como la intolerancia al esfuerzo físico (388)

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Nuestra hipótesis es que seguir una dieta Mediterránea (comparada con una dieta baja en grasas), incrementos en la cualidad objetiva de la dieta y aumentos en el consumo de grupos de alimentos beneficiosos propios del patrón dietético mediterráneo (aceite de oliva virgen, frutos secos, verduras, frutas, legumbres, productos integrales, pescado, carne blanca, lácteos fermentados), reducirían el número de nuevos consumidores de fármacos dirigidos al tratamiento de ECV y sus principales FR como antidiabéticos, hipocolesterolemiantes, hipotrigliceridemiantes, antihipertensivos y antitrombóticos en sujetos con alto RCV no tratados al inicio del estudio.

Hipótesis 1

- **Hipótesis general**

Una dieta Mediterránea y sus principales grupos de alimentos reducirían la necesidad de utilizar terapias antiarterioscleróticas y antitrombóticas en una población de adultos mayores con alto riesgo cardiovascular.

- **Hipótesis específica**

Una dieta Mediterránea y sus principales grupos de alimentos reducirían la aparición de nuevos usuarios de tratamientos de la ECV y sus FR como antidiabéticos, hipocolesterolemiantes, hipotrigliceridemiantes, antihipertensivos y antitrombóticos en una población de adultos mayores con alto RCV no tratados al inicio del estudio PREDIMED.

Objetivos

Los principales objetivos de esta tesis son determinar si seguir una Dieta Mediterránea (en relación a una dieta control baja en grasas), incrementar la calidad de un patrón dietético o promover el consumo de alguno de sus alimentos principales (aceite de oliva, fruta seca, verduras, frutas, legumbres, productos integrales, pescado, carnes blancas, lácteos fermentados) se asocia con una reducción del número de nuevos individuos con tratamiento antidiabético, hipocolesterolemizante, hipotriglicéridemizante, antihipertensivo y antitrombótico en una población de adultos mayores con alto riesgo cardiovascular procedente del estudio PREDIMED.

Objetivo principal 1

Evaluar el efecto de una intervención con Dieta Mediterránea sobre el riesgo de empezar a usar ácido acetilsalicílico como agente antiplaquetario, otros fármacos antiplaquetarios y antagonistas de la vitamina K en una población de adultos mayores con alto riesgo cardiovascular. *(Manuscrito 1)*.

Objetivo principal 2

Evaluar el efecto de una intervención con Dieta Mediterránea sobre el riesgo de iniciar un tratamiento antihipertensivo en individuos no tratados o de incorporar medicación antihipertensiva adicional en pacientes tratados en una población de adultos mayores con alto riesgo cardiovascular. *(Manuscrito 2)*

Objetivo principal 3

Evaluar si la alta adherencia a la Dieta Mediterránea y la actividad física en el tiempo libre (LTPA), de forma individual y combinada, están asociadas con un menor riesgo de iniciar el uso de fármacos cardiometabólicos (hipoglucemiantes, antihipertensivos, hipolipemiantes, antitrombóticos, antiangiosos y cardiotónicos). *(Manuscrito 3)*.

7. RESULTADOS

Manuscrito 1

Título: “Mediterranean diet decreases the initiation of use of vitamin K epoxide reductase inhibitors and their associated cardiovascular risk: a randomized controlled trial”

Autores: Sara Castro-Barquero, **Margarita Ribó-Coll**, Camille Lassale, Anna Tresserra-Rimbau, Olga Castañer, Xavier Pintó, Miguel Ángel Martínez-González, José V. Sorlí, Jordi Salas-Salvadó, José Lapetra, Enrique Gómez-Gracia, Ángel M. Alonso Gómez, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Emilio Sacanella, Francisco Javier Basterra-Gortari, Olga Portolés, Nancy Babio, Montserrat Cofán, Emilio Ros, Ramón Estruch and Álvaro Hernáez. “*Mediterranean Diet Decreases the Initiation of Use of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors and Their Associated Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Trial*”, se ha publicado en la revista *Nutrients* (IF: 6.706, Q1 de la categoría “Nutrition & Dietetics”). *equal contribution.

Revista: *Nutrients*, 2020; 12(12),3895

IF: 4.546

Article

Mediterranean Diet Decreases the Initiation of Use of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors and Their Associated Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Trial

Sara Castro-Barquero ^{1,2,3,4}, Margarita Ribó-Coll ^{1,4,†}, Camille Lassale ^{3,5}, Anna Tresserra-Rimbau ^{3,6,7,8}, Olga Castañer ^{3,5}, Xavier Pintó ^{3,9}, Miguel Ángel Martínez-González ^{3,10,11}, José V. Sorlí ^{3,12}, Jordi Salas-Salvadó ^{3,6,7}, José Lapetra ^{3,13}, Enrique Gómez-Gracia ^{3,14}, Ángel M. Alonso-Gómez ^{3,15}, Miquel Fiol ^{3,16}, Lluís Serra-Majem ^{3,17,18}, Emilio Sacanella ^{1,3,19}, Francisco Javier Basterra-Gortari ^{3,10,20}, Olga Portolés ^{3,12}, Nancy Babio ^{3,6,7}, Montserrat Cofán ^{3,21}, Emilio Ros ^{3,21}, Ramón Estruch ^{1,2,3,19} and Álvaro Hernández ^{1,3,22,*}

- 1 Cardiovascular Risk, Nutrition and Aging Research Group, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; sacastro@clinic.cat (S.C.-B.); mribocoll@gmail.com (M.R.-C.); esacane@clinic.cat (E.S.); restruch@clinic.cat (R.E.)
- 2 Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- 3 Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; classale@imim.es (C.L.); annatresserra@ub.edu (A.T.-R.); ocastaner@imim.es (O.C.); xpinto@bellvitgehospital.cat (X.P.); mamartinez@unav.es (M.Á.M.-G.); Sorli@uv.es (J.V.S.); jordi.salas@urv.cat (J.S.-S.); joselapetra543@gmail.com (J.L.); egomezgracia@uma.es (E.G.-G.); angelmago13@gmail.com (Á.M.A.-G.); miguel.fiol@ssib.es (M.F.); lserra@dcc.ulpgc.es (L.S.-M.); javierbasterra@hotmail.com (F.J.B.-G.); olga.portoles@uv.es (O.P.); nancybabio@urv.cat (N.B.); mcofan@clinic.cat (M.C.); eros@clinic.cat (E.R.)
- 4 Faculty of Pharmacy and Food Science, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Spain
- 5 Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
- 6 Unitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain
- 7 Institut d'Investigació Pere Virgili (IISPV), 43204 Reus, Spain
- 8 Department of Nutrition, Food Science and Gastronomy, XaRTA, INSA, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain
- 9 Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine Service, Hospital Universitario de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- 10 Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain
- 11 Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, MA 02115, USA
- 12 Department of Preventive Medicine, Universidad de Valencia, 46100 Valencia, Spain
- 13 Department of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, 41013 Sevilla, Spain
- 14 Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, Spain
- 15 Bioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, University of the Basque Country UPV/EHU, 01009 Vitoria-Gasteiz, Spain
- 16 Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Hospital Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, Spain
- 17 Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 35016 Las Palmas, Spain
- 18 Centro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Servicio Canario de Salud, 35016 Las Palmas, Spain
- 19 Internal Medicine Service, Hospital Clinic, 08036 Barcelona, Spain
- 20 Department of Endocrinology and Nutrition, Complejo Hospitalario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain

²¹ Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

²² Blanquerna School of Health Sciences, Universitat Ramon Llull, 08025 Barcelona, Spain

* Correspondence: alvaro.hernaez1@gmail.com; Tel.: +34-679384179

† Both authors contributed equally to this work.

Received: 23 November 2020; Accepted: 16 December 2020; Published: 19 December 2020



Abstract: Our aim is to assess whether following a Mediterranean Diet (MedDiet) decreases the risk of initiating antithrombotic therapies and the cardiovascular risk associated with its use in older individuals at high cardiovascular risk. We evaluate whether participants of the *PREvención con Dieta MEDiterránea* (PREDIMED) study allocated to a MedDiet enriched in extra-virgin olive oil or nuts (versus a low-fat control intervention) disclose differences in the risk of initiation of: (1) vitamin K epoxide reductase inhibitors (acenocumarol/warfarin; $n = 6772$); (2) acetylsalicylic acid as antiplatelet agent ($n = 5662$); and (3) other antiplatelet drugs (cilostazol/clopidogrel/dipyridamole/ditazol/ticlopidine/triflusal; $n = 6768$). We also assess whether MedDiet modifies the association between the antithrombotic drug baseline use and incident cardiovascular events. The MedDiet intervention enriched with extra-virgin olive oil decreased the risk of initiating the use of vitamin K epoxide reductase inhibitors relative to control diet (HR: 0.68 [0.46–0.998]). Their use was also more strongly associated with an increased risk of cardiovascular disease in participants not allocated to MedDiet interventions (HR_{control diet}: 4.22 [1.92–9.30], HR_{MedDiets}: 1.71 [0.83–3.52], p -interaction = 0.052). In conclusion, in an older population at high cardiovascular risk, following a MedDiet decreases the initiation of antithrombotic therapies and the risk of suffering major cardiovascular events among users of vitamin K epoxide reductase inhibitors.

Keywords: Mediterranean Diet; randomized controlled trials; prevention; 4-hydroxycoumarins; platelet aggregation inhibitors

1. Introduction

Compelling evidence from observational studies and randomized controlled trials such as the PREDIMED (*PREvención con Dieta MEDiterránea*) study indicates that following a Mediterranean Diet (MedDiet) decreases the risk of incident cardiovascular disease [1–3]. It is believed that the MedDiet exerts these benefits via improving glucose metabolism, endothelial function, oxidative stress, and low-grade inflammation [4], but little is known about the effects of this dietary pattern on thrombosis-related outcomes. Following a MedDiet has been associated with improvements in atherothrombosis biomarkers [5], platelet function [6], and platelet count [7], as well as with decreases in the circulating levels of pro-thrombotic microvesicles [8]. However, no intervention trial has assessed the effects of a healthy dietary pattern like the MedDiet on more clinical outcomes related to thrombosis such as the initiation of antithrombotic medications. A reduction in the risk of initiating the use of vitamin K epoxide reductase inhibitors (molecules preventing the *in vivo* regeneration of vitamin K, necessary for the activation—through carboxylation—of coagulation factors II, VII, IX, and X which, in turn, decrease the capacity of the organism to trigger the coagulation cascade) could be due to a decreased incidence of pathologies for which they are the treatment of choice and on which MedDiet has not yet shown a beneficial effect, such as deep vein thrombosis [9]. In addition, a decline in the use of antiplatelet drugs could be related to a reduction in the presence of individuals with severe atherosclerotic lesions [10]. Besides, no study has shown whether following a MedDiet decreases cardiovascular risk in populations treated with any of these medications.

The aims of our study are to assess whether following a MedDiet: (1) decreases the risk of initiating antithrombotic drugs in non-users; and (2) modulates the association between the use of antithrombotic drugs at the baseline and the risk of developing a major cardiovascular event.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The study subjects participated in the PREDIMED study. It was a multicenter, randomized, controlled trial conducted in Spain aiming to assess the effects of following a MedDiet on the primary prevention of cardiovascular outcomes in high cardiovascular risk patients. Eligible participants were men (aged 55–80 years) and women (aged 60–80 years) free of cardiovascular disease at enrolment but diagnosed with type 2 diabetes or presenting three or more of the following cardiovascular risk factors: smoking, hypertension, high concentrations of low-density lipoprotein cholesterol, low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, overweight/obesity, and family history of premature coronary heart disease. Enrollment began on 25 June 2003, and the last participant was included on 30 June 2009. The PREDIMED trial protocol complied with the Declaration of Helsinki, was approved by Institutional Review Boards of all recruiting centers, was registered under the International Standard Randomized Controlled Trial Number ISRCTN35739639 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>), and is available in the study website (<http://www.predimed.es>). All participants provided written informed consent before joining the trial (a blank informed consent form of the study is provided in Supplemental Materials). An institutional ethics committee (CEIC-PSMAR) approved the particular protocol of this sub-project (code: 2018/8180/I, date: 4 December 2018). More information on recruiting methods, inclusion/exclusion criteria, and data collection has been described in detail elsewhere [1,3].

Of the total 7447 randomized participants in the PREDIMED trial, we excluded 87 with no available data on baseline MedDiet adherence or alcohol consumption. We assessed the initiation of vitamin K epoxide reductase inhibitors, acetylsalicylic acid, and non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs in individuals with follow-up information on drug use (we excluded 297 participants because of this) and not using these medications at the baseline (we, respectively, excluded the 135, 1136, and 124 users of vitamin K epoxide reductase inhibitors, acetylsalicylic acid, and other antiplatelet drugs at the baseline). Users of non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs and vitamin K epoxide reductase inhibitors at the baseline were additionally excluded from the analyses on the initiation of use of vitamin K epoxide reductase inhibitors and non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs, respectively. Finally, as explained in the Statistical Methods section, any initiation in drug use during the first year of follow-up was excluded to minimize reverse causation. The study flowchart is available in Figure 1. The CONSORT checklist of our study is available in Table S1.

2.2. Dietary Intervention

Three intervention arms (allocation ratio 1:1:1) were compared: (1) a MedDiet enriched with extra-virgin olive oil (MedDiet-EVOO); (2) a MedDiet enriched with nuts (MedDiet-Nuts); and (3) a low-fat control diet. MedDiet interventions promoted: (1) the consumption of fruits, vegetables, pulses, mixed nuts, and fish; (2) the use of extra-virgin olive oil as main culinary fat and the use of traditional culinary preparations such as “sofrito”; (3) the substitution of red and processed meat for poultry; and (4) a decrease in the intake of spreadable fats, fried snacks, sugary soft drinks, commercial pastries, bakery goods, and sweets. Volunteers allocated to the MedDiet-EVOO intervention were given 1 L/week of virgin olive oil and those in the MedDiet-Nuts group were provided with 210 g/week of mixed nuts to promote compliance and account for family needs. Volunteers allocated to the low-fat control group were recommended: (1) to promote the consumption of fruits, vegetables, pulses, lean fish, and low-fat dairy products; (2) to decrease the intake of vegetable oils (including olive oils), “sofrito”, nuts, red and processed meat, visible fat in meats and other recipes,

fatty fish, seafood canned in oil, spreadable fats, fried snacks, sugary soft drinks, commercial pastries, bakery goods, and sweets. It must be pointed out that olive oil is a remarkable dietary source of vitamin K1 (phylloquinone), providing 60.2 µg/100 g of oil (which implies that each 10 g spoonful of oil provides 5.0 and 6.8% of the daily Adequate Intakes of vitamin K in adult men and women, respectively, according to the Institute of Medicine) [11,12]. Further details of the dietary protocol have been described in detail [1,3].

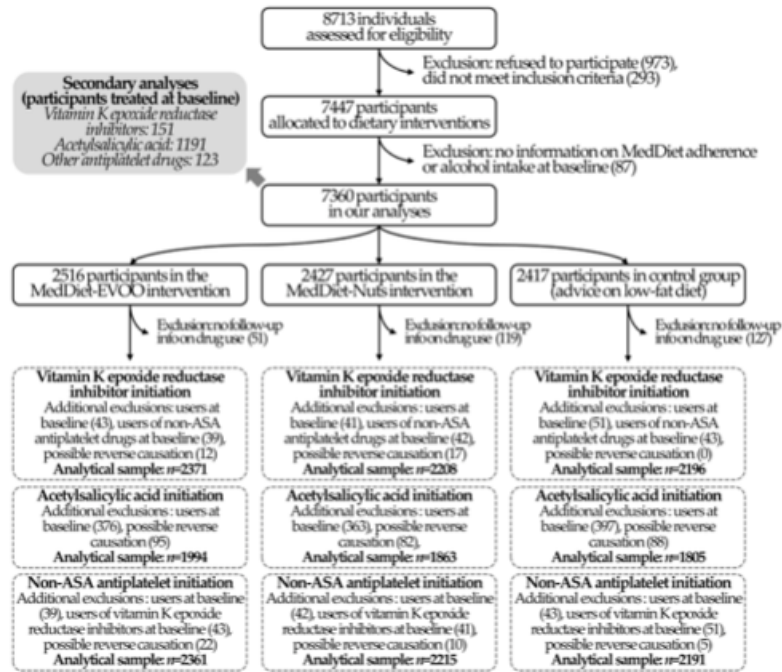


Figure 1. Flow chart of the study.

2.3. Outcomes

In the annual study visits we collected data on the use (yes/no) of the main families of antithrombotic drugs: (1) vitamin K epoxide reductase inhibitors (warfarin and acenocumarol); (2) acetylsalicylic acid used as antiplatelet agent; and (3) other antiplatelet therapies (other cyclooxygenase inhibitors –triflusal, ditazol–, glycoprotein IIb/IIIa P2Y12 platelet receptor antagonists –clopidogrel, ticlopidine–, and modulators of cyclic adenosine monophosphate metabolism in platelets –dipyridamole, cilostazol–). Using these data, we calculated incidence and time-to-event of new use of any of these three drug classes among baseline non-users. We defined “onset” as the appearance of the use of any of the above medications during a follow-up period that lasted until the last visit of the volunteer [13]. Regarding doubtful cases, we only considered as valid outcomes any start of drug use that persisted for at least three subsequent follow-up visits and was not based on more than one visit in which the use of the drug was not reported.

For our secondary analyses, we collected information on the development of non-fatal coronary heart disease, non-fatal stroke, and death from these causes. Incidence up to 1 December 2010 and time-to-event values of these conditions were determined by the Clinical Event Committee through

follow-up visits, repeated contact with participants, yearly review of medical records between 2011 and 2017, and linkage with the national death registry [1,3]. Information on incident events of atrial fibrillation was also collected following the same methodology [14].

2.4. Clinical and Lifestyle Covariates

Trained personnel collected baseline data on age; sex; educational level; prevalence of diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hypertension; body mass index; and smoking habit. We estimated baseline alcohol intake (in g/day) using a 137-item, semi-quantitative food frequency questionnaire validated in Spanish adults [15]. Finally, we also estimated leisure-time physical activity levels (in metabolic equivalents of task-minute per day) by a Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire validated in Spanish adult men and women [16,17].

2.5. Power Analysis

The number of total individuals included in each analysis and the number of cases that occurred during follow-up allowed $\geq 80\%$ power to detect as significant (p -value < 0.05) hazard ratios (HR) for the comparisons between control diet and MedDiet-EVCO or MedDiet-Nuts, respectively, of the following values: ≤ 0.57 and ≤ 0.58 (initiation of vitamin K epoxide reductase inhibitor use), ≤ 0.77 and ≤ 0.76 (initiation of acetylsalicylic acid use), and ≤ 0.55 and ≤ 0.55 (initiation of other antiplatelet therapies) (Table S2). We performed these analyses using the “powerSurvEpi” package in R Software [18].

2.6. Statistical Analyses

We defined the baseline traits of the participants by means and standard deviation (normally distributed continuous variables), medians and interquartile range (non-normally distributed continuous variables), and proportions (categorical variables).

We assessed the differences in the risk of initiating the use of vitamin K epoxide reductase inhibitors, acetylsalicylic acid as antiplatelet agent, and other antiplatelet drugs by three sets of Cox regression models. We defined follow-up time as the time between the date of enrollment and: (1) the midpoint between the last visit in which the participant did not use the medication of interest and the first visit in which he/she used it [19]; (2) 6 years of maximum follow-up time [13]; or (3) 1 December 2010, whichever came first. Cases of first use of antithrombotic drugs registered at the first follow-up visit were excluded to avoid reverse causation. We estimated HRs in the two MedDiet intervention groups relative to the control diet and fitted two models. Model 1 was adjusted for sex and recruitment site as strata variables, and age (continuous). Model 2 was further adjusted for educational level (primary/secondary/higher/unavailable, as strata variable), diabetes (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), hypertriglyceridemia (yes/no), hypertension (yes/no), smoking habit (current/former/never), leisure-time physical activity (continuous), body mass index (continuous), alcohol consumption (continuous), and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups [1]. Following the strategy described in previous publications of the PREDIMED Study [1], we used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations in both models. To study mid-term effects of the intervention, we assessed the differences in the incidence of the outcomes during the first 4 years of the study following the same methodology. We also displayed incident cases in the three intervention groups using Kaplan–Meier cumulative incidence curves (weighted by inverse probability weighting according to a propensity score model of assignment to MedDiet intervention or control group based on the covariates above listed).

Our second aim was to determine whether adherence to the MedDiet modified the association between antithrombotic drug use at the baseline and the incidence of major adverse cardiovascular events. We compared the volunteers allocated to the MedDiet interventions relative to the control group. We fitted Cox models where the outcome was the occurrence of the first major cardiovascular event and included an interaction product-term “antithrombotic drug use x group”. We applied a likelihood ratio test between the models with and without the interaction term to

assess whether the interaction was significant. We adjusted for the covariates in the main objective. In addition, we aimed to minimize indication bias by adjusting for propensity scores that estimated the probability of being user of the drug at the baseline (calculated according to the covariates of the model) [20] and used robust variance estimators.

We fitted Cox models using the “survival” package in R Software (version 3.5.2) [21,22].

3. Results

3.1. Participants

For this study, we studied the risk of initiation of vitamin K epoxide reductase inhibitors, acetylsalicylic acid, and other antiplatelet agents in participants not using them at the baseline ($n = 6772$, $n = 5662$, and $n = 6768$, respectively). Participants were older adults (67 years old on average, 58–59% women) with a high prevalence of cardiovascular risk factors (82–83% hypertension, 72% hypercholesterolemia, 44–49% diabetes, 47% obesity, 29% hypertriglyceridemia, 14% current smokers) (Table 1). Median follow-up time was 4.5, 4.0, and 4.6 years for the assessment of the risk of new users of vitamin K epoxide reductase inhibitors, acetylsalicylic acid, and other antiplatelet drugs, respectively.

3.2. MedDiet Effects on the Initiation of Antithrombotic Therapy

The risk of becoming a new vitamin K epoxide reductase inhibitor user was 32% lower in the MedDiet-EVOO intervention compared to the control diet group (HR: 0.68 [95% confidence interval: 0.46–0.998], $p = 0.049$) (Table 2). The difference between the incidence rate in the control diet and the MedDiet-EVOO intervention was 0.66%. After excluding incident cases of atrial fibrillation from the analysis (due to their almost universal requirement of vitamin K epoxide reductase inhibitors), following the MedDiet-EVOO intervention decreased the initiation risk by 47% (HR: 0.53 [95% CI: 0.32; 0.88], $p = 0.014$). MedDiet interventions had no effects on the incidence of new users of acetylsalicylic acid (Table 3). Finally, regarding other antiplatelet drugs, a mid-term effect in the MedDiet-EVOO intervention was suggested (Figure 2B). When we restricted the analyses to a maximum follow-up time of 4 years, the risk of initiating non-acetylsalicylic acid antiplatelet therapy was reduced in this intervention arm (in the model adjusted for age, sex, and recruitment site, HR: 0.60 [95% CI: 0.36–0.99], $p = 0.045$; in the model further adjusted, HR: 0.62 [95% CI: 0.38–1.04], $p = 0.069$) (Table 4).

3.3. Interaction between Antithrombotic Therapy at the Baseline and MedDiet on the Incidence of Cardiovascular Events

Use of vitamin K epoxide reductase inhibitors at the baseline was associated with 153% higher risk of suffering a major adverse cardiovascular event (HR: 2.53 [95% CI: 1.52; 4.19], $p < 0.001$). However, this association was much stronger for participants in the control group and blunted in those allocated to the MedDiets (HR_{control diet}: 4.22 [95% CI: 1.92; 9.30], $p < 0.001$; HR_{MedDiet}: 1.71 [95% CI: 0.83; 3.52], $p = 0.137$; p -interaction = 0.052) (Figure 3A). Acetylsalicylic acid use at the baseline was unrelated to greater cardiovascular risk (Figure 3B). Finally, use of non-acetylsalicylic acid antiplatelet drug was linked to greater cardiovascular risk (HR: 1.93 [95% CI: 1.02; 3.66], $p = 0.045$), independently from the allocation to any intervention group (Figure 3C). Exact values are available in Table S3.

Table 1. Study population groups.

	Non-Users of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors at Baseline (n = 6772)	Non-Users of Acetylsalicylic Acid at Baseline (n = 5662)	Non-Users of Non-Acetylsalicylic Acid Antiplatelet Drugs at Baseline (n = 6768)
Age (years), mean ± SD	66.9 ± 6.16	66.8 ± 6.16	66.9 ± 6.16
Female sex, n (%)	3939 (58.2)	3344 (59.1)	3938 (58.2)
Diabetes, n (%)	3289 (48.6)	2498 (44.1)	3279 (48.4)
Hypercholesterolemia, n (%)	4894 (72.3)	4063 (71.8)	4891 (72.3)
Hypertriglyceridemia, n (%)	1955 (28.9)	1613 (28.5)	1951 (28.8)
Hypertension, n (%)	5585 (82.5)	4688 (82.8)	5583 (82.5)
Smoking habit:			
Never smokers, n (%)	4176 (61.7)	3519 (62.2)	4180 (61.8)
Current smokers, n (%)	951 (14.0)	799 (14.1)	948 (14.0)
Former smokers, n (%)	1645 (24.3)	1344 (23.7)	1640 (24.2)
Weight status (according to body mass index):			
18.5–24.9 kg/m ² , n (%)	500 (7.38)	393 (6.94)	498 (7.36)
25.0–29.9 kg/m ² , n (%)	3074 (45.4)	2631 (46.5)	3072 (45.4)
≥30.0 kg/m ² , n (%)	3198 (47.2)	2638 (46.6)	3198 (47.3)
PREDIMED Intervention groups:			
MedDiet-EVOO, n (%)	2369 (35.0)	1994 (35.2)	2361 (34.9)
MedDiet-Nuts, n (%)	2208 (32.6)	1863 (32.9)	2215 (32.7)
Low-fat control diet, n (%)	2195 (32.4)	1805 (31.9)	2192 (32.4)
Leisure-time physical activity (metabolic equivalents of task-minute/day), median (1st–3rd quartile)	175 (67.8–319)	175 (65.1–319)	175 (66.2–319)

MedDiet-EVOO: Mediterranean Diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts: Mediterranean Diet enriched with mixed nuts.

Table 2. Incidence of new users of vitamin K epoxide reductase inhibitors

	Cases/Total (Incidence Rate)	Model 1 (HR [95% CI])	Model 2 (HR [95% CI])	Cases/Total (Incidence Rate)	Model 1 (HR [95% CI])	Model 2 (HR [95% CI])
Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors						
Control diet	58/2196 (2.64%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	36/2139 (1.68%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
MedDiet-EVOO	47/2371 (1.98%)	0.64 [0.43; 0.94] (<i>p</i> = 0.021)	0.68 [0.46; 0.998] (<i>p</i> = 0.049)	23/2316 (0.99%)	0.50 [0.30; 0.83] (<i>p</i> = 0.008)	0.53 [0.32; 0.88] (<i>p</i> = 0.014)
MedDiet-Nuts	56/2208 (2.54%)	0.90 [0.62; 1.30] (<i>p</i> = 0.559)	0.97 [0.67; 1.41] (<i>p</i> = 0.886)	33/2155 (1.53%)	0.86 [0.53; 1.38] (<i>p</i> = 0.526)	0.95 [0.60; 1.51] (<i>p</i> = 0.829)

Hazard ratios were estimated by multivariable Cox proportional hazards regression models. Model 1 was adjusted for sex and recruitment site as strata variables, and age. Model 2 was further stratified by educational level as strata variable, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, leisure-time physical activity, body mass index, alcohol consumption (at baseline), and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. We used robust standard errors to account for intra-cluster correlations. MedDiet-EVOO: Mediterranean Diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts: Mediterranean Diet enriched with mixed nuts.

Table 3. Incidence of new users of acetylsalicylic acid as antiplatelet drug.

	Cases/Total (Incidence Rate)	Model 1 (HR [95% CI])	Model 2 (HR [95% CI])
Acetylsalicylic Acid as Antiplatelet Drug			
Control diet	223/1805 (12.4%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
MedDiet-EVOO	278/1994 (13.9%)	0.98 [0.82; 1.17] (<i>p</i> = 0.800)	0.98 [0.82; 1.18] (<i>p</i> = 0.833)
MedDiet-Nuts	231/1863 (12.4%)	0.96 [0.80; 1.16] (<i>p</i> = 0.668)	1.00 [0.83; 1.20] (<i>p</i> = 0.977)

Hazard ratios were estimated by multivariable Cox proportional hazards regression models. Model 1 was adjusted for sex and recruitment site as strata variables, and age. Model 2 was further stratified by educational level as strata variable, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, leisure-time physical activity, body mass index, alcohol consumption (at baseline), and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. We used robust standard errors to account for intra-cluster correlations. MedDiet-EVOO: Mediterranean Diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts: Mediterranean Diet enriched with mixed nuts.

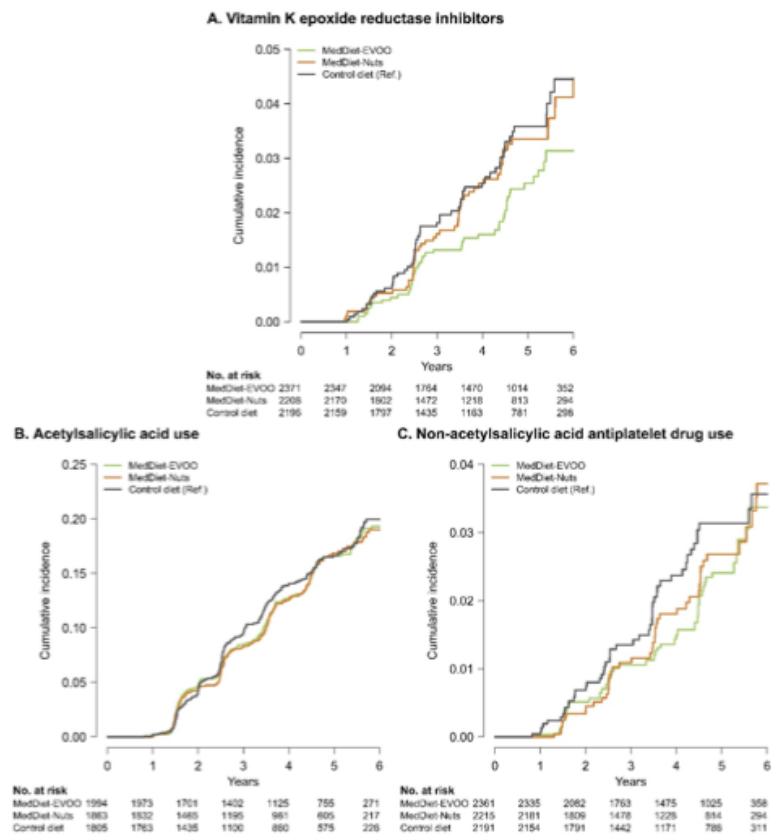


Figure 2. Incident cases of initiation of use of vitamin K epoxide reductase inhibitors (A), acetylsalicylic acid as antiplatelet agent (B), and non-acetylsalicylic antiplatelet drugs (C) in the three intervention groups by Kaplan–Meier cumulative incidence curves. Kaplan–Meier curves weighted by inverse probability weighting using a propensity score model of assignment to intervention or control group based on: age, sex, recruitment site, educational level, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, smoking, leisure-time physical activity, body mass index, alcohol consumption, and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. MedDiet-EVOO: Mediterranean Diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts: Mediterranean Diet enriched with nuts.

Table 4. Incidence of new users of non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs.

	Cases/Total (Incidence Rate)	Model 1 (HR [95% CI])	Model 2 (HR [95% CI])	Cases/Total (Incidence Rate)	Model 1 (HR [95% CI])	Model 2 (HR [95% CI])
Non-Acetylsalicylic Acid Antiplatelet Drugs (4 Years of Maximal Follow-Up)						
Control diet	38/2191 (1.73%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	48/2191 (2.19%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
MedDiet-EVOO	27/2361 (1.14%)	0.60 [0.36; 0.99] (<i>p</i> = 0.045)	0.62 [0.38; 1.04] (<i>p</i> = 0.069)	47/2361 (1.99%)	0.78 [0.52; 1.17] (<i>p</i> = 0.232)	0.83 [0.54; 1.27] (<i>p</i> = 0.389)
MedDiet-Nuts	30/2215 (1.35%)	0.73 [0.46; 1.18] (<i>p</i> = 0.200)	0.79 [0.49; 1.28] (<i>p</i> = 0.336)	45/2215 (2.03%)	0.86 [0.57; 1.28] (<i>p</i> = 0.446)	0.89 [0.59; 1.35] (<i>p</i> = 0.579)

Hazard ratios were estimated by multivariable Cox proportional hazards regression models. Model 1 was adjusted for sex and recruitment site as strata variables, and age. Model 2 was further stratified by educational level as strata variable, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, leisure-time physical activity, body mass index, alcohol consumption (at baseline); and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. We used robust standard errors to account for intra-cluster correlations. MedDiet-EVOO: Mediterranean Diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts: Mediterranean Diet enriched with mixed nuts.

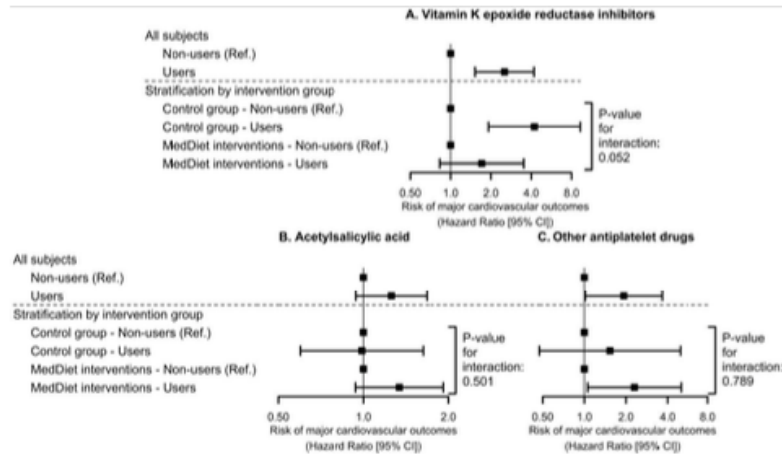


Figure 3. Associations of baseline use of vitamin K epoxide reductase inhibitors (A), acetylsalicylic acid as antiplatelet agent (B), and non-acetylsalicylic antiplatelet drugs (C) with the risk of suffering a major cardiovascular event stratified by intervention group. Hazard ratios were estimated by multivariable Cox proportional hazards regression models adjusted for sex, recruitment site, educational level, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, leisure-time physical activity, body mass index, alcohol consumption (at baseline), and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. We used robust standard errors to account for intra-cluster correlations. MedDiet: Mediterranean diet.

4. Discussion

Our results indicate that following a MedDiet enriched in extra-virgin olive oil reduced the risk of initiating treatment with vitamin K epoxide reductase inhibitors in older individuals at high cardiovascular risk. A 4-year decrease in the risk of starting to use non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs is also suggested. Likewise, MedDiet attenuated the association between the use of vitamin K epoxide reductase inhibitors and a greater risk of suffering a major cardiovascular event.

Vitamin K epoxide reductase inhibitors are one of the basic pharmacological strategies against atrial fibrillation, venous thromboembolism, and thrombotic responses after surgical interventions [9]. Following a MedDiet has been shown to be able to decrease the incidence of diverse atherosclerotic

cardiovascular events in observational and interventional studies [1,2]. Our findings suggest that its effects could be extended to other thrombosis-related outcomes, since the MedDiet-EVOO decreased the risk of initiating vitamin K epoxide reductase inhibitor use. This effect is independent from the association between the MedDiet-EVOO intervention and lower risk of developing atrial fibrillation in high cardiovascular risk individuals [14] (one of the main indications of this pharmacological therapy), suggesting a benefit on a proxy of incidence of thrombosis-related diseases. Our findings also indicate that following a MedDiet attenuated the association of using vitamin K epoxide reductase inhibitors with greater risk of suffering a major cardiovascular event, reporting a protective effect for treated and non-treated individuals. The role of vitamin K in cardiovascular mechanisms and the intake of vitamin K within a frail population following a MedDiet has been previously discussed [23] but, to the best of our knowledge, no study to date had assessed the protective effect of this dietary pattern on vitamin K-related medications.

Non-acetylsalicylic acid antiplatelet drugs have been shown to be an effective protective pharmacological strategy for the primary prevention of non-fatal atherosclerotic diseases [24]. Our findings suggest a decrease in the mid-term initiation of this therapy in the MedDiet-EVOO intervention group. We have also observed that baseline use of these drugs in our population was associated with an increased risk of incident atherosclerotic disease, which suggests that these therapies have been prescribed to participants more likely to suffer a cardiovascular outcome. The fact that MedDiet is related to lower incidence of atherosclerotic disease in the PREDIMED study [1,25], as well as in other intervention trials and observational studies [2], may explain a subsequent decrease in the use of these medications.

In order to explain MedDiet benefits on antithrombotic drug use, it should be considered that thrombosis responses are strongly modulated by inflammation and oxidative stress [26]. MedDiet is known to improve these risk factors [4,27,28], probably explaining its beneficial effects on thrombosis as well. Three dietary components of the MedDiet pattern may act synergistically to moderate thrombotic responses. First, antioxidants (in extra-virgin olive oil, fruits, vegetables, legumes, and nuts) neutralize reactive species of oxygen and nitrogen and decrease their capacity to promote platelet activation and stimulate the coagulation cascade [29]. Antioxidants may also increase the half-life and bioavailability of nitric oxide (capable of inhibiting excessive platelet activation) by decreasing its transformation into peroxynitrite (these compounds neutralize superoxide anions, which react with nitric oxide generating peroxynitrite) [30]. Second, omega-3 polyunsaturated fatty acids (in fish, seafood, and nuts) are transformed into antithrombotic eicosanoids such as 3-series prostaglandins and thromboxanes and 5-series leukotrienes [31]. Finally, short-chain fatty acids (such as butyric, propionic, and acetic acids; generated by the fermentation of dietary fiber by probiotic bacteria in the intestine) and some phenolic compounds could contribute to this protection. In particular, these molecules stimulate adenosine monophosphate-activated protein kinase [32,33], a metabolic regulator able to induce the production of nitric oxide (via the activation of nitric oxide synthases) and the synthesis of antioxidant and anti-inflammatory enzymes [34].

Our study has limitations. First, onset of antithrombotic medication was not a predetermined endpoint in the PREDIMED study, therefore, these analyses should be considered as exploratory. Second, the use of more modern antithrombotic therapies (e.g., direct oral anticoagulants such as dabigatran, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban) was extremely scarce during our study follow-up (2003–2010) and we were unable to investigate changes in the risk of initiating the use of these medications. Third, the study sample (older individuals at high cardiovascular risk) limits the generalizability of the results to other populations. Fourth, some covariates in our analyses such as leisure-time physical activity were self-reported and this may imply some residual confounding. Fifth, regarding antithrombotic treatment, we could only collect categorical information on drug use/non-use and, consequently, we could not assess dose changes in treated individuals. Sixth, we were only able to report moderate effects on the outcomes of interest, considering that our intervention was based on modest real-life dietary modifications and that the control diet was already a healthy, low-fat dietary pattern. Finally,

the *p*-value for the interaction between the use of vitamin K epoxide reductase inhibitors at the baseline and the intervention group on the risk of developing a major adverse cardiovascular event was only marginally significant ($p = 0.052$). However, we decided to interpret the interaction since the association between drug use and cardiovascular incidence was very strong in the participants allocated to the control group but non-significant (and of a very lower magnitude) in those allocated to MedDiet, and several previous publications have allowed the consideration of marginally significant *p*-interaction values ($p < 0.1$) due to the extremely demanding nature of this type of analyses [35,36].

5. Conclusions

Our findings suggest that following a MedDiet in an older population at high cardiovascular risk may reduce the initiation of vitamin K epoxide reductase inhibitor use and non-acetylsalicylic acid antiplatelet therapy, and decrease the risk of suffering major adverse cardiovascular events among vitamin K epoxide reductase inhibitor users. Our results suggest that adherence to the MedDiet could be a beneficial strategy in high cardiovascular risk individuals prone to develop thrombotic outcomes.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3895/s1>, Table S1: CONSORT checklist; Table S2: Power analyses for all study determinations; Table S3: Associations of baseline use of antithrombotic therapies with the risk of suffering a major cardiovascular event stratified by intervention group.

Author Contributions: Conceptualization, Á.H.; methodology, S.C.-B., M.R.-C., C.L., Á.H.; formal analysis, Á.H.; resources, X.P., M.Á.M.-G., J.V.S., J.S.-S., J.L., E.G.-G., Á.M.A.-G., M.F., L.S.-M., E.R., and R.E.; data curation, X.P., M.Á.M.-G., J.V.S., J.S.-S., J.L., E.G.-G., Á.M.A.-G., M.F., L.S.-M., E.S., F.J.B.-G., O.P., N.B., M.C., E.R., and R.E.; writing—original draft preparation, S.C.-B., M.R.-C., C.L., Á.H.; writing—review and editing, A.T.-R., O.C., X.P., M.Á.M.-G., J.V.S., J.S.-S., J.L., E.G.-G., Á.M.A.-G., M.F., L.S.-M., E.S., F.J.B.-G., O.P., N.B., M.C., E.R., and R.E.; visualization, Á.H.; supervision, Á.H.; project administration, Á.H.; funding acquisition, A.T.-R., O.C., X.P., R.E., and Á.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants of the Official College of Pharmacists of Barcelona, Instituto de Salud Carlos III [OBN17PI02, CB06/03/0019, CB06/03/0028, CD17/00122, PIE14/00045_INFLAMES], Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca [2017 SGR 222, 2017 BP 00021], and the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities [PPU17/00785].

Acknowledgments: A full list of the PREDIMED study contributors is available in an appendix in Supplemental Materials. J.S.-S. gratefully acknowledges the financial support by ICREA under the ICREA Academia program. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, and financed by the European Regional Development Fund.

Conflicts of Interest: J.S.-S. reports being a board member and personal fees from Instituto Danone Spain; being a board member and grants from the International Nut and Dried Fruit Foundation; personal fees from Aguas Font Vella Lanjarón, and Danone S.A.; and grants from Eroski Distributors. L.S.-M. reports being a board member of the Mediterranean Diet Foundation and the Beer and Health Foundation. X.P. reports being a board member, lecture fees, and grants from Ferrer International; being a board member and grants from the Residual Risk Reduction Initiative Foundation; personal fees from Abbott Laboratories; lecture fees and grants from Merck and Roche; lecture fees from Danone, Esteve, Menarini, Mylan, LACER, and Rubio Laboratories; and grants from Sanofi, Kowa, Unilever, Boehringer Ingelheim, and Karo Bio. E.R. reports personal fees, grants, and nonfinancial support from the California Walnut Commission and Alexion; personal fees and nonfinancial support from Danone; and nonfinancial support from the International Nut Council. R.E. reports being a board member of the Research Foundation on Wine and Nutrition, the Beer and Health Foundation, and the European Foundation for Alcohol Research; personal fees from KAO Corporation; lecture fees from Instituto Cervantes, Fundación Dieta Mediterránea, Cerveceros de España, Lilly Laboratories, AstraZeneca, and Sanofi; and grants from Novartis, Amgen, Biontech, and Grand Fontaine. The rest of the authors have nothing to disclose. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, e34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2. Martínez-González, M.A.; Gea, A.; Ruiz-Canela, M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ. Res.* **2019**, *124*, 779–798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Ros, E.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Warnberg, J.; Aros, F.; Ruiz-Gutierrez, V.; Lamuela-Raventós, R.M.; et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int. J. Epidemiol.* **2012**, *41*, 377–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Martínez-González, M.A.; Salas-Salvado, J.; Estruch, R.; Corella, D.; Fitó, M.; Ros, E. Predimed investigators benefits of the mediterranean Diet: Insights from the predimed study. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *58*, 50–60. [[CrossRef](#)]
5. Hernáez, Á.; Castañer, O.; Tresserra-Rimbau, A.; Pintó, X.; Fitó, M.; Casas, R.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Lapetra, J. Mediterranean Diet and Atherothrombosis Biomarkers: A Randomized Controlled Trial. *Mol. Nutr. Food Res.* **2020**, e2000350. [[CrossRef](#)]
6. Pignatelli, P.; Pastori, D.; Farcomeni, A.; Nocella, C.; Bartimoccia, S.; Vicario, T.; Bucci, T.; Carnevale, R.; Violi, F. Mediterranean Diet reduces thromboxane A2 production in atrial fibrillation patients. *Clin. Nutr.* **2015**, *34*, 899–903. [[CrossRef](#)]
7. Bonaccio, M.; Di Castelnuovo, A.; De Curtis, A.; Costanzo, S.; Persichillo, M.; Donati, M.B.; Cerletti, C.; Iacoviello, L.; de Gaetano, G. Moli-sani Project Investigators Adherence to the Mediterranean Diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: Results from the Moli-sani study. *Blood* **2014**, *123*, 3037–3044. [[CrossRef](#)]
8. Chiva-Blanch, G.; Sala-Vila, A.; Crespo, J.; Ros, E.; Estruch, R.; Badimon, L. The Mediterranean Diet decreases prothrombotic microvesicle release in asymptomatic individuals at high cardiovascular risk. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 3377–3384. [[CrossRef](#)]
9. Caterina, R.; Husted, S.; Wallentin, L.; Andreotti, F.; Arnesen, H.; Bachmann, F.; Baigent, C.; Huber, K.; Jespersen, J.; Kristensen, S.; et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb. Haemost.* **2013**, *110*, 1087–1107. [[CrossRef](#)]
10. Sibbing, D.; Angiolillo, D.J.; Huber, K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future. *Thromb. Haemost.* **2017**, *117*, 1240–1248. [[CrossRef](#)]
11. U.S. Department of Agriculture. Olive Oil FoodData Central. Available online: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/1103861/nutrients> (accessed on 12 December 2020).
12. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2001.
13. Basterra-Gortari, F.J.; Ruiz-Canela, M.; Martínez-González, M.A.; Babio, N.; Sorlí, J.V.; Fito, M.; Ros, E.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care* **2019**, *42*, 1390–1397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Martínez-González, M.Á.; Toledo, E.; Arós, F.; Fiol, M.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Ros, E.; Covas, M.I.; Fernández-Crehuet, J.; Lapetra, J.; et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation* **2014**, *130*, 18–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Fernández-Ballart, J.D.; Piñol, J.L.; Zazpe, I.; Corella, D.; Carrasco, P.; Toledo, E.; Perez-Bauer, M.; Martínez-González, M.Á.; Salas-Salvado, J.; Martín-Moreno, J.M. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br. J. Nutr.* **2010**, *103*, 1808–1816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Elosua, R.; Marrugat, J.; Molina, L.; Pons, S.; Pujol, E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Men. *Am. J. Epidemiol.* **1994**, *139*, 1197–1209. [[CrossRef](#)]
17. Elosua, R.; Garcia, M.; Aguilar, A.; Molina, L.; Covas, M.I.; Marrugat, J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2000**, *32*, 1431–1437. [[CrossRef](#)]
18. Weiliang Qiu, A.; Chavarro, J.; Weiliang Qiu, M.; Qiu, W.; Chavarro, J.; Lazarus, R.; Rosner, B.; Ma, J. Package “PowerSurvEpi”: Power and Sample Size Calculation for Survival Analysis of Epidemiological Studies. 2018. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/powerSurvEpi/powerSurvEpi.pdf> (accessed on 12 December 2020).
19. Stringhini, S.; Zaninotto, P.; Kumari, M.; Kivimäki, M.; Batty, G.D. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: The role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 24780. [[CrossRef](#)]

20. Csizmadia, I.; Collet, J.-P.; Boivin, J.-F. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In *Pharmacoepidemiology*; John Wiley & Son Ltd.: Chichester, UK, 2007; pp. 791–809.
21. Therneau, T.M. Package "Survival": *Survival Analysis*. 2018. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf> (accessed on 12 December 2020).
22. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2014.
23. Fusaro, M.; D'Alessandro, C.; Noale, M.; Tripepi, G.; Plebani, M.; Veronese, N.; Iervasi, G.; Giannini, S.; Rossini, M.; Taroni, G.; et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 601–607. [[CrossRef](#)]
24. Gachet, C. Antiplatelet drugs: Which targets for which treatments? *J. Thromb. Haemost.* **2015**, *13*, S313–S322. [[CrossRef](#)]
25. Ruiz-Canela, M.; Estruch, R.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-González, M.A. Association of Mediterranean Diet With Peripheral Artery Disease. *JAMA* **2014**, *311*, 415. [[CrossRef](#)]
26. Morange, P.-E.; Alessi, M.-C. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: Mechanisms and epidemiology. *Thromb. Haemost.* **2013**, *110*, 669–680. [[CrossRef](#)]
27. Casas, R.; Sacanella, E.; Urpi-Sardà, M.; Chiva-Blanch, G.; Ros, E.; Martínez-González, M.-A.; Covas, M.-L.; Salas-Salvadó, J.; Fiol, M.; Arós, F.; et al. The Effects of the Mediterranean Diet on Biomarkers of Vascular Wall Inflammation and Plaque Vulnerability in Subjects with High Risk for Cardiovascular Disease. A Randomized Trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e100084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Mitjavila, M.T.; Fandos, M.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-L.; Borrego, S.; Estruch, R.; Lamuela-Raventós, R.; Corella, D.; Martínez-González, M.Á.; Sánchez, J.M.; et al. The Mediterranean Diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 172–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ruef, J.; Peter, K.; Nordt, T.K.; Runge, M.S.; Kübler, W.; Bode, C. Oxidative stress and atherosclerosis: Its relationship to growth factors, thrombus formation and therapeutic approaches. *Thromb. Haemost.* **1999**, *82* (Suppl. 1), 32–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Beckman, J.S.; Koppenol, W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol. Physiol.* **1996**, *271*, C1424–C1437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Heller, A.R.; Theilen, H.J.; Koch, T. Fish or chips? *News Physiol. Sci.* **2003**, *18*, 50–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Clark, A.; Mach, N. The Crosstalk between the Gut Microbiota and Mitochondria during Exercise. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 319. [[CrossRef](#)]
33. Madeo, F.; Carmona-Gutierrez, D.; Hofer, S.J.; Kroemer, G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* **2019**, *29*, 592–610. [[CrossRef](#)]
34. Salt, I.P.; Hardie, D.G. AMP-Activated Protein Kinase. *Circ. Res.* **2017**, *120*, 1825–1841. [[CrossRef](#)]
35. Beddhu, S.; Chertow, G.M.; Cheung, A.K.; Cushman, W.C.; Rahman, M.; Greene, T.; Wei, G.; Campbell, R.C.; Conroy, M.; Freedman, B.I.; et al. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on Effects of Intensive Compared With Standard Blood Pressure Control. *Circulation* **2018**, *137*, 134–143. [[CrossRef](#)]
36. Soria-Flórida, M.T.; Castañer, O.; Lassale, C.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Ros, E.; Arós, F.; Elosua, R.; et al. Dysfunctional High-Density Lipoproteins Are Associated With a Greater Incidence of Acute Coronary Syndrome in a Population at High Cardiovascular Risk: A Nested Case-Control Study. *Circulation* **2020**, *141*, 444–453. [[CrossRef](#)]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Manuscrito 2

Título: “Mediterranean diet and antihypertensive drug use: a randomized controlled trial”

Autores: Margarita Ribó-Coll, Camille Lassale, Emilio Sacanella, Emilio Ros, Estefanía Toledo, José V. Sorlí, Nancy Babio, José Lapetra, Enrique Gómez-Gracia, Ángel M. Alonso-Gómez, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Xavier Pinto, Olga Castañer, Javier Díez-Espino, José I. González, Nerea Becerra-Tomás, Montserrat Cofán, Andrés Díaz-López, Ramón Estruch, and Álvaro Hernáez. “*Mediterranean diet and antihypertensive drugs use: Findings from the PREDIMED intervention trial*”, se ha publicado en la revista *Journal of Hypertension* (IF: 4.776, Q2 de la categoría “Peripheral Vascular Disease”).

Revista: *Journal of hypertension*, 2021; 39(6),1230-1237.

IF: 4.171

Mediterranean diet and antihypertensive drug use: a randomized controlled trial

Margarita Ribó-Coll^{a,b}, Camille Lassale^{c,d}, Emilio Sacanella^{a,c,e}, Emilio Ros^{a,c,f}, Estefanía Toledo^{c,g}, José V. Sorlí^{c,h}, Nancy Babio^{c,i,j}, José Lapetra^{c,k}, Enrique Gómez-Gracia^{c,l}, Ángel M. Alonso-Gómez^{c,m}, Miquel Fiol^{c,n}, Lluís Serra-Majem^{c,o,p}, Xavier Pinto^{c,q}, Olga Castañer^{c,d}, Javier Díez-Espino^{c,g,r,s}, José I. González^{c,h}, Nerea Becerra-Tomás^{c,h,i,j}, Montserrat Cofán^{a,c,f}, Andrés Díaz-López^{c,i,j}, Ramón Estruch^{a,c,e}, and Álvaro Hernández^{a,c,t}

Objective: To examine in older individuals at high cardiovascular risk whether following a Mediterranean diet decreased the necessity of antihypertensive drugs and modulated their associated cardiovascular risk.

Methods: In the PREvención con Dieta MEDiterránea study, we assessed whether volunteers randomly allocated to an intervention with a Mediterranean diet enriched with extra-virgin olive oil or nuts (relative to a low-fat control diet) disclosed differences in the risk of: initiating antihypertensive medication in nonusers at baseline ($n = 2188$); and escalating therapy in participants using one, two, or three drugs at baseline ($n = 2361$, $n = 1579$, and $n = 554$, respectively). We also assessed whether allocation to Mediterranean diet modified the association between antihypertensive drug use and incident cardiovascular events.

Results: Participants allocated to Mediterranean diet interventions were associated with lower risk of initiating antihypertensive therapy [5-year incidence rates: 47.1% in the control diet, 43.0% in MedDiets; hazard ratio = 0.84, 95% CI (0.74–0.97), in a model adjusted for age, sex, and recruitment site]. Volunteers using two drugs at baseline in the Mediterranean diet intervention enriched with extra-virgin olive oil decreased their risk of therapy escalation [5-year incidence rates: 22.9% in the control diet, 20.1% in the MedDiet; hazard ratio = 0.77, 95% CI (0.60–0.99)]. Allocation to Mediterranean diet interventions attenuated the association between antihypertensive therapy at baseline and incidence of major adverse cardiovascular events (P interaction = 0.003).

Conclusion: In an older population at high cardiovascular risk, following a Mediterranean diet reduced the risk of initiating or escalating antihypertensive medication and attenuated cardiovascular risk in antihypertensive drug users.

Keywords: antihypertensive agent, Mediterranean diet, nutritional sciences, preventive medicine, randomized controlled trial

Abbreviations: MedDiet, Mediterranean diet; MedDiet-EVOO, Mediterranean diet enriched with extra-virgin olive

oil; MedDiet-Nuts, Mediterranean diet enriched with mixed nuts; PREDIMED, PREvención con Dieta MEDiterránea

INTRODUCTION

Following a Mediterranean Diet (MedDiet) is associated with a lower risk of cardiovascular disease, as reported by large-scale observational studies and intervention trials, including the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial [1–3]. A probable mechanism for this benefit could be an improvement of blood pressure, glucose and lipid metabolism, oxidative stress, and low-grade inflammation by the MedDiet [4]. Regarding hypertension features, dietary approaches can contribute to the control of high blood pressure as co-adjuvants to antihypertensive therapy [5]. Following a MedDiet decreased

Journal of Hypertension 2021, 39:1230–1237

^aCardiovascular Risk, Nutrition, and Aging Research Group, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), ^bPhD program in Food Science and Nutrition, Faculty of Pharmacy and Food Science, Universitat de Barcelona, Barcelona, ^cConsortio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ^dCardiovascular Risk and Nutrition Research Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), ^eInternal Medicine Service, Hospital Clinic, ^fLipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Clinic, Barcelona, ^gDepartment of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Navarra, Pamplona, ^hDepartment of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Valencia, Valencia, ⁱUnitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, ^jInstitut d'Investigació Pere Virgili (IISPV), Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, ^kDepartment of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, ^lDepartment of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Málaga, Málaga, ^mBioaraba Health Research Institute, Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, ⁿHealth Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, ^oInstituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, ^pCentro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Servicio Canario de Salud, Las Palmas, ^qLipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, ^rCentro de Salud de Tafalla, Gerencia de Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Tafalla, ^sInstituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona and ^tBanquerna School of Health Sciences, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain

Correspondence to Álvaro Hernández, PharmD, PhD, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), IDIBAPS-Mallorca Offices, Carrer Mallorca 183, 08036 Barcelona, Spain. Tel: +34 679384179; e-mail: alvaro.hernandez1@gmail.com

Received 21 July 2020 Revised 5 November 2020 Accepted 26 November 2020 J Hypertens 39:1230–1237 Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000002765

blood pressure levels in the PREDIMED Study [6,7] and this effect was confirmed in meta-analyses of observational studies [8] and randomized controlled trials [9]. However, whether MedDiet effects on blood pressure are relevant, in particular, regarding the use of antihypertensive medication, remains to be elucidated. In addition, whether adopting a MedDiet can act synergistically with antihypertensive drug use on cardiovascular risk has not been studied.

Our first objective was to evaluate whether following a MedDiet decreased the risk of initiating antihypertensive drug use in untreated individuals and incorporating additional antihypertensive medication in treated patients. Our second aim was to evaluate whether MedDiet modulates the association between the use of antihypertensive drugs and the risk of suffering a major cardiovascular event.

METHODS

Study population

Participants belong to the PREDIMED study. It was a multicenter, randomized, controlled trial aiming to determine the effects of following MedDiet-style diets on the primary prevention of cardiovascular outcomes in individuals at high cardiovascular risk. Eligible participants were men aged 55–80 years and women aged 60–80 years free of cardiovascular disease at enrolment but presenting type 2 diabetes or three or more of the following cardiovascular

risk factors: smoking; hypertension; high levels of low-density lipoprotein cholesterol; low concentrations of high-density lipoprotein cholesterol; overweight/obesity; and family history of premature coronary heart disease. Enrollment commenced on 25 June 2003, and finished on 30 June 2009. The study protocol complied with the principles in the Declaration of Helsinki, was approved by Institutional Review Boards of all recruiting centers, was registered under the International Standard Randomized Controlled Trial Number ISRCTN35739639 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>), and is detailed in previous publications [1,3]. All participants provided written informed consent before joining the study.

Seven thousand, four hundred and forty-seven volunteers were initially included in the PREDIMED trial. We excluded 27 individuals with no blood pressure values at baseline, and 85 volunteers with missing values in MedDiet adherence or alcohol intake at baseline. In the analyses regarding the risk of initiating antihypertensive medication, we excluded antihypertensive drug users at baseline and volunteers with no information on antihypertensive drug use in the follow-ups. In the analyses in relation to the risk of escalating antihypertensive therapy, we selected only those volunteers who were using one, two, or three antihypertensive medications at the start of the study and presented information of further drug use in the study visits. The study flowchart is available in Fig. 1. The

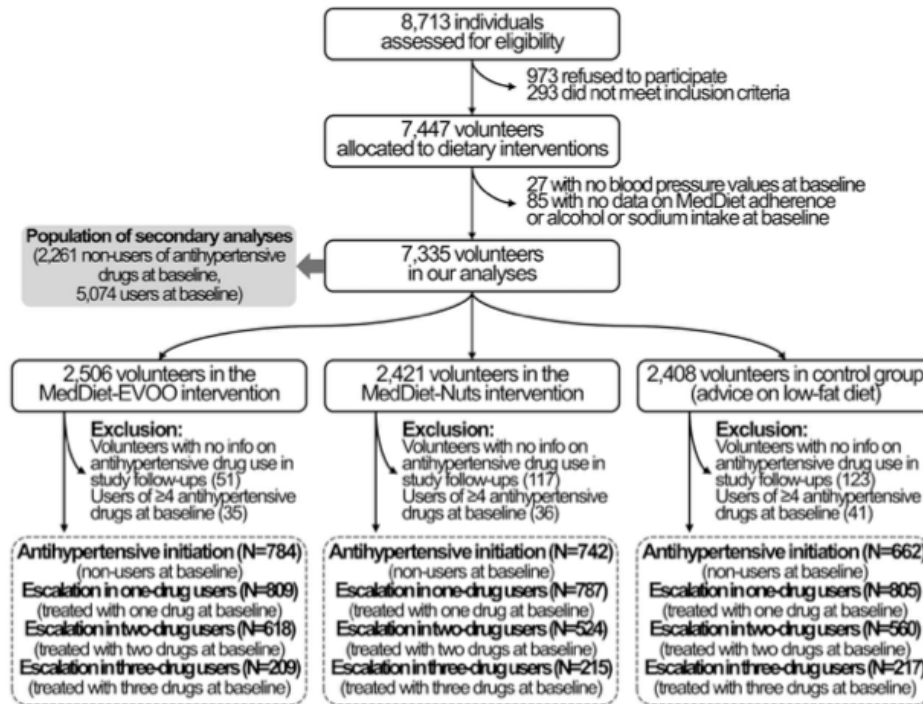


FIGURE 1 Study flowchart.

CONSORT checklist for the present study is available in Supplemental Table 1, <http://links.lww.com/HJH/B544>.

Dietary intervention

In the PREDIMED Study, three intervention groups (to which volunteers were randomly allocated on a 1:1:1 ratio) were compared: a MedDiet enriched with extra-virgin olive oil (MedDiet-EVOO); a MedDiet enriched with mixed nuts (MedDiet-Nuts); and a control diet with advice to reduce all dietary fat. The MedDiet interventions promoted: the consumption of plant-based foods (such as vegetables, fruits, mixed nuts, and pulses) and fish; a decrease in the intake of red and processed meats (substituted for poultry), spread fats, sugary drinks, commercial bakery goods, pastries, and sweets; and the use of extra-virgin olive oil as main culinary fat and traditional cooking methods such as 'sofrito'. Volunteers in the MedDiet-EVOO arm were provided with 1 l/week of extra-virgin olive oil and those in the MedDiet-Nuts group were given 30 g/day of mixed nuts (almonds, hazelnuts, and walnuts) and extra allowances to account for family needs. Participants allocated to the control group were advised: to promote the consumption of vegetables, fruits, pulses, low-fat dairy products, and lean fish; to reduce their intake of red and processed fatty meat, visible fat in meats and soups, fatty fish, seafood canned in oil, spread fats, commercial bakery goods. The detailed protocol for the PREDIMED dietary intervention is available [1,3].

Outcomes

We classified complexity of antihypertensive therapy according to the number of antihypertensive agents of different pharmacological families used. At each study visit, we collected data on the use/nonuse of the main classes of antihypertensive drugs (renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, calcium antagonists, thiazide/thiazide-like/loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists, beta-blockers, and alpha-blockers). We defined the following levels: no use of antihypertensive agents (level 0), and treatment with one (level 1), two (level 2), three (level 3), four or more drugs of different classes (level 4). Finally, using these data, we registered incidence and time-to-event of the following outcomes: initiation of antihypertensive therapy (moving from level 0 to higher levels); addition of at least one extra antihypertensive drug in participants treated with a single agent (moving from level 1 to higher levels); addition of at least one extra antihypertensive drug in participants treated with two agents (moving from level 2 to higher levels); and addition of at least one extra antihypertensive drug in participants treated with three agents (moving from level 3 to level 4). Regarding doubtful events, we only considered as a valid outcome any onset that persisted in at least three consecutive visits and intercalated no more than one visit without the condition. As sensitivity analyses, we additionally assessed whether there was a different risk in the onset of use of the six drug families studied [10] and explored whether the MedDiet interventions were associated with changes in the risk of onset of resistant hypertension according to antihypertensive drug use (defined as the use of three antihypertensive medications, of which at least one is a diuretic – thiazide, thiazide-like, loop, or potassium-sparing) [11].

For our secondary aim, we collected information on the development of any major adverse cardiovascular event (composite of nonfatal coronary heart disease, nonfatal stroke, and death from these causes). The Clinical Events Committee of the study determined the incidence (up to 1 December 2010) and time-to-event values of these conditions through follow-up study visits, repeated direct contact with the participants, yearly review of medical records between 2011 and 2017, and linkage with the national death registry as previously reported [1,3].

Clinical and lifestyle variables

Trained personnel collected data on age, sex, educational level, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, SBP and DBP, BMI, and tobacco use via face-to-face interviews [1,3]. From a 137-item food frequency questionnaire validated in Spanish population [12], we estimated the intake of alcohol (in g/day) and sodium (in mg/day). Finally, we appraised leisure-time physical activity levels in metabolic equivalents of task-minute per day using the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire validated for the Spanish population [13,14].

Power analysis

The number of total individuals and cases observed in the study allowed to detect as significant (P value <0.05) with at least 80% power hazard ratios for the comparisons between control diet and MedDiet-EVOO, or MedDiet-Nuts, respectively, of: 0.80 or less and 0.80 or less (antihypertensive initiation); 0.78 or less and 0.77 or less (escalation in one-drug users); 0.70 or less and 0.69 or less (escalation in two-drug users); and 0.43 or less and 0.43 or less (escalation in three-drug users). We performed these calculations and those for sensitivity analyses using the 'powerSurvEpi' package in R Software [15] and are available in Supplemental Table 2, <http://links.lww.com/HJH/B544>.

Statistical analyses

We defined baseline characteristics of the four sub-groups of volunteers using proportions (categorical variables), means, and standard deviations (normally distributed continuous ones), and medians and interquartile ranges (non-normally distributed continuous ones).

We assessed whether there were risk differences in the risk of initiation of antihypertensive drug use among nontreated volunteers and escalation in the pharmacological treatment among drug users between the MedDiet interventions (individually and combined) and the control diet group by multivariable Cox proportional hazards regressions. We defined follow-up time as the number of days between date of enrollment and: the midpoint between the last visit without the condition and the first one in which it was reported [16]; 5 years of maximum follow-up (to study the effects of the dietary modification in the first years of the intervention [17]); and 1 December 2010, whichever came first. We defined two Cox models. Model 1 was stratified by sex and recruitment site, and adjusted for age (continuous). Model 2 was further stratified by education level (primary/secondary/higher/unavailable), and adjusted for: SBP (continuous), diabetes (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), hypertriglyceridemia (yes/no), tobacco

use (current/former/never), BMI (continuous), alcohol intake (continuous), sodium consumption (continuous), leisure-time physical activity (continuous), and two propensity scores to correct for the theoretical deviations in the randomization process (calculated from 30 baseline variables) [1]. We used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations and fitted Cox models using the 'survival' package in R Software [18]. These analyses were also performed to study differences in the incidence of resistant hypertension in MedDiet intervention groups relative to the low-fat control diet. In addition, we represented Kaplan–Meier cumulative incidence curves for each study group (weighted by inverse probability weighting using a propensity score model of assignment to intervention or control group based on the covariates above listed).

As sensitivity analyses, we additionally assessed whether there was a different risk in the onset of use of the six main antihypertensive drug families considering a competitive risk approach (the risk of initiation of one drug family could be affected by the risk of initiation of the rest of antihypertensive medications) by cause-specific hazard models [10]. The competing events we considered were the initiation of use of the drug family of interest and the initiation of use of any of the other families as a whole. These sub-analyses were performed for the main events whose incidence was different in individuals on MedDiet interventions compared with the low-fat control diet.

Our second objective was to assess whether MedDiet modified the association between antihypertensive drug use at baseline and the incidence of major adverse cardiovascular events. We compared the volunteers randomly allocated to the MedDiet interventions combined relative to those in the control group. We fitted Cox models where the outcome was the incidence of the first major cardiovascular event, included an interaction product-term 'antihypertensive therapy use × group', and applied a likelihood ratio test between the models with and without the interaction term. We stratified by/adjusted for the covariates in the main objective, minimized indication bias by adjusting for a propensity score that estimated the probability of being an antihypertensive drug user at baseline (calculated according to the covariates of the model) [19], and used robust variance estimators.

We performed all analyses with R Software, version 3.5.2 [20].

Data sharing

The dataset analyzed during the current study is not publicly available because of national data regulations and for ethical reasons, including that we do not have the explicit written consent of the study volunteers to make their deidentified data available at the end of the study. However, collaboration for data analyses can be requested by sending a letter to the PREDIMED Steering Committee (predimed-steering-committee@googlegroups.com). The request will then be passed to all the members of the Committee for deliberation.

RESULTS

Participants

For this study, four sub-groups of PREDIMED participants (66–68 years old on average, 53–62% of women) were

generated according to their use of antihypertensive therapy at baseline: nonusers ($n=2188$), and users of one ($n=2401$), two ($n=1702$), or three drugs ($n=641$). Average SBP and DBP were progressively higher in volunteers with an increasing number of antihypertensive drugs at baseline (148–158 and 82–84 mmHg, respectively). By study design, apart from hypertension, there was a high prevalence of cardiovascular risk factors (69–74% hypercholesterolemia, 44–55% diabetes, 39–62% obesity, 24–34% hypertriglyceridemia, 9–18% current smoking habit). The distribution of the participants' allocation to the three intervention groups was well equilibrated (Table 1). Median follow-up times were 2.6, 3.1, 3.5, and 4.1 years for antihypertensive drug initiation, escalation in one-drug users, escalation in two-drug users, and escalation in three-drug users, respectively.

Mediterranean diet effects on the use of antihypertensive therapy

As observed in Table 2, MedDiet interventions combined were associated with 16% less risk of initiating the use of antihypertensive drugs among nontreated participants [hazard ratio = 0.84 (0.74–0.97)], according to the model adjusted for age, sex, and recruitment site]. MedDiet interventions individually were linked to similar risk decreases [hazard ratio_{MedDiet-EVOO} = 0.83 (0.72–0.97); hazard ratio_{MedDiet-Nuts} = 0.85 (0.73 to <1.00)]. In particular, we observed a decrease in the risk of initiating calcium antagonist therapy [27% less risk was suggested when both MedDiet interventions were combined; hazard ratio: 0.73 (0.53–1.00), $P=0.051$, and a 34% decrement was observed for the MedDiet-EVOO intervention group; hazard ratio: 0.66 (0.46–0.96), $P=0.029$]. Decreases in the risk of initiation of mineralocorticoid receptor antagonists when both MedDiet interventions were combined [hazard ratio: 0.50 (0.23–1.08), $P=0.078$] and in the risk of initiation of use of beta-blockers [hazard ratio: 0.69 (0.46–1.05), $P=0.085$] and alpha-blockers [hazard ratio: 0.41 (0.16–1.07), $P=0.068$] after the MedDiet-EVOO intervention were also suggested (Supplemental Table 3, <http://links.lww.com/HJH/B544>).

The risk of escalating antihypertensive therapy in participants using two drugs at baseline also decreased in the MedDiet-EVOO intervention arm [hazard ratio = 0.77 (0.60–0.99)]. Particularly, both MedDiets combined were associated with a 26% decrement in the risk of adding a calcium antagonist to the therapy [hazard ratio: 0.74 (0.55–0.99), $P=0.044$]. This association was particularly hinted in the MedDiet-EVOO intervention group [hazard ratio: 0.71 (0.51–1.01), $P=0.054$]. A 38% decrease in the risk of adding a beta-blocker to the therapy after the MedDiet-EVOO was also suggested [hazard ratio: 0.62 (0.38–1.01), $P=0.055$] (Supplemental Table 4, <http://links.lww.com/HJH/B544>).

No significant differences in escalation risk were observed for participants treated with one or three drugs (Table 2), and for the risk of resistant hypertension (Supplemental Table 5, <http://links.lww.com/HJH/B544>). Kaplan–Meier curves are available in Supplemental Figure 1, <http://links.lww.com/HJH/B544>.

TABLE 1. Study population according to antihypertensive drug use at baseline

	Nontreated (n = 2188)	One-drug users (n = 2401)	Two-drug users (n = 1702)	Three-drug users (n = 641)
Age (years), mean ± SD	66.0 ± 6.06	67.2 ± 6.11	67.8 ± 6.27	67.6 ± 6.09
Female sex [n (%)]	1155 (52.8)	1411 (58.8)	1060 (62.3)	386 (60.2)
SBP (mmHg), mean ± SD	148 ± 19.6	153 ± 19.0	154 ± 20.3	157 ± 20.4
DBP (mmHg), mean ± SD	81.9 ± 10.3	84.2 ± 10.5	83.8 ± 10.8	83.9 ± 11.2
Diabetes [n (%)]	1209 (55.3)	1,054 (43.9)	782 (45.9)	319 (49.8)
Hypercholesterolemia [n (%)]	1507 (68.9)	1757 (73.2)	1255 (73.7)	469 (73.2)
Hypertriglyceridemia [n (%)]	530 (24.2)	724 (30.2)	537 (31.6)	217 (33.9)
Smoking habit				
Never smokers [n (%)]	1214 (55.5)	1514 (63.1)	1129 (66.3)	409 (63.8)
Actual smokers [n (%)]	390 (17.8)	314 (13.1)	202 (11.9)	59 (9.20)
Former smokers [n (%)]	584 (26.7)	573 (23.9)	371 (21.8)	173 (27.0)
Weight status				
Normal weight [n (%)]	222 (10.1)	182 (7.58)	88 (5.17)	26 (4.06)
Overweight [n (%)]	1124 (51.4)	1107 (46.1)	703 (41.3)	219 (34.2)
Obese [n (%)]	842 (38.5)	1112 (46.3)	911 (53.5)	396 (61.8)
PREDIMED Intervention groups				
MedDiet-EVOO [n (%)]	784 (35.8)	809 (33.7)	618 (36.3)	209 (32.6)
MedDiet-Nuts [n (%)]	742 (33.9)	787 (32.8)	524 (30.8)	215 (33.5)
Control diet [n (%)]	662 (30.3)	805 (33.5)	560 (32.9)	217 (33.9)
Leisure-time physical activity (METs·min/day), median (first to third quartile)	187 (75.1–336)	179 (70.0–321)	161 (54.0–297)	153 (50.0–294)

MedDiet-EVOO, Mediterranean diet intervention enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts, Mediterranean diet intervention enriched with nuts; METs·min/d, metabolic equivalents of task·minute/day.

Interaction between antihypertensive therapy at baseline and Mediterranean diet on the incidence of cardiovascular events

Antihypertensive drug use at baseline was more strongly linked to a greater risk of suffering a major adverse cardiovascular event in volunteers in the control group than in those allocated to the MedDiet interventions [hazard ratio_{control} = 1.51 (0.90–2.51); hazard ratio_{MedDiet} = 1.01 (0.73–1.41); P value for interaction = 0.003] (Fig. 2). Full description of this analysis are available in Supplemental Table 6, <http://links.lww.com/HJH/B544>.

DISCUSSION

Our results suggest that following a MedDiet decreased the necessity of antihypertensive drug use in nontreated

individuals. MedDiet decreased the necessity of escalating antihypertensive therapy in patients using two drugs at baseline and attenuated the association of antihypertensive drug use with the risk of incident cardiovascular events. These findings point out several MedDiet benefits in relation to the use of antihypertensive drugs in an older population at high cardiovascular risk.

There is evidence of a salutary effect of the MedDiet on blood pressure. In the PREDIMED Study, the MedDiet interventions were associated with lower blood pressure levels [6,7] and improved biomarkers of endothelial function, such as nitric oxide metabolites (in the MedDiet-EVOO group) and endothelin-1 in plasma (in the MedDiet-Nuts intervention arm) [21]. Our findings further support the antihypertensive effects of MedDiet, as it decreased the antihypertensive drug use in nontreated individuals,

TABLE 2. Changes in incidence of antihypertensive drug initiation and escalation in the PREención con Dieta MEDiterránea intervention groups

	Initiation of antihypertensive therapy			Escalation in one-drug users		
	Cases/total	Model 1	Model 2	Cases/Total	Model 1	Model 2
Control diet	312/662 (47.1%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	254/805 (31.6%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
MedDiets combined	656/1526 (43.0%)	0.84 [0.74–0.97] (P=0.014)	0.92 [0.80–1.05] (P=0.207)	515/1596 (32.3%)	0.98 [0.84–1.14] (P=0.772)	1.04 [0.89–1.22] (P=0.644)
MedDiet-EVOO	341/784 (43.5%)	0.83 [0.72–0.97] (P=0.023)	0.93 [0.79–1.08] (P=0.333)	276/809 (34.1%)	1.00 [0.84; 1.18] (P=0.993)	1.05 [0.88; 1.25] (P=0.597)
MedDiet-Nuts	315/742 (42.5%)	0.85 [0.73–1.00] (P=0.048)	0.91 [0.78–1.06] (P=0.213)	239/787 (30.4%)	0.95 [0.80–1.14] (P=0.609)	1.03 [0.85–1.23] (P=0.786)
	Escalation in two-drug users			Escalation in three-drug users		
	Cases/total	Model 1	Model 2	Cases/total	Model 1	Model 2
Control diet	128/560 (22.9%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	25/217 (11.5%)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
MedDiets combined	230/1142 (20.1%)	0.80 [0.65–1.00] (P=0.050)	0.81 [0.65–1.01] (P=0.061)	52/424 (12.3%)	0.91 [0.57–1.45] (P=0.685)	0.83 [0.51–1.34] (P=0.442)
MedDiet-EVOO	124/618 (20.1%)	0.76 [0.59–0.98] (P=0.033)	0.77 [0.60–0.99] (P=0.041)	27/209 (12.9%)	0.95 [0.56–1.63] (P=0.863)	0.91 [0.51–1.63] (P=0.75)
MedDiet-Nuts	106/524 (20.2%)	0.86 [0.66–1.11] (P=0.237)	0.86 [0.66–1.12] (P=0.255)	25/215 (11.6%)	0.87 [0.50–1.49] (P=0.605)	0.76 [0.44–1.32] (P=0.329)

We used Cox proportional hazards regression models. Model 1 was stratified by sex and recruitment site, and adjusted for age. Model 2 was further stratified by educational level and adjusted for: SBP, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, smoking, leisure-time physical activity, BMI, alcohol consumption, sodium intake (at baseline), and two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups. Robust standard errors to account for intra-cluster correlations were used. MedDiet-EVOO, Mediterranean diet enriched with extra-virgin olive oil; MedDiet-Nuts, Mediterranean diet enriched with nuts.

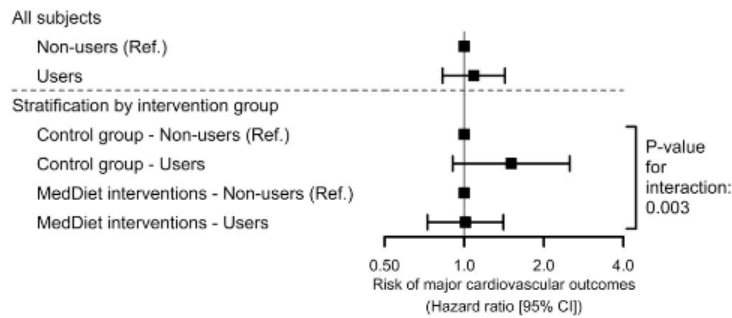


FIGURE 2 Associations of baseline use of antihypertensive drugs with the risk of suffering a major cardiovascular event stratified by intervention group. Cox proportional hazards regression models were stratified by sex, recruitment site, and educational level; and adjusted for: age, SBP, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, smoking, leisure-time physical activity, BMI, alcohol consumption, sodium intake (at baseline), two propensity scores that used 30 baseline variables to estimate the probability of assignment to each of the intervention groups, and another propensity score to minimize indication bias (which estimated the probability of being user of antihypertensive drugs at baseline). We used robust standard errors to account for intra-cluster correlations. MedDiet, Mediterranean diet.

delayed pharmacological escalation, and attenuated cardiovascular risk in treated individuals. The effects of MedDiet on blood pressure may be related to its key nutrients beyond the decrease in sodium intake described in the three PREDIMED intervention arms [7]. First, antioxidants (present in extra-virgin olive oil, fruits, vegetables, pulses, and nuts) neutralize oxidative stress and decrease its capacity to induce endothelial dysfunction [22], which in turn may be linked to an increased endothelial production of nitric oxide and vasodilation [23]. Less hyperglycemia [24] and low-grade inflammation [25] because of the MedDiet intervention could also contribute to an improved endothelial function and greater vasodilation. Additionally, as antioxidants scavenge superoxide anions that react with nitric oxide to generate peroxynitrite, they increase nitric oxide half-life and bioavailability [26]. Second, unsaturated fats in MedDiet may promote vasodilatory responses. Oleic acid (the major fatty acid in olive oil, the main source of fat in the MedDiet) is known to improve membrane structures and the activation of G-protein receptors involved in vasodilation [27]. In addition, omega-3 polyunsaturated fatty acids (present in fish, seafood, and some nuts like walnuts) promote the generation of vasodilatory eicosanoids, such as three-series prostaglandins and thromboxanes and five-series leukotrienes [28]. Finally, short-chain fatty acids (derived from the fermentation of dietary fiber by intestinal probiotic bacteria) and some phenolic compounds have been shown to promote the activation of AMP-activated protein kinase [29,30], an enzyme complex capable of promoting the activity of inducible nitric oxide synthases and the production of nitric oxide [31]. Short-chain fatty acids are also known to decrease renin production and downregulate blood pressure through their capacity to stimulate Olfr78 receptors in juxtaglomerular cells in the kidney [32].

Our study has some limitations. First, as major limitation, we could only collect information of use/nonuse of antihypertensive drugs and, therefore, we were unable to assess dose changes of individual drugs in treated individuals. Second, variables related to the use of antihypertensive drugs were not a predetermined endpoint in the

PREDIMED trial, and therefore, these analyses should be considered as exploratory. Third, as our volunteers were older individuals at high cardiovascular risk, we cannot generalize our results to other populations. Fourth, the MedDiet interventions were modest real-life changes of the dietary pattern and we used an active comparator as control group, as the recommended low-fat diet also was a health-promoting dietary pattern. Therefore, these aspects may have hindered our capacity to observe differences in some comparisons. Fifth, some covariates in our analyses (leisure-time physical activity) were based on self-reported data and this may imply some residual confounding. Finally, we could only adjust our analyses for baseline values of BMI values (and not for time-dependent changes in this parameter). This parameter is available for all participants and accurate as possible as the PREDIMED intervention did not reduce energy intake and did not promote physical activity [1,3] and was not associated with substantial changes in BMI in a secondary analysis of the study [33].

In conclusion, our findings suggest a reduction in the necessity of initiating antihypertensive drug use in the individuals allocated to a MedDiet intervention. Among treated individuals, the MedDiet-EVOO intervention arm decreased the risk of increasing the number of antihypertensive medications in those treated with two drugs. In both cases, lower risks of initiating calcium antagonist and beta-blocker therapies were suggested. Finally, following a MedDiet also attenuated the association between antihypertensive drug use and the risk of suffering a cardiovascular event. To the best of our knowledge, this is the first study to report the long-term effects of MedDiet on the use of antihypertensive drugs. Our results support the vascular protection attributed to this dietary pattern and suggest that MedDiet can be recommended to prevent or delay the onset and escalation of antihypertensive medication in older individuals at high cardiovascular risk.

ACKNOWLEDGEMENTS

A full list of names of all study collaborators is available in the Appendix, <http://links.lww.com/HJH/B544>. CIBER de

Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición is an initiative of Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, and financed by the European Regional Development Fund.

Previous presentations of the work: Neither the entire article nor any part of its content are being submitted to another journal or have been presented at any scientific congress.

Sources of funding: This work was supported by: the Official College of Pharmacists of Barcelona (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, COFB), Instituto de Salud Carlos III (grant numbers: CB06/03/0019, CB06/03/0028, CD17/00122), and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (grant numbers: 2017 SGR 222, 2017 BP 00021). CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición is an initiative of Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, and financed by the European Regional Development Fund. The sponsors of this study are public/nonprofit organizations that support science in general and had no role in gathering, analyzing, or interpreting the data.

Conflicts of interest

E.R. reports personal fees, grants, and nonfinancial support from the California Walnut Commission and Alexion; personal fees and nonfinancial support from Danone; and nonfinancial support from the International Nut Council. L.S.-M. reports being a board member of the Mediterranean Diet Foundation and the Beer and Health Foundation. X.P. reports being a board member, lecture fees, and grants from Ferrer International; being a board member and grants from the Residual Risk Reduction Initiative Foundation; personal fees from Abbott Laboratories; lecture fees and grants from Merck and Roche; lecture fees from Danone, Esteve, Menarini, Mylan, LACER, and Rubio Laboratories; and grants from Sanofi, Kowa, Unilever, Boehringer Ingelheim, and Karo Bio. R.E. reports being a board member of the Research Foundation on Wine and Nutrition, the Beer and Health Foundation, and the European Foundation for Alcohol Research; personal fees from KAO Corporation; lecture fees from Instituto Cervantes, Fundación Dieta Mediterránea, Cerveceros de España, Lilly Laboratories, AstraZeneca, and Sanofi; and grants from Novartis, Amgen, Bicercentury, and Grand Fontaine. The rest of the authors have nothing to disclose.

REFERENCES

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378:e34.
- Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res* 2019; 124:779–798.
- Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. PREDIMED Study Investigators. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012; 41:377–385.
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58:50–60.
- Borghesi C, Tsioufakis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens* 2020; 38:799–812.
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013; 11:207.

- Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids. *Hypertension* 2014; 64:69–76.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1299–1313.
- Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The effect of the Mediterranean diet on hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Educ Behav* 2016; 48:42.e1–53.e1.
- Schuster NA, Hoogendijk EO, Kok AAL, Twisk JWR, Heymans MW. Ignoring competing events in the analysis of survival data may lead to biased results: a nonmathematical illustration of competing risk analysis. *J Clin Epidemiol* 2020; 122:42–48.
- Carcel C, Neal B, Oparil S, Rogers K, Narkiewicz K, Wang JG, et al. Clinical characteristics, antihypertensive medication use and blood pressure control among patients with treatment-resistant hypertension: The Survey of Patients with treatment Resistant hyperTension study. *J Hypertens* 2019; 37:2216–2224.
- Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010; 103:1808–1816.
- Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Men. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1197–1209.
- Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1431–1437.
- Weiliang Qiu A, Chavarro J, Weiliang Qiu M, Qiu W, Chavarro J, Lazarus R, et al. Package 'powerSurvEpi': power and sample size calculation for survival analysis of epidemiological studies 2018; Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/powerSurvEpi/powerSurvEpi.pdf>. [Accessed 30 November 2020].
- Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimäki M, Batty GD. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep* 2016; 6:24780.
- Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí JV, Fitó M, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care* 2019; 42:1390–1397.
- Therneau TM. Package 'survival': survival analysis. 2018. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf>. [Accessed 30 November 2020].
- Csizmadi I, Collet JP, Boivin JF. *Bias and confounding in pharmacoepidemiology*. Pharmacoepidemiology. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007; 791–809.
- R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014. Available at: <https://www.r-project.org/>. [Accessed 30 November 2020].
- Storniole CE, Casillas R, Bulló M, Castañer O, Ros E, Sáez GT, et al. A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur J Nutr* 2017; 56:89–97.
- Laight DW, Carrier MJ, Anggård EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res* 2000; 47:457–464.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
- Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Can Med Assoc J* 2014; 186:E649–E657.
- Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Corella D, Castañer O, Lamuela-Raventós R-M, et al. Long-term immunomodulatory effects of a Mediterranean diet in adults at high risk of cardiovascular disease in the PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016; 146:1684–1693.
- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol Physiol* 1996; 271:C1424–C1437.

27. Terés S, Barceló-Coblijn G, Benet M, Álvarez R, Bressani R, Halver JE, Escribá PV. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:13811–13816.
28. Heller AR, Theilen HJ, Koch T. Fish or chips? *Neurophysiol Sci* 2003; 18:50–54.
29. Clark A, Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol* 2017; 8:319.
30. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab* 2019; 29:592–610.
31. Salt IP, Hardie DG. AMP-activated protein kinase. *Circ Res* 2017; 120:1825–1841.
32. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:4410–4415.
33. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, et al., PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:e6–e17.

Artículo 3

Título: “Mediterranean Diet and Physical Activity Decrease the Initiation of Cardiovascular Drug Use in High Cardiovascular Risk Individuals: A Cohort Study”

Autores: Margarita Ribó-Coll, Sara Castro-Barquero, Camille Lassale, Emilio Sacanella, Emilio Ros, Estefanía Toledo, José V. Sorlí, Andrés Díaz-López, José Lapetra, Carlos Muños-Bravo, Fernando Arós, Miquel Fiol, Lluís Serra-Majem, Xavier Pinto, Olga Castañer, César I. Fernández-Lázaro, Olga Portolés, Nancy Babio, Ramón Estruch and Álvaro Hernáez. “*Mediterranean Diet and Physical Activity Decrease the Initiation of Cardiovascular Drug Use in High Cardiovascular Risk Individuals: A Cohort Study*, se ha publicado en la revista *Antioxidants* (IF: 7.675, Q1 de la categoría “Food Science & Technology”).

Revista: *Antioxidants* (Basel, Switzerland), (2021); 10(3): 397.

IF: 5.014

Article

Mediterranean Diet and Physical Activity Decrease the Initiation of Cardiovascular Drug Use in High Cardiovascular Risk Individuals: A Cohort Study

Margarita Ribó-Coll ^{1,2}, Sara Castro-Barquero ^{1,3,4}, Camille Lassale ^{4,5}, Emilio Sacanella ^{1,3,4,6}, Emilio Ros ^{1,4,7}, Estefanía Toledo ^{4,8,9}, José V. Sorlí ^{4,10}, Andrés Díaz-López ^{4,11,12}, José Lapetra ^{4,13}, Carlos Muñoz-Bravo ¹⁴, Fernando Arós ^{4,15}, Miquel Fiol ^{4,16}, Lluís Serra-Majem ^{4,17,18}, Xavier Pinto ^{4,19}, Olga Castañer ^{4,5}, César I. Fernández-Lázaro ^{4,9}, Olga Portolés ^{4,10}, Nancy Babio ^{4,12,20}, Ramón Estruch ^{1,3,4,6} and Álvaro Hernáez ^{1,4,21,22,*}



Citation: Ribó-Coll, M.; Castro-Barquero, S.; Lassale, C.; Sacanella, E.; Ros, E.; Toledo, E.; Sorlí, J.V.; Díaz-López, A.; Lapetra, J.; Muñoz-Bravo, C.; et al. Mediterranean Diet and Physical Activity Decrease the Initiation of Cardiovascular Drug Use in High Cardiovascular Risk Individuals: A Cohort Study. *Antioxidants* **2021**, *10*, 397. <https://doi.org/10.3390/antiox10030397>

Academic Editors: Gianluca Rizzo and Mauro Lombardo

Received: 28 January 2021
Accepted: 2 March 2021
Published: 5 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; mribocoll@gmail.com (M.R.-C.); sacastro@clinic.cat (S.C.-B.); esacane@clinic.cat (E.S.); eros@clinic.cat (E.R.); restruch@clinic.cat (R.E.)
- ² PhD Program in Food Science and Nutrition, Faculty of Pharmacy and Food Science, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Spain
- ³ Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- ⁴ Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; classale@imim.es (C.L.); etoledo@unav.es (E.T.); jose.sorli@uv.es (J.V.S.); andres.diaz@urv.cat (A.D.-L.); joselapetra543@gmail.com (J.L.); aborau@secardiologia.es (F.A.); miguel.fiol@ssib.es (M.F.); lserra@dcc.ulpgc.es (L.S.-M.); xpinto@bellvitgehospital.cat (X.P.); ocastaner@imim.es (O.C.); cflazaro@unav.es (C.I.F.-L.); olga.portoles@uv.es (O.P.); nancy.babio@urv.cat (N.B.)
- ⁵ Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain
- ⁶ Internal Medicine Service, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- ⁷ Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain
- ⁸ Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain
- ⁹ Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), 31008 Pamplona, Spain
- ¹⁰ Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ¹¹ Unitat de Nutrició i Salut Pública, Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain
- ¹² Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43204 Reus, Spain
- ¹³ Department of Family Medicine-Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, 41013 Sevilla, Spain
- ¹⁴ Department of Public Health and Psychiatry, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, Spain; carlosmb@uma.es
- ¹⁵ Department of Cardiology, Hospital Universitario de Álava, 01009 Vitoria, Spain
- ¹⁶ Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Hospital Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, Spain
- ¹⁷ Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 35016 Las Palmas, Spain
- ¹⁸ Centro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Servicio Canario de Salud, 35016 Las Palmas, Spain
- ¹⁹ Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- ²⁰ Unitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain
- ²¹ Blanquerna School of Health Sciences, Universitat Ramon Llull, 08025 Barcelona, Spain
- ²² Centre for Fertility and Health, Norwegian Institute of Public Health, 0473 Oslo, Norway
- * Correspondence: alvaro.hernaez@fhi.no; Tel.: +34-679384179

Abstract: Our aim was to assess whether long-term adherence to a Mediterranean diet (MedDiet) and leisure-time physical activity (LTPA) were associated with a lower initiation of cardiovascular drug use. We studied the association between cumulative average of MedDiet adherence and LTPA and the risk of cardiovascular drug initiation in older adults at high cardiovascular risk (PREención con Dieta MEDiterránea trial participants) non-medicated at baseline: glucose-lowering drugs ($n = 4437$), antihypertensives ($n = 2145$), statins ($n = 3977$), fibrates ($n = 6391$), antiplatelets ($n = 5760$), vitamin K antagonists ($n = 6877$), antianginal drugs ($n = 6837$), and cardiac glycosides ($n = 6954$). One-point increases in MedDiet adherence were linearly associated with a decreased initiation of glucose-lowering (HR: 0.76 [0.71–0.80]), antihypertensive (HR: 0.79 [0.75–0.82]), statin

(HR: 0.82 [0.78–0.85]), fibrate (HR: 0.78 [0.68–0.89]), antiplatelet (HR: 0.79 [0.75–0.83]), vitamin K antagonist (HR: 0.83 [0.74; 0.93]), antianginal (HR: 0.84 [0.74–0.96]), and cardiac glycoside therapy (HR: 0.69 [0.56–0.84]). LTPA was non-linearly related to a delayed initiation of glucose-lowering, antihypertensive, statin, fibrate, antiplatelet, antianginal, and cardiac glycoside therapy (minimum risk: 180–360 metabolic equivalents of task-min/day). Both combined were synergistically associated with a decreased onset of glucose-lowering drugs (p -interaction = 0.04), antihypertensive drugs (p -interaction < 0.001), vitamin K antagonists (p -interaction = 0.04), and cardiac glycosides (p -interaction = 0.01). Summarizing, sustained adherence to a MedDiet and LTPA were associated with lower risk of initiating cardiovascular-related medications.

Keywords: mediterranean diet; physical activity; glucose-lowering drugs; antihypertensive drugs; statins; fibrates; antiplatelet drugs; vitamin K epoxide reductase inhibitors; antianginal drugs; cardiac glycosides

1. Introduction

Better adherence to a Mediterranean Diet (MedDiet) and regular practice of leisure-time physical activity (LTPA) are both able to prevent major cardiovascular clinical outcomes [1,2]. Beneficial effects of MedDiet and LTPA may be mediated by improvements in risk factors related to blood pressure, glucose and lipid metabolism, oxidative stress, and low-grade inflammation [3,4]. However, there is limited information on the effect of lifestyle factors on the need of or delay in cardiovascular drug use. Regarding dietary modifications, only two studies are available and focused on antidiabetic therapy. A MedDiet intervention was associated with a decreased risk of initiating glucose-lowering therapy in non-treated type 2 diabetes patients in the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) study [5], and another intervention with a low-carbohydrate MedDiet-like dietary pattern was related to a reduced need of these medications in middle-aged adults [6]. In relation to physical activity, beyond the association between LTPA and a greater discontinuation of antidiabetic treatment [7] or a reduced risk of warfarin bleeding complications [8], only one cohort study in a Scandinavian general population has reported that higher LTPA levels are linked to a decreased risk of initiating antihypertensive medication [9].

High adherence to a MedDiet together with high LTPA levels has been associated with a decreased risk of cardiovascular events [10] and all-cause mortality [11]. Short-term, small-scale intervention studies recommending a combination of a MedDiet-like dietary pattern and LTPA have been related to decreases in body weight, blood pressure, fasting glucose, insulin resistance, total cholesterol, and triglyceride levels [12]. In addition, interim analyses of the first year of a large-scale intervention with a combination of hypocaloric MedDiet with LTPA and behavioral support in the PREDIMED-Plus study have confirmed these benefits and reported a decrease in the levels of leptin and low-grade inflammation biomarkers [13]. However, the combined effect of MedDiet and LTPA on the necessity of cardiovascular drugs, and a potential synergistic protection, is still unknown. Therefore, the aim of this study was to assess the prospective association of high adherence to a MedDiet and LTPA levels, alone and combined, with the risk of initiating cardiovascular drug use in Spanish older adults at high cardiovascular risk.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

This work is a prospective analysis using information about participants of the PREDIMED trial as a cohort study. The PREDIMED trial was a randomized controlled trial conducted in Spain between 2003 and 2009 to assess the effects of a nutritional intervention fostering the adherence to a MedDiet on the primary prevention of cardiovascular outcomes in an older population at high cardiovascular risk. Eligible volunteers were

men (aged 55–80 years) and women (aged 60–80 years) without cardiovascular disease at enrolment but with type 2 diabetes or at least three of the following cardiovascular risk factors: hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or using antihypertensive drugs), high concentrations of low-density lipoprotein cholesterol (≥ 160 mg/dL), low levels of high-density lipoprotein cholesterol (<40 mg/dL in men, <50 mg/dL in women), body mass index > 25 kg/m², smoking, and family history of premature coronary disease (<55 years old in first degree male relatives, <65 years old in first degree female relatives). The study protocol complied with the Declaration of Helsinki, was approved by Institutional Review Boards of all recruiting sites, was registered under the International Standard Randomized Controlled Trial Number ISRCTN35739639 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>, accessed on 28 January 2021), has been previously described in detail elsewhere [1,14], and is available in the PREDIMED study website (<http://www.predimed.es>, accessed on 28 January 2021). All participants provided written informed consent before joining the trial.

For these analyses, we used the PREDIMED data as an observational prospective cohort, adjusting all analyses for intervention groups. Of the 7447 randomized participants, we excluded 87 with no available baseline data on MedDiet adherence, alcohol intake, or energy consumption, and 297 without information on cardiovascular drug use at follow-up visits, yielding an analytical sample of 7063 individuals. Of note, analyses of initiation of cardiovascular-related drugs were performed in non-users at study entry, so we also excluded users of each specific drug at baseline. Furthermore, we excluded volunteers with no information on baseline levels of fasting glucose ($n = 313$), systolic blood pressure ($n = 9$), total cholesterol ($n = 221$), and triglycerides ($n = 344$) in the analyses related to the initiation of glucose-lowering drugs, antihypertensive medication, statins, and fibrates, respectively. The study flowchart is available in Figure 1.

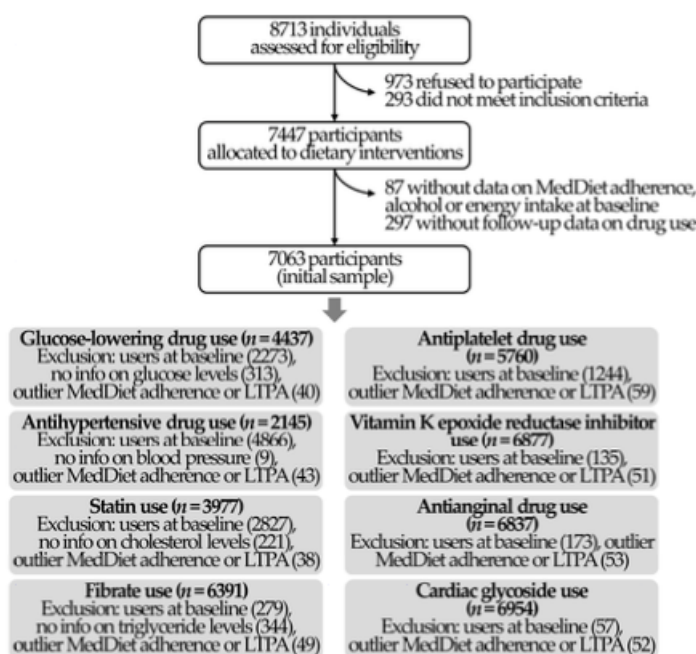


Figure 1. Study flowchart. LTPA: leisure-time physical activity; MedDiet: Mediterranean diet.

2.2. Outcomes

At baseline and yearly follow-up visits, we collected data on the use (yes/no) of the main cardiovascular-related drugs. Glucose-lowering drugs included biguanides, thiazolidinediones, sulfonylureas, meglitinides, glucagon-like peptide analogues/agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, α -glycosidase inhibitors, and insulin. Antihypertensive therapies included renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, calcium antagonists, thiazide/thiazide-like/loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists, beta-blockers, alpha-blockers, and other minor antihypertensive families. Lipid-lowering drug use was defined as any use of statins or fibrates. Antiplatelet drugs included acetylsalicylic acid as antiplatelet, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, diltiazol, ticlopidine, and triflusal. When assessing the use of other anticoagulants, we registered any use of vitamin K epoxide reductase inhibitors (warfarin and acenocumarol) (the use of other anticoagulants, such as direct oral anticoagulant drugs, was marginal in the follow-up period of our study). Antianginal drugs included nitrates (nitroglycerin, isosorbide mononitrate, molsidomine) and other angina pectoris drugs (trimetazidine, ivabradine, ranolazine). Finally, we registered any use of cardiac glycosides.

Using these data, we defined incidence of the initiation of any of these therapies among baseline non-users. "Initiation" was defined as the occurrence of the initiation of medication use that lasted until the last visit of the volunteer [5]. Regarding doubtful cases, we only considered as valid outcomes any initiation of medication that persisted for at least three subsequent follow-up visits and was not based on more than one visit in which the use of the drug was not reported.

2.3. Exposure Variables

We estimated MedDiet adherence at each visit using the MedDiet adherence score. It was a short screener questioning whether the volunteer followed 14 essential dietary traits related to a MedDiet, validated in Spanish adults. The consumption of the following scored positively: (1) olive oil as main fat for cooking/seasoning; (2) ≥ 4 tablespoons/day of olive oil; (3) ≥ 2 servings/day of vegetables; (4) ≥ 3 servings/day of fruit; (5) ≥ 3 servings of mixed nuts (30 g) per week; (6) ≥ 3 servings of legumes (150 g, boiled) per week; (7) ≥ 3 servings/week of fish or seafood; (8) wine in moderation (100 mL/day on average, within meals); (9) < 1 serving/day of red and processed meat; (10) poultry and rabbit over red and processed meat; (11) < 1 serving/day of butter, margarine, or cream; (12) < 1 carbonated or sugar-sweetened beverage/day; (13) < 2 servings/week of non-homemade pastries or sweets; and (14) a "sofrito"-based dish at least twice per week [15].

LTPA was estimated by the self-administered Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire, previously validated in Spanish men and women [16,17]. The questionnaire reported the number of days and min/day that participants performed 67 different activities in the previous year. LTPA was quantified in metabolic equivalents of task-minute per day (METs-min/d) by multiplying the metabolic equivalents of task linked to an activity with its mean duration in min/day.

2.4. Covariates

Trained personnel collected baseline data on: age; sex; educational level; prevalence of diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hypertension; systolic blood pressure; body mass index; and smoking habit [1,14]. Glucose, total cholesterol, and triglyceride levels were assessed in local laboratories in overnight fasting plasma samples collected at baseline and stored at -80 °C until analysis. From a validated 137-item food frequency questionnaire, we estimated the consumption of alcohol (in g/day) and energy (in kcal/day) [14].

2.5. Power Analyses

The number of total individuals and cases that occurred during follow-up allowed to detect as significant ($\alpha = 0.05$), with a power $\geq 80\%$, hazard ratios (HR) for the comparisons

between low MedDiet adherence + low LTPA levels and high MedDiet adherence + high LTPA levels ranging from 0.38 (cardiac glycoside) to 0.80 (statin) (Table S1). This calculation was performed using the “powerSurvEpi” package in R Software [18].

2.6. Statistical Analyses

Baseline characteristics were expressed as means and standard deviations (normally distributed continuous variables), medians and interquartile ranges (non-normally distributed continuous variables), and proportions (categorical variables).

We used Cox proportional hazards regression models with restricted cubic splines to evaluate graphically the non-linear associations of the cumulative mean of MedDiet adherence and of LTPA levels with the risk of starting to use cardiovascular-related medications [19]. We calculated the cumulative mean of MedDiet adherence or LTPA as the average of all adherence score/LTPA values until the occurrence of the outcome (incident cases) or the last study visit with available data (non-cases). Any participant with outlier values in cumulative means of MedDiet adherence score (<5 points) or LTPA levels (>1000 METs-min/day) was excluded. We set the reference cut-point at the minimum value for each exposure variable (5 points of MedDiet adherence score, 0 METs-min/day of LTPA). We defined follow-up time as the time between the date of enrolment and: (1) the midpoint between the last visit in which the volunteer did not use the medication and the first visit in which the volunteer reported its use; or (2) 1 December 2010, whichever came first. Models were stratified by sex, recruitment site, and educational level (primary/secondary/higher/unavailable), and adjusted for baseline: age (continuous), diabetes (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), hypertriglyceridemia (yes/no), hypertension (yes/no), smoking habit (current/former/never), body mass index (continuous), alcohol consumption (continuous), energy intake (continuous), and PREDIMED intervention group. MedDiet adherence analyses were further adjusted for LTPA (continuous), and LTPA analyses for MedDiet adherence score (continuous). We substituted the following covariates in the models: diabetes for fasting glucose (continuous) in glucose-lowering therapy initiation analyses, hypertension for systolic blood pressure in antihypertensive therapy initiation analyses, hypercholesterolemia for total cholesterol (continuous) in statin initiation analyses, and hypertriglyceridemia for triglycerides (continuous) in fibrate initiation analyses. We used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations in all survival analyses [1].

To study the combined effect of diet and physical activity, we first classified volunteers according to their cumulative means of MedDiet adherence and LTPA values (“low”—below the media—or “high”—above the median—values). We then classified the participants in four categories: low values in both exposures (reference), low MedDiet adherence and high LTPA, high MedDiet adherence and low LTPA, and high MedDiet adherence and LTPA. We tested whether high MedDiet adherence and high LTPA levels were synergistically associated with lower risk of drug initiation by applying a likelihood ratio test between the Cox models with and without the interaction product-term “cumulative MedDiet adherence x cumulative LTPA.”

We performed the analyses using the “survival” package in R Software (version 3.5.2) [20,21].

3. Results

3.1. Study Population

Study volunteers were elderly adults (67 years old on average, 58% women) with high prevalence of cardiovascular risk factors at baseline (83% hypertension, 72% hypercholesterolemia, 49% diabetes, 47% obesity, 14% current smokers) (Table 1). The number of persons at risk of new drug use and median follow-up times were as follows for each drug-specific analysis: glucose-lowering drugs ($n = 4437$, 4.0 years), antihypertensive drugs ($n = 2145$, 2.6 years), statins ($n = 3977$, 3.7 years), fibrates ($n = 6391$, 4.8 years), antiplatelet drugs ($n = 5760$, 4.0 years), vitamin K epoxide reductase inhibitors ($n = 6877$, 4.5 years),

antianginal drugs ($n = 6837$, 4.6 years), and cardiac glycosides ($n = 6954$, 4.8 years). Among the individuals susceptible to initiate medication, the use of antidiabetics was initiated in 16.9% of the participants, antihypertensive drugs in 46.2%, statins in 30.0%, fibrates in 2.16%, antiplatelet drugs in 19.1%, vitamin K epoxide reductase inhibitors in 3.00%, antianginal drugs in 2.47%, and cardiac glycosides in 0.82%.

Table 1. Study population ¹.

Main Analytical Sample ($n = 7063$)	
Age (years), mean \pm SD	67.0 \pm 6.2
Female sex, n (%)	4080 (57.8)
Diabetes, n (%)	3442 (48.7)
Hypercholesterolemia, n (%)	5087 (72.0)
Hypertriglyceridemia, n (%)	2045 (29.0)
Hypertension, n (%)	5834 (82.6)
Smoking habit:	
Never smokers, n (%)	4345 (61.5)
Current smokers, n (%)	985 (13.9)
Former smokers, n (%)	1733 (24.5)
Weight status (according to body mass index):	
18.5–24.9 kg/m ² , n (%)	523 (7.40)
25.0–29.9 kg/m ² , n (%)	3207 (45.4)
≥ 30 kg/m ² , n (%)	3333 (47.2)
PREDIMED Study intervention groups:	
MedDiet enriched with extra-virgin olive oil, n (%)	2465 (34.9)
MedDiet enriched with mixed nuts, n (%)	2308 (32.7)
Control group, n (%)	2290 (32.4)
MedDiet adherence score, mean \pm SD	8.69 \pm 1.90
Leisure-time physical activity (metabolic equivalents of task-min/day), median (1st–3rd quartile)	175 (66.1–319)
Alcohol intake (g/day), median (1st–3rd quartile)	1.49 (0.00–10.4)
Energy intake (kcal/day), mean \pm SD	2274 \pm 604
Carbohydrates (g/day), median (1st–3rd quartile)	227 (182–279)
Protein (g/day), median (1st–3rd quartile)	90.2 (77.0–106)
Total fat (g/day), median (1st–3rd quartile)	96.4 (77.5–116)
Saturated fat (g/day), median (1st–3rd quartile)	24.1 (19.1–30.1)
Monounsaturated fat (g/day), median (1st–3rd quartile)	48.5 (36.4–58.9)
Polyunsaturated fat (g/day), median (1st–3rd quartile)	14.4 (11.0–19.3)
Omega-3 polyunsaturated fat (g/day), median (1st–3rd quartile)	2.04 (1.56–2.68)
Fiber (g/day), median (1st–3rd quartile)	24.0 (19.4–29.9)
Dietary cholesterol (mg/day), median (1st–3rd quartile)	357 (284–429)
Sodium (mg/day), median (1st–3rd quartile)	2263 (1767–2877)
Potassium (mg/day), median (1st–3rd quartile)	4195 (3586–4940)
Calcium (mg/day), median (1st–3rd quartile)	993 (779–1274)
Dietary vitamin D (μ g/day), median (1st–3rd quartile)	4.77 (3.33–8.61)
Vitamin C (mg/day), median (1st–3rd quartile)	184 (139–245)
Vitamin E (mg/day), median (1st–3rd quartile)	9.31 (7.57–11.7)

¹ MedDiet: Mediterranean diet; PREDIMED: PREvención con Dieta MEDiterránea.

3.2. MedDiet Adherence and Risk of Cardiovascular Drug Initiation

One-point increases in cumulative MedDiet adherence were linearly associated with the following decreases in the risk of drug initiation: 24% for glucose-lowering therapy (HR: 0.76 [95% CI: 0.71; 0.80]), 21% for antihypertensive medication, (HR: 0.79 [0.75; 0.82]), 18% for statins (HR: 0.82 [0.78; 0.85]), 22% for fibrates (HR: 0.78 [0.68; 0.89]), 21% for antiplatelet drugs (HR: 0.79 [0.75; 0.83]), 17% for vitamin K epoxide reductase inhibitors (HR: 0.83 [0.74; 0.93]), 16% for antianginal drugs (HR: 0.84 [0.74; 0.96]), and 31% for cardiac glycosides (HR: 0.69 [0.56; 0.84]) (Figure 2).

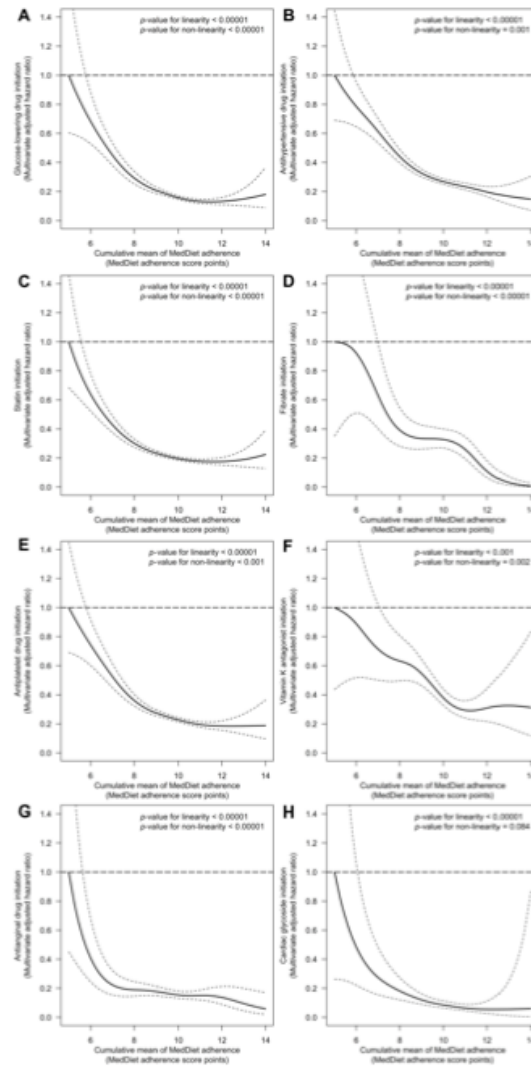


Figure 2. Association between long-term adherence to a MedDiet and the risk of initiating glucose-lowering (A), antihypertensive (B), statin (C), fibrate (D), antiplatelet (E), vitamin K epoxide reductase inhibitors (F), antianginal (G), and cardiac glycoside (H) therapies. Cox proportional hazards regression models with cubic splines were stratified by sex, recruitment site, and educational level, and adjusted for: age, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, body mass index, alcohol consumption, energy intake, leisure-time physical activity, and PREDIMED intervention group. We substituted diabetes for fasting glucose in the analysis on glucose-lowering therapy initiation, hypertension for systolic blood pressure in the analysis on antihypertensive therapy initiation, hypercholesterolemia for total cholesterol in the analysis on statin initiation, and hypertriglyceridemia for triglycerides in the analysis on fibrate initiation. We used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations.

3.3. LTPA Levels and Risk of Cardiovascular Drug Initiation

LTPA levels were only linearly linked to lower initiation risk of vitamin K epoxide reductase inhibitors (100 METs-min/day increments were related to 10% less risk, HR: 0.90 [0.81; 1.00]). We observed non-linear associations of LTPA with the risk of initiation of the rest of cardiovascular drugs (Figure 3). The lowest risk values were observed between 180 and 360 METs-min/day (relative to 0 METs-min/day) for the following drug families: glucose-lowering drugs (lowest risk at 198 METs-min/day, HR: 0.44 [0.40; 0.48]), antihypertensive drugs (at 364 METs-min/day, HR: 0.47 [0.42; 0.52]), statins (at 204 METs-min/day, HR: 0.51 [0.48; 0.55]), fibrates (at 188 METs-min/day, HR: 0.63 [0.52; 0.77]), antiplatelet drugs (at 176 METs-min/day, HR: 0.52 [0.49; 0.56]), antianginal drugs (at 202 METs-min/day, HR: 0.53 [0.45; 0.63]), and cardiac glycosides (at 220 METs-min/day (HR: 0.25 [0.18; 0.34]).

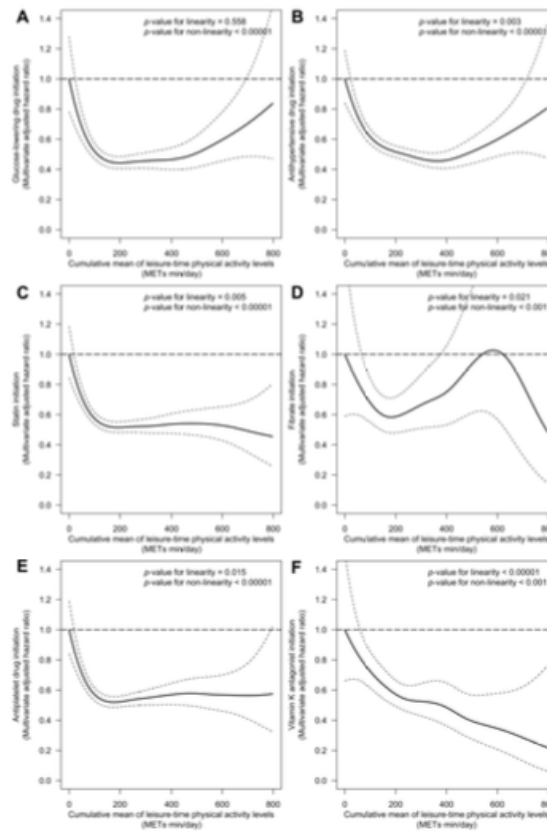


Figure 3. Cont.

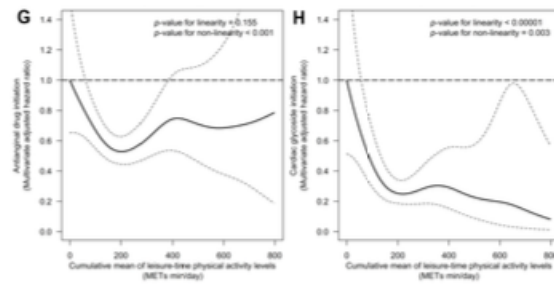


Figure 3. Association between long-term levels of physical activity and the risk of initiating glucose-lowering (A), antihypertensive (B), statin (C), fibrate (D), antiplatelet (E), vitamin K epoxide reductase inhibitors (F), antianginal (G), and cardiac glycoside (H) therapies. Cox proportional hazards regression models with cubic splines were stratified by sex, recruitment site, and educational level, and adjusted for: age, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, smoking habit, body mass index, alcohol consumption, energy intake, adherence to a MedDiet, and PREDIMED intervention group. We substituted diabetes for fasting glucose in the analysis on glucose-lowering therapy initiation, hypertension for systolic blood pressure in the analysis on antihypertensive therapy initiation, hypercholesterolemia for total cholesterol in the analysis on statin initiation, and hypertriglyceridemia for triglycerides in the analysis on fibrate initiation. We used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations.

3.4. Adherence to a MedDiet Combined with LTPA Levels and Risk of Cardiovascular Drug Initiation

High MedDiet adherence and LTPA levels had a synergistic impact on the risk of initiating the following therapies: glucose-lowering drugs (*p*-interaction = 0.04), antihypertensive drugs (*p*-interaction < 0.001), vitamin K epoxide reductase inhibitors (*p*-interaction = 0.04), and cardiac glycosides (*p*-interaction = 0.01) (Figure 4).

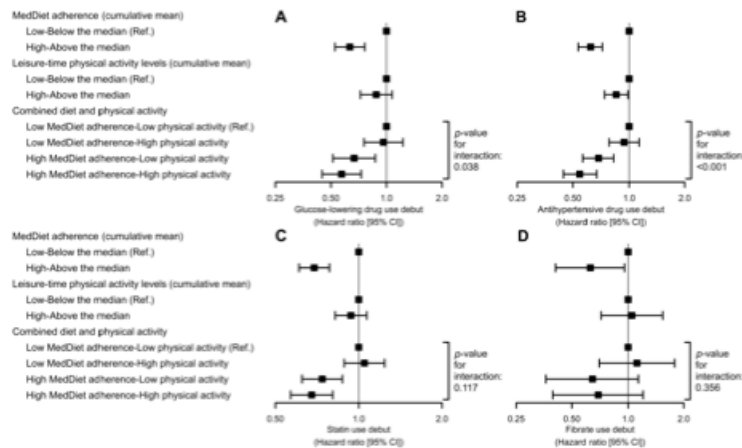


Figure 4. Cont.

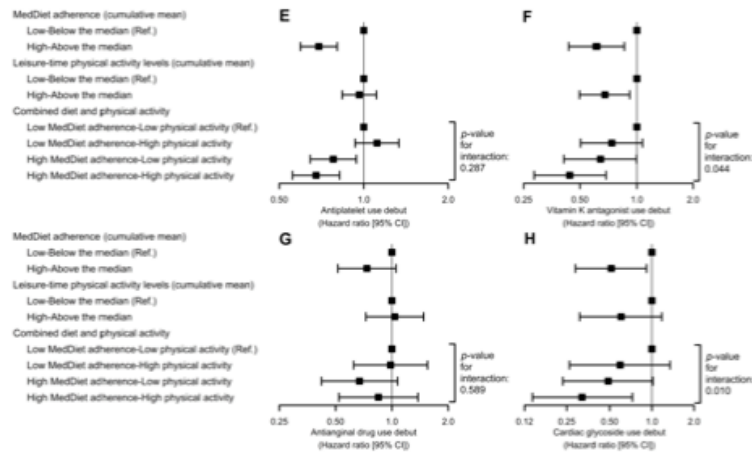


Figure 4. Combination of MedDiet adherence and leisure-time physical activity and the risk of initiating glucose-lowering (A), antihypertensive (B), statin (C), fibrate (D), antiplatelet (E), vitamin K epoxide reductase inhibitors (F), antianginal (G), and cardiac glycoside (H) therapies. Cox proportional hazards regression models were stratified by sex, recruitment site, and educational level, and adjusted for: age, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, smoking habit, body mass index, alcohol consumption, energy intake, and PREDIMED intervention group. We substituted diabetes for fasting glucose in the analyses on glucose-lowering therapy initiation, hypertension for systolic blood pressure in the analyses on antihypertensive therapy initiation, hypercholesterolemia for total cholesterol in the analyses on statin initiation, and hypertriglyceridemia for triglycerides in the analyses on fibrate initiation. We used robust variance estimators to account for intra-cluster correlations.

4. Discussion

In older individuals at high cardiovascular risk, we observed that adherence to a MedDiet and LTPA of at least approximately 200 METs-min/day were associated with a decreased necessity of cardiovascular-related medications. In addition, the combination of MedDiet and LTPA was synergistically associated with a delayed initiation of glucose-lowering, antihypertensive, vitamin K epoxide reductase inhibitor, and cardiac glycoside therapies.

Several cardiometabolic benefits of a traditional MedDiet have been described in observational and clinical studies [3]. Our findings extend this protective association to cardiovascular-related medications and suggest a delayed initiation of glucose-lowering, antihypertensive, statin, fibrate, antiplatelet, vitamin K epoxide reductase inhibitor, antianginal, and cardiac glycoside therapies in individuals with high adherence to a MedDiet. Our results agree with previously reported associations of MedDiet with a decreased risk of initiating glucose-lowering therapy in type 2 diabetes patients [5] and vitamin K epoxide reductase inhibitors in high cardiovascular risk individuals [22], reduced blood pressure values [23], lower total cholesterol and triglyceride concentrations [3], improved antithrombotic mechanisms [24], and a decreased heart failure risk in cohort studies [25]. MedDiet is known for its richness in antioxidant bioactive compounds, which is thought to be responsible for the decrease in oxidative stress and low-grade inflammation [26,27]. Its high content in monounsaturated and polyunsaturated fatty acids may also be involved in the anti-inflammatory and lipid-lowering effect [28], and its great content in fiber may also be involved in the improvement of several mechanisms involving gut microbiota [28].

We also observed a non-linear association between LTPA and a decreased necessity of cardiovascular drugs. With the exception of vitamin K epoxide reductase inhibitors, we observed the lowest risk of starting to use glucose-lowering, statin, fibrate, antiplatelet, antianginal, and cardiac glycoside medications around 200 METs-min/day of LTPA (the maximum decreases in antihypertensive initiation risk were also associated with values

up to 200 METs-min/day). This is equivalent to 45 min of walking at brisk pace or 30 min of jogging [29]. Meta-analyses of human studies have reported that similar values are usually the optimum point in the dose-dependent association between LTPA and the risk of developing a cardiovascular event [2], type 2 diabetes [2], or heart failure [30].

The combination of high LTPA levels and MedDiet adherence was synergistically associated with a delayed initiation of glucose-lowering, antihypertensive, vitamin K epoxide reductase inhibitor, and cardiac glycoside therapy. These findings agree with previous evidence, since the combination of both lifestyle modifications decreases fasting glucose, insulin resistance, blood pressure [12,13], and low-grade inflammation [13] (which could explain the improvement in thrombosis-related responses, related to vitamin K antagonist use). The combination of a healthy hypocaloric diet with exercise has also been additively associated with improvements in heart failure symptoms such as intolerance to physical efforts [31]. However, to the best of our knowledge, this is the first study to report a synergistic association between a healthy, normocaloric diet plus LTPA and improvements in clinical outcomes related to glucose metabolism, blood pressure, thrombosis responses, and heart failure. This synergy could be due to the fact that MedDiet and LTPA enhance these factors through complementary molecular mechanisms. On the one hand, MedDiet has been shown to be able to improve glucose metabolism [32], blood pressure [33], atherothrombosis biomarkers [34], and heart failure indicators [35]. These effects may be partially explained by the capacity of some of MedDiet bioactive components such as dietary antioxidants to improve oxidative stress and low-grade inflammation [26,27]. Decreases in oxidative stress and low-grade inflammation have been linked to improvements in the molecular sensitivity of insulin in its target cells [36], increased endothelial integrity [37], decreased activation of pro-thrombotic signals [38,39], and better heart dynamics in previous studies [40]. On the other hand, LTPA is known to activate AMP-activated protein kinase through its capacity to produce transient increases in the ratio AMP:ATP [41], which in turn may enhance the previous risk factors by alternative mechanisms. Particularly, it is an enzymatic complex capable of promoting the expression of several metabolic and regulatory proteins such as enzymes involved in glucose metabolism, endothelial nitric oxide synthase, antioxidant enzymes, and downregulators of low-grade inflammation [42,43].

Our study has limitations. First, we conducted our analyses using data of the PREDIMED trial, a dietary intervention study that did not include any LTPA advice. Therefore, we analyzed them as a cohort study, and tried to minimize this limitation by adjusting for the intervention group and by taking as exposure the cumulative averages of MedDiet adherence and LTPA levels. Second, our variables can be considered a proxy for the debut of cardiovascular conditions (a lower initiation of cardiovascular drug use could be due to the fact that there is less need for medication to control the underlying cardiovascular risk factors), but we cannot rule out other less obvious reasons for not using medication (unwillingness/resistance to use pharmacological therapy, etc.). Third, we could only collect categorical information on drug use/non-use and, consequently, we could not study dose changes. Fourth, initiation of cardiovascular-related therapy was not a predetermined endpoint in the PREDIMED study; therefore, our findings should be considered as exploratory and confirmed in further research. Fifth, our conclusions only apply to older individuals at high cardiovascular risk and cannot be generalized to other populations. Finally, some covariates such as alcohol and energy intake are self-reported, which may be prone to misclassification.

5. Conclusions

In an older population at high cardiovascular risk, adherence to a MedDiet was associated with lower necessity of cardiovascular-related medications (glucose-lowering, antihypertensive, statin, fibrate, antiplatelet, vitamin K epoxide reductase inhibitor, antianginal, and cardiac glycoside therapies). LTPA levels were also non-linearly related to lower drug initiation, with minimum risks observed around 200 METs-min/day. Finally,

the combination of high MedDiet adherence and LTPA levels was synergistically associated with a decreased necessity of glucose-lowering, antihypertensive, vitamin K antagonist, and cardiac glycoside therapies. Our results highlight the potential synergistic association between a healthy diet and LTPA with an improvement in cardiovascular health in individuals at high cardiovascular risk.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/397/s1>, Table S1: Power analyses for study determinations, Appendix SI: Full list of PREDIMED study collaborators, Appendix SII: Information and informed consent sheets.

Author Contributions: Conceptualization, Á.H.; methodology, Á.H.; formal analysis, M.R.-C., S.C.-B., C.L., and Á.H.; resources, E.R., E.T., J.V.S., A.D.-L., J.L., C.M.-B., F.A., M.F., L.S.-M., X.P., O.C., C.I.F.-L., O.P., N.B., R.E., and Á.H.; investigation, M.R.-C., S.C.-B., C.L., and Á.H.; data curation, E.S., E.R., E.T., J.V.S., A.D.-L., J.L., C.M.-B., F.A., M.F., L.S.-M., X.P., O.C., C.I.F.-L., O.P., N.B., R.E., and Á.H.; writing—original draft preparation, M.R.-C., S.C.-B., C.L., E.S., and Á.H.; writing—review and editing, E.R., E.T., J.V.S., A.D.-L., J.L., C.M.-B., F.A., M.F., L.S.-M., X.P., O.C., C.I.F.-L., O.P., N.B., and R.E.; visualization, Á.H.; supervision, Á.H.; project administration, Á.H.; funding acquisition, Á.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants of the Official College of Pharmacists of Barcelona (Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona, COFB), Instituto de Salud Carlos III [OBN17PI02, CB06/03/0019, CB06/03/0028, CD17/00122 to A.H.], Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca [2017 BP 00021 to C.L., 2017 SGR 222], the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities [FPU17/00785 to S.C.-B.], and the European Regional Development Fund (ERDF). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: The protocol of the PREDIMED Study complied with the Declaration of Helsinki, was approved by Institutional Review Boards of all recruiting sites (CEIC-IMAS, reference: 2005/20174/I, date: 20 July 2005), was registered under the International Standard Randomized Controlled Trial Number ISRCTN35739639 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>, accessed on 28 January 2021), and is available in the PREDIMED study website (<http://www.predimed.es>, accessed on 28 January 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The dataset analyzed during the current study is not publicly available due to national data regulations and for ethical reasons, including that we do not have the explicit written consent of the study participants to make their deidentified data available at the end of the study. However, data described in the manuscript will be made available upon request by sending a letter to the PREDIMED Steering Committee (predimed-steering-committee@googlegroups.com). The request will be passed to all the members of the Committee for deliberation.

Acknowledgments: A full list of names of all study collaborators is available in the Appendix SI. Centro de Investigación Biomédica En Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, and financed by the European Regional Development Fund.

Conflicts of Interest: E.R. reports personal fees, grants, and nonfinancial support from the California Walnut Commission and Alexion; personal fees and nonfinancial support from Danone; and nonfinancial support from the International Nut Council. F.A. reports receiving personal fees from Menarini and AstraZeneca. L.S.-M. reports being a board member of the Mediterranean Diet Foundation and the Beer and Health Foundation. X.P. reports being a board member of and obtaining lecture fees and grants from Ferrer International; being a board member of and obtaining grants from the Residual Risk Reduction Initiative Foundation; personal fees from Abbott Laboratories; lecture fees and grants from Merck and Roche; lecture fees from Danone, Esteve, Menarini, Mylan, LACER, and Rubio Laboratories; and grants from Sanofi, Kowa, Unilever, Boehringer Ingelheim, and Karo Bio. R.E. reports being a board member of the Research Foundation on Wine and Nutrition, the Beer and Health Foundation, and the European Foundation for Alcohol Research; and receiving personal fees from KAO Corporation; lecture fees from Instituto Cervantes, Fundación Dieta Mediterránea,

Cerveceros de España, Lilly Laboratories, AstraZeneca, and Sanofi; and grants from Novartis, Amgen, Biontury, and Grand Fontaine. The rest of the authors have nothing to disclose.

References

1. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, e34. [CrossRef]
2. Wahid, A.; Manek, N.; Nichols, M.; Kelly, P.; Foster, C.; Webster, P.; Kaur, A.; Friedemann Smith, C.; Wilkins, E.; Rayner, M.; et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* **2016**, *5*, e002495. [CrossRef]
3. Dinu, M.; Pagliai, G.; Casini, A.; Sofi, F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2018**, *72*, 30–43. [CrossRef]
4. Patten, N.; Cornelissen, V.A.; Eshghi, S.R.T.; Vanhees, L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: A meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* **2013**, *43*, 121–133. [CrossRef] [PubMed]
5. Basterra-Gortari, F.J.; Ruiz-Canela, M.; Martínez-González, M.A.; Babio, N.; Sorlí, J.V.; Fito, M.; Ros, E.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care* **2019**, *42*, 1390–1397. [CrossRef] [PubMed]
6. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Petrizzo, M.; Bellastella, G.; Giugliano, D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1824–1830. [CrossRef] [PubMed]
7. MacDonald, C.S.; Johansen, M.Y.; Nielsen, S.M.; Christensen, R.; Hansen, K.B.; Langberg, H.; Vaag, A.A.; Karstoft, K.; Lieberman, D.E.; Pedersen, B.K.; et al. Dose-response effects of exercise on glucose-lowering medications for type 2 diabetes: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Mayo Clin. Proc.* **2020**, *95*, 488–503. [CrossRef]
8. Shendre, A.; Beasley, T.M.; Brown, T.M.; Hill, C.E.; Arnett, D.K.; Limdi, N.A. Influence of regular physical activity on warfarin dose and risk of hemorrhagic complications. *Pharmacotherapy* **2014**, *34*, 545–554. [CrossRef] [PubMed]
9. Barengo, N.C.; Hu, G.; Katarinen, M.; Lakka, T.A.; Pekkarinen, H.; Nissinen, A.; Tuomilehto, J. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25–64-year-old populations in Eastern and South-Western Finland. *J. Hypertens.* **2005**, *23*, 293–299. [CrossRef]
10. Alvarez-Alvarez, I.; de Rojas, J.P.; Fernandez-Montero, A.; Zazpe, I.; Ruiz-Canela, M.; Hidalgo-Santamaría, M.; Bes-Rastrollo, M.; Martínez-González, M. Strong inverse associations of Mediterranean diet, physical activity and their combination with cardiovascular disease: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2018**, *25*, 1186–1197. [CrossRef]
11. Cárdenas-Fuentes, G.; Subirana, I.; Martínez-González, M.A.; Salas-Salvadó, J.; Corella, D.; Estruch, R.; Fito, M.; Muñoz-Bravo, C.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Multiple approaches to associations of physical activity and adherence to the Mediterranean diet with all-cause mortality in older adults: The PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea study. *Eur. J. Nutr.* **2019**, *58*, 1569–1578. [CrossRef] [PubMed]
12. Malakou, E.; Linardakis, M.; Armstrong, M.; Zannidi, D.; Foster, C.; Johnson, L.; Papadaki, A. The combined effect of promoting the Mediterranean diet and physical activity on metabolic risk factors in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients* **2018**, *10*, 1577. [CrossRef] [PubMed]
13. Salas-Salvadó, J.; Díaz-López, A.; Ruiz-Canela, M.; Basora, J.; Fito, M.; Corella, D.; Serra-Majem, L.; Wärnberg, J.; Romaguera, D.; Estruch, R.; et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-plus trial. *Diabetes Care* **2018**, *42*, dc180836. [CrossRef]
14. Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ros, E.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Wärnberg, J.; Aros, F.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Lamuela-Raventós, R.M.; et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int. J. Epidemiol.* **2012**, *41*, 377–385. [CrossRef]
15. Schröder, H.; Fito, M.; Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Lamuela-Raventós, R.; Ros, E.; Salaverría, I.; Fiol, M.; et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J. Nutr.* **2011**, *141*, 1140–1145. [CrossRef] [PubMed]
16. Elosua, R.; Marrugat, J.; Molina, L.; Pons, S.; Pujol, E. Validation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire in Spanish men. *Am. J. Epidemiol.* **1994**, *139*, 1197–1209. [CrossRef] [PubMed]
17. Elosua, R.; Garcia, M.; Aguilar, A.; Molina, L.; Covas, M.I.; Marrugat, J. Validation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire in Spanish women. Investigators of the MARATDON group. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2000**, *32*, 1431–1437. [CrossRef] [PubMed]
18. Weiliang Qiu, A.; Chavarro, J.; Weiliang Qiu, M.; Qiu, W.; Chavarro, J.; Lazarus, R.; Rosner, B.; Ma, J. Package “powerSurvEpi”: Power and Sample Size Calculation for Survival Analysis of Epidemiological Studies. 2018. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/powerSurvEpi/powerSurvEpi.pdf> (accessed on 28 January 2021).
19. Schmidt, C.O.; Itermann, T.; Schulz, A.; Grabe, H.J.; Baumeister, S.E. Linear, nonlinear or categorical: How to treat complex associations? Splines and nonparametric approaches. *Int. J. Public Health* **2013**, *58*, 161–165. [CrossRef]

20. Therneau, T.M. Package "Survival": Survival Analysis. 2018. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf> (accessed on 28 January 2021).
21. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2014.
22. Castro-Barquero, S.; Ribó-Coll, M.; Lassale, C.; Tresserra-Rimbau, A.; Castañer, O.; Pintó, X.; Martínez-González, M.Á.; Sorlí, J.V.; Salas-Salvadó, J.; Lapetra, J.; et al. Mediterranean diet decreases the initiation of use of vitamin k epoxide reductase inhibitors and their associated cardiovascular risk: A randomized controlled trial. *Nutrients* **2020**, *12*, 3895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nissensohn, M.; Román-Viñas, B.; Sánchez-Villegas, A.; Piscopo, S.; Serra-Majem, L. The effect of the Mediterranean diet on hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J. Nutr. Educ. Behav.* **2016**, *48*, 42–53.e1. [[CrossRef](#)]
24. Capurso, C.; Massaro, M.; Scoditti, E.; Vendemiale, G.; Capurso, A. Vascular effects of the Mediterranean diet part I: Anti-hypertensive and anti-thrombotic effects. *Vascul. Pharmacol.* **2014**, *63*, 118–126. [[CrossRef](#)]
25. Sanches Machado d'Almeida, K.; Ronchi Spillere, S.; Zuchinali, P.; Corrêa Souza, G. Mediterranean diet and other dietary patterns in primary prevention of heart failure and changes in cardiac function markers: A systematic review. *Nutrients* **2018**, *10*, 58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Mitjavila, M.T.; Fandos, M.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Borrego, S.; Estruch, R.; Lamuela-Raventós, R.; Corella, D.; Martínez-Gonzalez, M.A.; Sánchez, J.M.; et al. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin. Nutr.* **2013**, *32*, 172–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Casas, R.; Sacanella, E.; Urpi-Sardà, M.; Chiva-Blanch, G.; Ros, E.; Martínez-González, M.-A.; Covas, M.-I.; Salas-Salvadó, J.; Fiol, M.; Arós, F.; et al. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e100084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Tosti, V.; Bertozzi, B.; Fontana, L. Health benefits of the Mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2018**, *73*, 318–326. [[CrossRef](#)]
29. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Herrmann, S.D.; Meckes, N.; Bassett, D.R.; Tudor-Locke, C.; Greer, J.L.; Vezina, J.; Whitt-Glover, M.C.; Leon, A.S. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2011**, *43*, 1575–1581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Pandey, A.; Garg, S.; Khunger, M.; Darden, D.; Ayers, C.; Kumbhani, D.J.; Mayo, H.G.; De Lemos, J.A.; Berry, J.D. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: A meta-analysis. *Circulation* **2015**, *132*, 1786–1794. [[CrossRef](#)]
31. Kitzman, D.W.; Brubaker, P.; Morgan, T.; Haykowsky, M.; Hundley, G.; Kraus, W.E.; Eggebeen, J.; Nicklas, B.J. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* **2016**, *315*, 36. [[CrossRef](#)]
32. Salas-Salvadó, J.; Bulló, M.; Babio, N.; Martínez-González, M.Á.; Ibarrola-Jurado, N.; Basora, J.; Estruch, R.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: Results of the PREDIMED-reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* **2011**, *34*, 14–19. [[CrossRef](#)]
33. Toledo, E.; Hu, F.B.; Estruch, R.; Buil-Cosiales, P.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: Results from a randomized controlled trial. *BMC Med.* **2013**, *11*, 207. [[CrossRef](#)]
34. Hernández, Á.; Castañer, O.; Tresserra-Rimbau, A.; Pintó, X.; Fitó, M.; Casas, R.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Lapetra, J.; et al. Mediterranean diet and atherothrombosis biomarkers: A randomized controlled trial. *Mol. Nutr. Food Res.* **2020**, *64*, 2000350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Fitó, M.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-Gonzalez, M.A.; Arós, F.; Vila, J.; Corella, D.; Díaz, O.; Sáez, G.; de la Torre, R.; et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: A randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur. J. Heart Fail.* **2014**, *16*, 543–550. [[CrossRef](#)]
36. Hurrle, S.; Hsu, W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed. J.* **2017**, *40*, 257–262. [[CrossRef](#)]
37. Schulz, E.; Gori, T.; Münzel, T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens. Res.* **2011**, *34*, 665–673. [[CrossRef](#)]
38. Freedman, J.E. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2008**, *28*, s11–s16. [[CrossRef](#)]
39. Madamanchi, N.R.; Hakim, Z.S.; Runge, M.S. Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: The disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J. Thromb. Haemost.* **2005**, *3*, 254–267. [[CrossRef](#)]
40. Eleuteri, E.; Magno, F.; Gnemmi, I.; Carbone, M.; Colombo, M.; La Rocca, G.; Anzalone, R.; Genta, F.T.; Zummo, G.; Di Stefano, A.; et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure. *Front. Biosci.* **2009**, *14*, 2230–2237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Viollet, B.; Andreelli, F. AMP-activated protein kinase and metabolic control. In *Diabetes—Perspectives in Drug Therapy*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2011; pp. 303–330.
42. Salt, I.P.; Hardie, D.G. AMP-Activated protein kinase. *Circ. Res.* **2017**, *120*, 1825–1841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Herzig, S.; Shaw, R.J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2018**, *19*, 121–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. DISCUSIÓN

Si la DietMed es realmente útil en la prevención de la ECV y sus principales FR, sería lógico que aquellos sujetos con mayor adherencia a la DietMed utilizaran menos fármacos como tratamiento de los principales FRC. En los tres estudios que configuran esta tesis doctoral se confirma que un mejor seguimiento de la DietMed tradicional, especialmente si ésta se suplementa con AOVE, se asocia a una reducción de nuevos usuarios de fármacos utilizados en la prevención y tratamiento de la ECV.

En nuestro **primer estudio** los resultados mostraron que seguir una DietMed enriquecida con AOVE reduce el riesgo de iniciar tratamiento con inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K en personas mayores con alto RCV. También se sugiere una disminución de 4 años en el riesgo de comenzar a utilizar antiagregantes plaquetarios distintos del ácido acetilsalicílico. Asimismo, DietMed atenuó la asociación entre el uso de inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K y un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor.

Los inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K son una de las estrategias farmacológicas básicas contra la fibrilación auricular, el tromboembolismo venoso y las respuestas trombóticas después de las intervenciones quirúrgicas (389). Se ha demostrado que seguir una DietMed puede disminuir la incidencia de diversos eventos cardiovasculares ateroscleróticos en estudios observacionales e intervencionistas (189,390). Nuestros hallazgos sugieren que sus efectos podrían extenderse a otros resultados relacionados con la trombosis, ya que DietMed-AOVE disminuyó el riesgo de iniciar el uso del inhibidor de la epóxido reductasa de vitamina K. Este efecto es independiente de la asociación entre la intervención DietMed-AOVE y un menor riesgo de desarrollar FA en individuos con alto RCV (288) (una de las principales

indicaciones de esta terapia farmacológica), sugiriendo una aproximación en el tratamiento de incidencia de trombosis y enfermedades relacionadas. Nuestros hallazgos también indican que seguir una DietMed atenúa la asociación del uso de inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K con un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular importante, informando un efecto protector para las personas tratadas y no tratadas. El papel de la vitamina K en los mecanismos cardiovasculares y la ingesta de vitamina K en una población frágil que sigue un DietMed se ha discutido previamente (391) pero, hasta donde sabemos ningún estudio hasta la fecha ha evaluado el efecto protector de este patrón dietético en medicamentos relacionados con la vitamina K.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios que no contienen ácido acetilsalicílico han demostrado ser una estrategia farmacológica protectora eficaz para la prevención primaria de enfermedades ateroscleróticas no mortales (392). Nuestros hallazgos sugieren una disminución en el inicio a medio plazo de esta terapia en el grupo de intervención DietMed -AOVE. También hemos observado que el uso inicial de estos medicamentos en nuestra población se asoció con un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica incidente, lo que sugiere que estas terapias se han recetado a participantes con mayor probabilidad de sufrir un resultado cardiovascular. El hecho de que la DietMed esté relacionada con una menor incidencia de enfermedad aterosclerótica en el estudio PREDIMED (189,296), así como en otros ensayos de intervención y estudios observacionales (390), puede explicar una disminución posterior en el uso de estos medicamentos.

Para explicar los beneficios de DietMed sobre el uso de fármacos antitrombóticos, se debe considerar que las respuestas de trombosis están fuertemente moduladas por la inflamación y el estrés oxidativo (393). Se sabe que DietMed mejora estos factores de riesgo (295,369,394) ,lo que probablemente explica también sus efectos beneficiosos sobre la trombosis. Tres componentes dietéticos del patrón DietMed pueden actuar

sinérgicamente para moderar las respuestas trombóticas. En primer lugar, los antioxidantes (en aceite de oliva virgen extra, frutas, verduras, legumbres y frutos secos) neutralizan las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y disminuyen su capacidad para promover la activación plaquetaria y estimular la cascada de la coagulación (395). Los antioxidantes también pueden aumentar la vida media y la biodisponibilidad del óxido nítrico (capaz de inhibir la activación plaquetaria excesiva) al disminuir su transformación en peroxinitrito (estos compuestos neutralizan los aniones superóxido, que reaccionan con el óxido nítrico generando peroxinitrito) (396). En segundo lugar, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (en el pescado, los mariscos y las nueces) se transforman en eicosanoides antitrombóticos como las prostaglandinas y tromboxanos de la serie 3 y los leucotrienos de la serie 5 (397). Finalmente, los ácidos grasos de cadena corta (como los ácidos butírico, propiónico y acético; generados por la fermentación de la fibra dietética por bacterias probióticas en el intestino) y algunos compuestos fenólicos podrían contribuir a esta protección. En particular, estas moléculas estimulan la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (398), un regulador metabólico capaz de inducir la producción de óxido nítrico (a través de la activación de las sintasas de óxido nítrico) y la síntesis de enzimas antioxidantes y antiinflamatorias (379).

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, el inicio de la medicación antitrombótica no fue un criterio de valoración predeterminado en el estudio PREDIMED, por lo que estos análisis deben considerarse exploratorios. En segundo lugar, el uso de terapias antitrombóticas más modernas (p. ej., anticoagulantes orales directos como dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán) fue extremadamente escaso durante el seguimiento de nuestro estudio (2003-2010) y no pudimos investigar los cambios en el riesgo de iniciar el uso de estos medicamentos. En tercer lugar, la muestra del estudio (individuos mayores con alto riesgo cardiovascular) limita la generalización de los resultados a otras poblaciones. En cuarto lugar, algunas

covariables en nuestros análisis, como la actividad física en el tiempo libre, fueron autoinformadas y esto puede implicar cierta confusión residual. En quinto lugar, en cuanto al tratamiento antitrombótico, solo pudimos recopilar información categórica sobre el uso/no uso de drogas y, en consecuencia, no pudimos evaluar los cambios de dosis en los individuos tratados. Sexto, solo pudimos informar efectos moderados sobre los resultados de interés, considerando que nuestra intervención se basó en modificaciones dietéticas modestas de la vida real y que la dieta de control ya era un patrón dietético saludable y bajo en grasas. Finalmente, el valor de p para la interacción entre el uso de inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K al inicio y el grupo de intervención sobre el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular adverso mayor fue solo marginalmente significativo ($p = 0,052$). Sin embargo, decidimos interpretar la interacción ya que la asociación entre el consumo de drogas y la incidencia cardiovascular era muy fuerte en los participantes asignados al grupo control pero no significativa (y de muy menor magnitud) en los asignados a DietMed, y varias publicaciones previas han permitido la consideración de valores de p -interacción marginalmente significativos ($p < 0,1$) debido a la naturaleza extremadamente exigente de este tipo de análisis (399,400).

Los resultados de nuestro **segundo estudio** sugieren que seguir una DietMed podría disminuir la necesidad del uso de medicamentos antihipertensivos en individuos no tratados. DietMed disminuyó la necesidad de aumentar la terapia antihipertensiva en pacientes que usaban dos medicamentos al inicio y atenuó la asociación del uso de medicamentos antihipertensivos con el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes. Así, estos hallazgos señalan varios beneficios de DietMed en relación con el uso de medicamentos antihipertensivos en una población mayor con alto riesgo cardiovascular.

Existe evidencia de un efecto saludable de DietMed sobre la presión arterial. En el estudio PREDIMED, las intervenciones de DietMed se asociaron con niveles más

bajos de presión arterial (293,323) y biomarcadores mejorados de la función endotelial, como los metabolitos de óxido nítrico (en el grupo DietMed-AOVE) y la endotelina-1 en plasma (en el grupo DietMed con frutos secos) (326). Nuestros hallazgos respaldan aún más los efectos antihipertensivos de DietMed, ya que ésta disminuyó el uso de medicamentos antihipertensivos en individuos no tratados, retrasó el incremento farmacológico de los mismos y atenuó el riesgo cardiovascular en individuos tratados. Los efectos de DietMed sobre la presión arterial pueden estar relacionados con sus nutrientes clave más allá de la disminución de la ingesta de sodio descrita en los tres brazos de intervención de PREDIMED (293). Igual que en el primer artículo, los antioxidantes (presentes en el aceite de oliva virgen extra, las frutas, las verduras, las legumbres y los frutos secos) neutralizan el estrés oxidativo y disminuyen su capacidad para inducir disfunción endotelial (401), lo que a su vez puede estar relacionado con una mayor producción endotelial de óxido nítrico y vasodilatación (402) menos hiperglucemia (403) e inflamación de bajo grado (368) debido a la intervención de DietMed también podría contribuir a una función endotelial mejorada y una mayor vasodilatación. Además, como los antioxidantes eliminan los aniones superóxido que reaccionan con el óxido nítrico para generar peroxinitrito, aumentan la vida media y la biodisponibilidad del óxido nítrico (396). En segundo lugar, las grasas no saturadas en DietMed pueden promover respuestas vasodilatadoras. Se sabe que el ácido oleico (el principal ácido graso del aceite de oliva, la principal fuente de grasa en la DietMed) mejora las estructuras de la membrana y la activación de los receptores de proteína G implicados en la vasodilatación (404). Además, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (presentes en pescados, mariscos y algunos frutos secos como las nueces) promueven la generación de eicosanoides vasodilatadores, como prostaglandinas y tromboxanos de tres series y leucotrienos de cinco series (397). Finalmente, se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena corta (derivados de la fermentación de fibra dietética por bacterias probióticas intestinales) y algunos compuestos fenólicos promueven la

activación de la proteína quinasa activada por AMP (398,405), un complejo enzimático capaz de promover la actividad de las sintasas de óxido nítrico inducibles y la producción de óxido nítrico (379). También se sabe que los ácidos grasos de cadena corta disminuyen la producción de renina y regulan a la baja la presión arterial a través de su capacidad para estimular los receptores Olfr78 en las células yuxtglomerulares del riñón (406).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, como principal limitación, solo pudimos recopilar información sobre el uso/no uso de medicamentos antihipertensivos y, por lo tanto, no pudimos evaluar los cambios de dosis de los medicamentos individuales en los individuos tratados. En segundo lugar, las variables relacionadas con el uso de medicamentos antihipertensivos no fueron un criterio de valoración predeterminado en el PREDIMED y, por lo tanto, estos análisis deben considerarse exploratorios. En tercer lugar, dado que nuestros voluntarios eran personas mayores con alto riesgo cardiovascular, no podemos generalizar nuestros resultados a otras poblaciones. Cuarto, las intervenciones de DietMed fueron cambios modestos en la vida real del patrón dietético y usamos un comparador activo como grupo de control, ya que la dieta baja en grasas recomendada también era un patrón dietético que promueve la salud. Por lo tanto, estos aspectos pueden haber dificultado nuestra capacidad para observar diferencias en algunas comparaciones. Quinto, algunas covariables en nuestros análisis (LTPA) se basaron en datos autoinformados y esto puede implicar cierta confusión residual.

Finalmente, solo pudimos ajustar nuestros análisis para los valores de referencia de los valores de IMC (y no para los cambios dependientes del tiempo en este parámetro). Este parámetro está disponible para todos los participantes y es lo más preciso posible ya que la intervención PREDIMED no redujo la ingesta de energía y no promovió la actividad física (189,407) y no se asoció con cambios sustanciales en el IMC en un análisis secundario del estudio (408).

Finalmente, en nuestro **tercer artículo** reportamos que, en personas mayores con alto RCV, la adherencia a una DietMed y LTPA de al menos aproximadamente 200 MET-min/día se asocian con una menor necesidad de medicamentos relacionados con el sistema cardiovascular. Además, la combinación de DietMed y actividad física durante el tiempo libre parece asociarse sinérgicamente con un retraso en el inicio de las terapias con hipoglucemiantes, antihipertensivos, inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K y glucósidos cardíacos.

Se han descrito varios beneficios cardiometabólicos de una DietMed tradicional en estudios observacionales y clínicos (189). Nuestros hallazgos extienden esta asociación protectora a los medicamentos relacionados con el sistema cardiovascular y sugieren un retraso en el inicio de las terapias con hipoglucemiantes, antihipertensivos, estatinas, fibratos, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K, antianginosos y glucósidos cardíacos en individuos con una alta adherencia a una DietMed. Nuestros resultados concuerdan con las asociaciones previamente informadas de DietMed con un menor riesgo de iniciar una terapia hipoglucemiante en pacientes con diabetes tipo 2 (350) e inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K en individuos con alto riesgo cardiovascular (409), valores reducidos de presión arterial (325), concentraciones más bajas de colesterol total y triglicéridos (334), mejores mecanismos antitrombóticos (410) y un menor riesgo de insuficiencia cardíaca en estudios de cohortes (411). DietMed es conocida por su riqueza en compuestos bioactivos antioxidantes, que se cree que son responsables de la disminución del estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado (369,394). Su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados también puede estar involucrado en el efecto antiinflamatorio e hipolipemiante [28], y su gran contenido en fibra también puede estar involucrado en la mejora de varios mecanismos que involucran a la microbiota intestinal (371).

También observamos una asociación no lineal entre actividad física durante el tiempo libre y una menor necesidad de fármacos cardiovasculares. Con la excepción de los inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K, observamos el riesgo más bajo de comenzar a usar medicamentos hipoglucemiantes, estatinas, fibratos, antiplaquetarios, antianginosos y glucósidos cardíacos alrededor de 200 METs-min/día de actividad física durante el tiempo libre (las disminuciones máximas en antihipertensivos el riesgo de iniciación también se asoció con valores de hasta 200 METs-min/día). Esto equivale a 45 min de caminata a paso ligero o 30 min de trote (412). Los metanálisis de estudios en humanos han informado que valores similares suelen ser el punto óptimo en la asociación dependiente de la dosis entre actividad física durante el tiempo libre y el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular (301), diabetes tipo 2 (301) o insuficiencia cardíaca (301).

La combinación de niveles altos de actividad física durante el tiempo libre y la adherencia a DietMed se asoció sinérgicamente con un retraso en el inicio de la terapia con hipoglucemiantes, antihipertensivos, inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K y glucósidos cardíacos. Estos hallazgos concuerdan con la evidencia previa, ya que la combinación de ambas modificaciones en el estilo de vida disminuye la glucosa en ayunas, la resistencia a la insulina, la presión arterial (357,413) y la inflamación de bajo grado (357) (lo que podría explicar la mejora en las respuestas relacionadas con la trombosis, al uso de antagonistas de la vitamina K). La combinación de una dieta hipocalórica saludable con ejercicio también se ha asociado de manera adicional con mejoras en los síntomas de insuficiencia cardíaca, como la intolerancia al esfuerzo físico (388) Sin embargo, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que informa una asociación sinérgica entre una dieta normocalórica saludable más LTPA y mejoras en los resultados clínicos relacionados con el metabolismo de la glucosa, la PA, las respuestas de trombosis y la IC. Esta sinergia podría deberse al hecho de que DietMed y LTPA potencian estos factores a través de

mecanismos moleculares complementarios. Por un lado, se ha demostrado que DietMed es capaz de mejorar el metabolismo de la glucosa (2), la presión arterial (323), los biomarcadores de aterotrombosis (414) y los indicadores de insuficiencia cardíaca (336). Estos efectos pueden explicarse en parte por la capacidad de algunos de los componentes bioactivos de DietMed, como los antioxidantes dietéticos, para mejorar el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado (369,394). Las disminuciones en el estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado se han relacionado con mejoras en la sensibilidad molecular de la insulina en sus células diana (373), mayor integridad endotelial (374), menor activación de señales protrombóticas (375) y mejor dinámica del corazón en estudios previos (377). Por otro lado, se sabe que la LTPA activa la proteína quinasa activada por AMP a través de su capacidad para producir aumentos transitorios en la relación AMP:ATP (378), lo que a su vez puede aumentar los factores de riesgo anteriores mediante mecanismos alternativos. En particular, es un complejo enzimático capaz de promover la expresión de varias proteínas metabólicas y reguladoras, como las enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa, la óxido nítrico sintasa endotelial, las enzimas antioxidantes y los reguladores a la baja de la inflamación de bajo grado (379,380).

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, realizamos nuestros análisis utilizando datos del ensayo PREDIMED, un estudio de intervención dietética que no incluyó ningún consejo sobre actividad física en tiempo libre. Por lo tanto, los analizamos como un estudio de cohortes e intentamos minimizar esta limitación ajustando por el grupo de intervención y tomando como exposición los promedios acumulados de adherencia a DietMed y los niveles de actividad física en tiempo libre. En segundo lugar, nuestras variables pueden considerarse un proxy del debut de enfermedades cardiovasculares (un menor inicio en el uso de fármacos cardiovasculares podría deberse a que hay menos necesidad de medicación para controlar los factores de riesgo cardiovasculares subyacentes), pero no podemos descartar otras razones

menos obvias para no usar medicación (falta de voluntad/resistencia a usar terapia farmacológica, etc.). En tercer lugar, solo pudimos recopilar información categórica sobre el uso/no uso de drogas y, en consecuencia, no pudimos estudiar los cambios de dosis. En cuarto lugar, el inicio de la terapia cardiovascular no fue un criterio de valoración predeterminado en el estudio PREDIMED; por lo tanto, nuestros hallazgos deben considerarse exploratorios y confirmados en futuras investigaciones. En quinto lugar, nuestras conclusiones solo se aplican a personas mayores con alto riesgo cardiovascular y no pueden generalizarse a otras poblaciones. Finalmente, algunas covariables, como el consumo de alcohol y energía, son autoinformadas, lo que puede ser propenso a una clasificación errónea.

En conclusión, con los resultados de la presente tesis doctoral, podemos concluir que seguir una Dieta Mediterránea mejora los factores de riesgo cardiovascular y evidencian que este patrón dietético es útil en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en personas mayores con un alto riesgo cardiovascular, y va asociado a una reducción en el riesgo de empezar a ser usuario de fármacos de uso cardiovascular. De esta manera, se refuerza la idea que la Dieta Mediterránea es un patrón alimentario útil en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en personas mayores con un alto riesgo cardiovascular.

9. CONCLUSIONES GENERALES

- Seguir una Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra y frutos secos, mejora los factores de riesgo cardiovascular y va asociado a una reducción del riesgo de iniciar el uso de fármacos para enfermedad cardiovascular.
- La combinación de una alta adherencia a la Dieta Mediterránea y niveles de actividad física en tiempo libre, tienen una asociación protectora entre las mejoras de estilo de vida (solas o combinadas) y una menor necesidad de inicio de fármacos asociados a las enfermedades cardiovasculares.
- En las personas con alto riesgo cardiovascular, la adherencia a la Dieta Mediterránea en combinación con actividad física en tiempo libre se asocia a una disminución del riesgo de iniciar medicamentos relacionados con ECV.

CONCLUSIONES CONCRETAS

1. Seguir una Dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen, puede disminuir la incidencia de nuevos usuarios de antagonistas de la vitamina K entre las personas no tratadas y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos importantes entre los pacientes tratados.
2. La Dieta Mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen, disminuye la asociación entre el uso de fármacos antihipertensivos y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. La intervención con Dieta Mediterránea y aceite de oliva virgen extra también se asocia a un menor riesgo de

incrementar el número de medicaciones antihipertensivas a las personas ya medicadas con dos tratamientos hipotensores.

3. La adherencia a una Dieta Mediterránea en personas mayores con un alto riesgo cardiovascular se asoció con una menor necesidad de medicamentos relacionados con el sistema cardiovascular.
4. Los aumentos de un punto en la adherencia acumulada a la Dieta Mediterránea se asociaron linealmente con disminuciones en el riesgo de iniciar el fármaco: para la terapia de reducción de glucosa, para la medicación antihipertensiva, para las estatinas, para los fibratos, para los antiagregantes plaquetarios, para los inhibidores de la epóxido reductasa de vitamina K, para fármacos antianginosos y para los glucósidos cardíacos.
5. Niveles de LTPA se relacionaron con un inicio más bajo del fármaco, con riesgos mínimos alrededor de 200 MET- min/día.
6. La combinación de una alta adherencia a Dieta Mediterránea y niveles de LTPA se asocian sinérgicamente con una disminución de los riesgos de iniciar terapias hipoglucemiantes, antihipertensivas, antagonistas de la vitamina K y glucósidos cardíacos.

CONCLUSION FINAL

Con los resultados de la presente tesis doctoral, podemos concluir que seguir una Dieta Mediterránea mejora los factores de riesgo cardiovascular y evidencian que este patrón dietético es útil en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en personas mayores con un alto riesgo cardiovascular, y va

asociado a una reducción en el riesgo de empezar a ser usuario de fármacos de uso cardiovascular. De esta manera, se refuerza la idea que la DietMed es un patrón alimentario útil en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en personas mayores con un alto riesgo cardiovascular.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun;378(25):e34.
2. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–9.
3. Diaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, et al. Mediterranean diet, retinopathy, nephropathy, and microvascular diabetes Complications: A post Hoc analysis of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2134–41.
4. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752–60.
5. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a mediterranean diet with no restriction on fat intake: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):491–500.
6. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaëlsson K, Pettersson-Kymmer U, Byberg L, et al. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the CHANCES project. *Osteoporos Int*. 2018;29(7):1591–9.
7. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
8. Segura A MJ. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. *Epidemiología cardiovascular*. Fundación BBVA E, editor. Bilbao; 2009. 101–110 p.
9. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2019;31:1–43.
10. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. Vol. 92, *Circulation*. 1995. p. 1355–74.

11. Arós F ER. Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. 2013;66(10):771–4.
12. Mazón-Ramos P. Cardiovascular risk in the 21st century: Identifying risk in primary prevention. Controlling risk in secondary prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(SUPPL.2):3–9.
13. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean Diet: A systematic review. *Nutr Rev.* 2006;64(SUPPL. 1).
14. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. Guía ESC 2020 sobre cardiología del deporte y el ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular: Grupo de Trabajo sobre cardiología del deporte y ejercicio en pacientes con enfermedad cardiovascular de la ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(6):545.e1-545.e73.
15. Lamotte M. Factores de riesgo cardiovascular y actividad física. *EMC - Kinesiterapia - Med Física.* 2016;37(2):1–7.
16. Sociedad Española de Medicina Interna. Documento de consenso sobre salud vascular. *Soc Española Med Interna [Internet].* 2019;1–72. Available from: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/sobre-salud-vascular.pdf>
17. Organización Panamericana de la Salud. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. *Ops [Internet].* 2020; Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>
18. World Health Organization 2021. Cardiovascular diseases. *Cardiovascular diseases (CVDs).* 2021.
19. World Health Organization (WHO). World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs) Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). *World Heal Organ [Internet].* 2017;(May):1–7. Available from: www.who.int
20. WHO. The top 10 causes of death - Factsheet. *WHO reports.* 2020.
21. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021.
22. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011–30.
23. WHO - The Global Burden of Disease. The global burden of disease

2004. *Updat World Heal Organ.* 2004;146.
24. Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., Giles, W. H., & Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000: Commentary. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388–98.
 25. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(2):139–44.
 26. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of Acute Coronary Syndromes in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends From 2005 to 2049. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2013;66(6):472–81.
 27. Pérez-Villacastín Domínguez J MMC. Mortalidad Cardiovascular en España. *Soc Española Cardiol [Internet].* 2021;1. Available from: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/13104-coincidiendo-con-la-pandemia-la-mortalidad-cardiovascular-vuelve-a-crecer>
 28. Arce-Torres MA, Haro AME, Ponce PLG et al. Aterogénesis. *Rev Salud Publica Nutr.* 2008;9(4).
 29. Bayod C, Villarroel MT, Pérez Lorenz JB, Puzo J. Arteriosclerosis: Cardiovascular risk factors. *Med [Internet].* 2013;11(40):2383–95. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70635-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70635-8)
 30. E. ros, Fernandez Quesada, J.M. Sanchez R vidal. *Aterosclerosis , factores de riesgo vascular y prevención de la cardiopatía isquémica.* Elsevier. 2016;55:47–78.
 31. M GE. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA. Efectos cardiovasculares de los contaminantes ambientales. F. BBVA, editor. Bilbao; 2009. 629–635 p.
 32. Stehbens WE, Foundation NH. The Lipid Hypothesis and the Role of Hemodynamics in Atherogenesis. 1990;XXXIII(2):119–36.
 33. Ross R. *Atherosclerosis_An inflammatory disease.* Heal (San Fr. 2008;115–26.
 34. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis As a Systemic Disease. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):184–95.
 35. Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, MCGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1133–9.
 36. Syed S. Mahmood, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart study and the epidemiology of cardiovascular disease a historical

- perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):1933–45.
37. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. *Med Interna Mex [Internet]*. 2018;34(6):910–23. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-910.pdf>
 38. Royo-bordonada MÁ, Armario P, María J, Bejarano L, Pedro- J, Alvarez FV, et al. COLABORACIÓN ESPECIAL ADAPTACIÓN ESPAÑOLA DE LAS GUÍAS EUROPEAS DE 2016 SOBRE PREVENCIÓN Spanish Adaptation of the 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Las VI Guías Europeas de Prevención Cardiovascular repr. 2016;90:1–24.
 39. Badimón L. Disfunción endotelial. 2006;21–30.
 40. De Vries HE, Ronken E, Reinders J, Buchner B, C. van berkel TJ, Kuiper J. Acute effects of oxidized low density lipoprotein on metabolic responses in macrophages. *FASEB J*. 1998;12(1):111–8.
 41. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest*. 1992;89(2):507–11.
 42. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 1986;57(14).
 43. Gotto AM. Lipid-lowering therapy for the primary prevention of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1999;33(7):2078–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00114-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00114-X)
 44. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2009;62(10):1161–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)72385-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(09)72385-1)
 45. HOLMAN RL, McGILL HC, STRONG JP, GEER JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the of the 20th century. *Am J Pathol*. 1958;34(2):209–35.
 46. Jesús Gómez MT, San Román Montero, M^a J. Fisiopatología de la placa de ateroma. *Dep Med y Cirugía, Univ Rey Juan Carlos [Internet]*. 2013;8. Available from: <https://ciencia.urjc.es/bitstream/handle/10115/11547/Fisiopatolog%EDa+de+la+placa+de+ateroma.pdf;jsessionid=FBBFE23CF8B485A5C749CFCC12B04B90?sequence=1%0Ahttp://ciencia.urjc.es/handle/10115/11547>
 47. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*. 2001;104(24):2943–7.

48. Libby P. Lipoproteínas: mecanismos de la patogenia y la progresión de la enfermedad aterotrombótica. Complement al tratado Cardiol Braunwald's Hear Dis. 2011;56–70.
49. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. Aten Primaria. 2011;43(12):668–77.
50. Musunuru, K., Kral, B. G., Blumenthal, R. S., Fuster, V., Campbell, C. Y., Gluckman, T. J., Lange, R. A., Topol, E. J., Willerson, J. T., Desai, M. Y., Davidson, M. H., & Mora S. The use of High Sensitivity C-Reactive Protein in Clinical Practice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med [Internet]. 2008;5(10):771–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
51. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: The biologic role of risk factors. J Am Coll Cardiol. 1996;27(5):964–76.
52. Guijarro Herraiz C, Brotons C, Camaralles F, Medrano MJ, Moreno JL, Río A. Primera Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España: Prevención cardiovascular. Aten Primaria. 2008 Jan 1;40:473–4.
53. Turnbull F. Effects of different blood_pressure_lowering regimens on major cardiovascular events_results of prospectively_designed overviews of randomised trials.pdf. Lancet. 2003;362:1527–35.
54. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch Intern Med. 2004;164(13):1427–36.
55. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.
56. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation [Internet]. 1998 May 12 [cited 2021 Aug 29];97(18):1837–47. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/fram/>
57. National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme. (Ncep). 2001;285(19):2486–97.
58. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 : resultados principales Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2007;75(1):20–9. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482007000100005

59. Tajer D, Charask A. Gender and Cardiovascular Disease. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81(4):275–6.
60. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Hear J.* 2010;18(12):598–603.
61. Feinstein M, Ning H, Kang J, Bertoni A, Carnethon M, Lloyd-Jones DM. Racial Differences in Risks for First Cardiovascular Events and Non-Cardiovascular Death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), the Cardiovascular Health Study (CHS), and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2012;126 (1):50–9.
62. Zhao D, Post WS, Blasco-Colmenares E, Cheng A, Zhang Y, Deo R, et al. Racial Differences in Sudden Cardiac Death: Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Circulation [Internet].* 2019 Apr 2 [cited 2021 Aug 30];139(14):1688–97. Available from: <http://ahajournals.org>
63. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, Grover VK, Quan H. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. *Heart.* 2011;97(13):1048–53.
64. Carbayo Herencia JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin e Investig en Arterioscler.* 2012;24(2):57–70.
65. Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PWF, Donnell CJO. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults. *JAMA.* 2004;291(18):2204–11.
66. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, D’Agostino RB, Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *J Am Med Assoc.* 2005;294(24):3117–23.
67. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: Sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation.* 2004;110(15):2150–6.
68. Wang TJ, Nam BH, D’Agostino RB, Wolf PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, et al. Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;108(5):572–6.
69. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007;116(6):619–26.
70. Marenberg, M. E., Risch, N., Berkman, L. F., Floderus, B. & de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994;330(3):153–8.

71. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: The cooper center longitudinal study. *Circulation*. 2012;125(25):3092–8.
72. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(6):1322–7.
73. Egan BM. Us Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension , 1988-2008. *Hypertension*. 2010;303(20):2043–50.
74. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665–712.
75. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2021;18(11):785–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
76. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level with Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1011–8.
77. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
78. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension*. 2005;45(1):39–45.
79. Lawes CMM, Hoorn S Vander, Rodgers A, Society I. Global burden of blood-pressure-related disease , 2001. 2001;1513–8.
80. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: Meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2008;336(7653):1121–3.
81. Millán Núñez-Cortes J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española, de Arteriosclerosis (Parte I). *Clin e Investig en Arterioscler*. 2011;23(6):278–88.
82. Mushenkova N V, Summerhill VI, Silaeva YY, Deykin A V, Orekhov AN. Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4614–33.
83. Diéguez Martínez M, Miguel Soca P, Rodríguez Hernández R, López Báster J, Ponce de León D, Reyna Carralero J. Prevalencia de

- hipertrigliceridemia y factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad de Ciencias Médicas. Holguín, 2014-2015. *Medisur*. 2018;16(1):2014–5.
84. Soca P, Sarmiento Y, Mariño A, Llorente Y, Rodríguez T, Peña M. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo en adultos mayores de Holguín. *Rev Finlay [Internet]*. 2017;7(3):155–67. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n3/rf02307.pdf>
 85. Diéguez Martínez M, Miguel Soca PE, Rodríguez Hernández R, López Báster J, Ponce de León D. Prevalencia de obesidad abdominal y factores de riesgo cardiovascular asociados en adultos jóvenes. *Rev Cuba Salud Publica*. 2017;43(3):396–411.
 86. Miguel-Soca PE, Rivas-Estévez M, Sarmiento-Teruel Y, Mariño-Soler AL, Marrero-Hidalgo M, Mosqueda-Batista L, et al. Prevalence of metabolic syndrome risk factors in adults in holguín, Cuba (2004-2013). *MEDICC Rev*. 2016;18(1–2):28–33.
 87. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):2025–33.
 88. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(19):2120–7.
 89. Yu Z, Peng Q, Huang Y. Potential therapeutic targets for atherosclerosis in sphingolipid metabolism. *Clin Sci*. 2019;133(6):763–76.
 90. Carvajal Carvajal C. Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis - 1. Naccional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS), editor. Costa Rica; 2019. 20–35 p.
 91. Cuartas S, Torre MP. Comparative evaluation between the non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in children and adolescents. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(1):20–9.
 92. Labarthe DR. Cardiovascular diseases: a global public health challenge. *Epidemiol Prev Cardiovasc Dis a Glob Chall*. 2011;3–15.
 93. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72.
 94. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study - Commentary.

- Lancet (London, England). 2004;364(9438):937–52.
95. Hurt-Camejo, E., Olsson, U., Wiklund, O., Bondjers, G., & Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1011–7.
 96. Kenia E, Rivero T. Role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis Introducción. 2020;24(Ccm):741–60.
 97. Masuoka H, Kamei S, Wagayama H, Ozaki M, Kawasaki A, Tanaka T, et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. *Am Heart J.* 2000;139(2):305–10.
 98. Cabalé Vilariño MB, Sánchez Serrano D. Lipid control and cardiac events in a five-year follow-up study. *Rev Cuba Investig Biomed.* 2016;35(2):119–26.
 99. Cardner M, Yalcinkaya M, Goetze S, Luca E, Balaz M, Hunjadi M, et al. Structure-function relationships of HDL in diabetes and coronary heart disease. *JCI Insight.* 2020;5(1):1–18.
 100. Lipoproteínas P, Marcel EA. Niveles de lipoproteínas en pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva aterotrombótica. 2011;58:156–68.
 101. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299–310.
 102. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet [Internet].* 2012;380(9841):581–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
 103. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med.* 2000;160(13):1937–44.
 104. Kawakami A, Osaka M, Tani M, Azuma H, Sacks FM, Shimokado K, et al. Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. *Circulation.* 2008;118(7):731–42.
 105. WHO. The top 10 causes of death - Factsheet. WHO reports [Internet]. 2020;(December 2020):1–9. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
 106. Jáuregui Ulloa EE, López y Taylor JR, Castañeda Alvarez DB, Cuellar Ibáñez A TAD. Prescripción del Ejercicio En la salud y la enfermedad. 2022.
 107. National Cholesterol Education Program. (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III) (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of H. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
108. Ascaso JF, Aguillo E, Araujo-Vilar D, Becerra A, Calvo FL, Carmena R, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the work group for diabetes mellitus and cardiovascular disease of the Spanish Society of Diabetes 2006. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2007;19(3):147–52.
 109. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Mortality From All Causes and Coronary Heart Disease in Women. *Arch Intern Med*. 2001;161(14):1717–23.
 110. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1910–6.
 111. Lyons TJ, Jenkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. Vol. 8, *Current Opinion in Lipidology*. 1997. p. 174–80.
 112. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation*. 1998;97(15):1446–52.
 113. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42.
 114. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight -Key facts. *World Heal Organ* [Internet]. 2021;(June). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 115. Ceballos JJ, Pérez R, Flores JA, Vargas J, Ortega G, Madriz R, et al. Obesidad Una Pandemia Del Siglo 21 [Internet]. Vol. 72, *Revista de Sanidad militar*. 2018. p. 332–8. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400332&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://www.uv.mx/rmipe/files/2014/09/08-Psicologia-educativa-lecturas-para-profesores-de-educacion-basica.pdf%0Ahttp://www.scielo.org.mx/pdf/rsm/v
 116. Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2005;22(1):32–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1889-1837\(05\)71524-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1889-1837(05)71524-5)
 117. Obesidad SE de. Sobrepeso, Obesidad. SEEDO. 2021;1–3.
 118. Espa S, Corporal M. La obesidad acelera su paso en España , mientras

que la actividad física se estanca. 2020.

119. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: A narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1263–74.
120. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2022;34(3):130–79.
121. Garrote A. Tabaquismo y adicción tabáquica. 2002;21.
122. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Med Assoc.* 1998;279(2):119–24.
123. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(11):1411–5.
124. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation.* 2001;104(16):1905–10.
125. Cade J, Margetts B. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations. *BMJ.* 1989;298(6683):1312.
126. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1044–7.
127. Walker JF, Loprinzi PD. Longitudinal examination of predictors of smoking cessation in a national sample of U.S. adolescent and young adult smokers. *Nicotine Tob Res.* 2014;16(6):820–7.
128. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ.* 2018;360.
129. World Health Organization. El consumo de tabaco disminuye: la OMS insta a los países a invertir para ayudar a más personas a dejar de fumar. *Comun prensa [Internet].* 2021;2022. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/16-11-2021-tobacco-use-falling-who-urges-countries-to-invest-in-helping-more-people-to-quit-tobacco>
130. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *Br Med J.* 2004;328(7455):1519–28.

131. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;199:106–15.
132. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: Results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine Tob Res.* 2019;21(1):25–31.
133. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: Meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2000;160(7):939–44.
134. Pérez Gastell PL, Pérez de Alejo JL. Métodos para medir el daño oxidativo. *Rev Cuba Med Mil [Internet].* 2000 [cited 2022 Aug 18];29(3):192–8. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
135. Lindsay DG, Astley SB. European research on the functional effects of dietary antioxidants - EUROFEDA. *Mol Aspects Med.* 2002;23(1–3):1–38.
136. Liebert MA, Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(9–10):1865–79.
137. Martínez-Sánchez G, Popov I, Pérez-Davison G, Al-Dalaen SM, Horwat-Delaporte R, Giuliani A, et al. Contribution to characterization of oxidative stress in diabetic patients with macroangiopathic complications. *Acta Farm Bonaer.* 2005;24(2):197–203.
138. Delgado Roche L, Martínez Sánchez G. El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más integral. *Rev Cuba Farm [Internet].* 2009 [cited 2022 Aug 18];43(1):0–0. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
139. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and cardiovascular health. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. 1–31 p.
140. Brown DI, Griendling KK. Regulation of signal transduction by reactive oxygen species in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2015;116(3):531–49.
141. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(5):469–75.
142. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003;91(3 SUPPL.):7–11.

143. Bittner A, Castro P, Pérez O, Corbalán R, Troncoso R, Chiong M et al. Inflamación y estrés oxidativo en el síndrome coronario agudo: ¿Dos fenómenos relacionados? *Revista Chilena de Cardiología* [Internet]. 2005;36–74. Available from: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/121076>
144. Delgado AE, Fernández JL, Brown C, León OH, Flores H GR. Estrés oxidativo e infarto agudo del miocardio. *Revista Cubana de Medicina*. 2002;41:1–7.
145. Pedroso Filiberto E, Alonso Rodríguez D, Moreno Téllez E. ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS TT - Oxidative stress in the congenital cardiopathy. *Rev Arch Médico Camagüey* [Internet]. 2007;11(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000300006&lang=pt%0Ahttp://scielo.sld.cu/pdf/amc/v11n3/amc06307.pdf
146. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1096–101.
147. Cruz E, Sanfiel L PM. Estrés oxidativo e hipertensión arterial esencial: una realidad clínica. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2004;23(3):190–6.
148. Vijayagopal, P., & Glancy DL. Macrophages Stimulate Cholesteryl Ester Accumulation in Cocultured Smooth Muscle Jump to. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(9):1112–221.
149. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care*. 1991;14(6):461–9.
150. Heinecke JW. Cellular mechanisms for the oxidative modification of lipoproteins: Implications for atherogenesis. *Coron Artery Dis*. 1994;5(3):205–10.
151. Carvajal Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. 2015;32(1):161–9. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020
152. Carillo Calvillo J, Bear Sandoval IR. Biomarcadores, inflamación, estrés oxidativo, lípidos y aterotrombosis. *Aterosclerosis : Un proceso inflamatorio* . *Arch Cardiol México*. 2004;74(2):s379–84.
153. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *J Hypertens*. 2000;18(4):363–74.
154. Salvayre R, Auge N, Benoist H, Negre-Salvayre A. Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2002;1585(2–3):213–21.

155. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, Grechko A V., Orekhov AN. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med.* 2017;95(11):1153–65.
156. Tuñón J, Egido J. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Statins: New Evidence. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2004;57(10):903–5.
157. Larsson DA, Baird S, Nyhalah JD, Yuan XM, Li W. Oxysterol mixtures, in atheroma-relevant proportions, display synergistic and proapoptotic effects. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(6):902–10.
158. Ziedén B, Kaminskas A, Kristenson M, Kucinskienė Z, Vessby B, Olsson AG, et al. Increased plasma 7 β -hydroxycholesterol concentrations in a population with a high risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):967–71.
159. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis [Internet].* 2014;237(1):208–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>
160. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J.* 2010;74(2):213–20.
161. Montero Granados C, Monge Jiménez T. Patología De La Trombosis. *Rev medica Costa Rica y Centroam [Internet].* 2010;(591):73–5. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/591/art13.pdf>
162. Bartomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Rev Médica Integr [Internet].* 2002;40(9):304–405. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13041112>
163. Rauch, U., Osende, J. I., Fuster, V., Badimon, J. J., Fayad, Z., & Chesebro JH. Thrombus Formation on Atherosclerotic Plaques: Pathogenesis and Clinical Consequences. *Ann Intern Med.* 2001;134(3):224–38.
164. Andradas E, Merino B, Campos P, Gil A, Zuza I, Terol M, et al. Actividad física para la salud y reducción del sedentarismo. Minist Sanidad, Serv Soc e Igual [Internet]. 2015;1–28. Available from: <http://publicacionesoficiales.boe.es/>
165. (OMS) OM de la S. Actividad física. 2020.
166. Boraita Pérez A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. *Rev Española Cardiol.* 2008;61(5):514–28.
167. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
168. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction of the

- incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;34(6):393–403.
169. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789–95.
 170. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010) Ginebra S. Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud.
 171. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2018;30(6):280–310.
 172. Cordero A, Masia MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. Enfoque Promoción La Salud Cardiovasc [Internet]. 2014;67(9):748–53. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-ejercicio-fisico-salud-articulo-S0300893214002656>
 173. Garcia CM. Análisis sobre la eficacia de niveles moderados de actividad física para reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, Un Meta-análisis. *Educ Física y Cienc* [Internet]. 2014;16(2):1–14. Available from: <http://www.efyc.fahce.unlp.edu.ar/article/view/EFyCv16n02a05/6193>
 174. Ralph S. Paffenbarger, Jr., Robert T. Hyde, Alvin L. Wing, I-Min Lee, Dexter L. Jung and JBK. The Association of Changes in Physical-Activity Level and Other Lifestyle Characteristics with Mortality among Men. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;328:538–45. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>
 175. Blair SN, Kohl III HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA, et al. Changes in Physical Fitness and All-Cause Mortality A Prospective Study of Healthy and Unhealthy Men From the Cooper Institute for Aerobics Research. *Jama* [Internet]. 1995;273(Cvd):1093–8. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
 176. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*. 2004;117(12):912–8.
 177. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Matthijs Boekholdt S, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: Collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9726):1634–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60545-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60545-4)
 178. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España. EESE 2020. Secr Gen Salud Digit Inf e Innovación del SNS [Internet]. 2020;1–31. Available from:

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf%0Ahttps://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175

179. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(23):e472–87.
180. AHA Editorial Staff. The American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations. *Am Hear Assoc* . 2021;19.
181. Estruch R. Mortalidad cardiovascular: ¿cómo prevenirla? *Nefrología*. 2014;
182. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, et al. The mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):172–80.
183. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American heart association nutrition committee. *Circulation*. 2006;114(1):82–96.
184. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum NN, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):1029–56.
185. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012;126(23):2705–12.
186. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JAE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: Results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med*. 2012;172(7):555–63.
187. Berciano S, Ordovás JM. Nutrición y salud cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):738–47.
188. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
189. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet

- supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
190. Estruch R, Martínez-González MÁ, Corella D et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
 191. Soriguer F, García-Escobar E, Morcillo S, García-Fuentes E, Rodríguez de Fonseca F, Oliveira G, et al. Mediterranean diet and the Spanish paradox. A hypothesis. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2018 Feb 25];80(2):150–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228554>
 192. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012;109(11):1608–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.385>
 193. Soldevila Bacardit N, Vinyoles Bargalló E, Agudo Ugena J, Camps Vila L. Contaminación atmosférica, riesgo cardiovascular e hipertensión arterial. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2018;35(4):177–84.
 194. WHO. Air quality: Data and statistics.
 195. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(2):83–93.
 196. HEI IHME. Global Health Impacts of Air Pollution | State of Global Air [Internet]. 2020. p. 1–6. Available from: <https://www.stateofglobalair.org/health/global>
 197. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution: Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease. *Circulation*. 2004;109(1):71–7.
 198. International Agency for Research on Cancer W. Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. 2013.
 199. Lelieveld J, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Haines A, Münzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: A worldwide perspective. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):1910–7.
 200. Burroughs Peña, M. S., & Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):71–86.
 201. European Environment Agency (EEA). Trends and projections in Europe 2016: Tracking progress towards Europe's climate and energy targets [Internet]. European Environment Agency. 2016. Available from: <papers2://publication/uuid/542F7834-5B03-4EAA-91FA-FC2D26B37746>

202. Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Diez Roux A V., et al. Fine Particulate Air Pollution and the Progression of Carotid Intima-Medial Thickness: A Prospective Cohort Study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution. *PLoS Med.* 2013;10(4).
203. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9897):1039–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60898-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60898-3)
204. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(1):36–44.
205. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2611–8.
206. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, Faratian D, Barath SL, Pourazar J, et al. Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J.* 2008;29(24):3043–51.
207. Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: Importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2012;12(SUPPL.3):8–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(12\)70039-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(12)70039-0)
208. Sonia Kunstmann F, Daniela Gaínza K. Estrategias de prevención y detección de factores de riesgo cardiovascular. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2010;21(5):697–704.
209. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 7;356(23):2388–98. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa053935>
210. Alexander Ponce-Alencastro JI, Alexander Ponce Alencastro J. Cardiovascular Pharmacology: General Concepts for Therapeutic Practice. 2021;7(3):903–23. Available from: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
211. Bover Freire R MGA. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Fármacos cardiovasculares. BBVA EF, editor. Bilbao; 2009. 87–97 p.
212. Zurro, M., Cano, J., & Gené B. Compendio de Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica en Medicina de Familia (Cuarta). Elsevier, editor. 2016.
213. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, Amariles P, Martínez-Martínez F, et al. Influencia de las características sociodemográficas y clínicas en la adherencia al

- tratamiento farmacológico de pacientes con riesgo cardiovascular. *Pharm Care Espana*. 2012;14(4):138–45.
214. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
 215. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):147–55.
 216. Leonard S. LILLY. *CARDIOLOGIA_Bases Fisiopatológicas de las cardiopatías*. 7. Edición. Kluwer W, editor. 2021. 427–483 p.
 217. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 SUPPL. 1):49–73.
 218. Trialists' BPLT. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397(10285):1625–36.
 219. World Health Organization 2021. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. 2021.
 220. Trialists' BPLT. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* [Internet]. 2014;384(9943):591–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5)
 221. López Rodríguez I. Tratamiento farmacológico de las dislipemias. *Semer* 2009 [Internet]. 2009;35(4):38–47. Available from: http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_12/num_4/RSAN_12_4_258.pdf
 222. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9976):1397–405. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
 223. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Española Cardiol*. 2006;6(Supl.D):52–61.
 224. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.

225. Care D, Suppl SS. American Diabetes Association; 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
226. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A., Livingstone, S et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;685–96.
227. Vivas D, Ferreiro JL, Cordero A, Tello-Montoliu A, Roldán I, Consuegra-Sánchez L, et al. Tendencias actuales en el tratamiento antitrombótico. *REC CardioClinics* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Aug 26];57(2):123–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2605153222000012>
228. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9678):1849–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
229. Halvorsen S, Andreotti F, Ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: A position paper of the european society of cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):319–27.
230. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216–28.
231. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* (London, England). 1996;348(9038):1329–39.
232. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2020;395(10235):1487–95.
233. García Fernandez MA, Pérez de Isla L, Gómez de Diego JJ MMC. Tratado de cardiología clínica. CTO G, editor. 2015.
234. Valenzuela C, Tamargo J, Delpon E, Perez O. Farmacos antiaritmicos. *Ars Pharm*. 1995;36(4):507–26.
235. Casamitjana N, Información C De. Glucósidos cardiotónicos. Acción y usos. *Farm Prof Núm 4*. 2002;16:4–6.
236. WHO. Global Health Risks_ Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. 2009; Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_r

237. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339(7733):1296.
238. Vergara DRC, Salazar AM, Cornejo V, Andrews M, Agüero SD, Leal-Witt MJ. ULTRA-PROCESSED FOODS AND THEIR RELATIONSHIP TO OBESITY AND OTHER CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW | Alimentos ultraprocesados y su relación con la obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles: una revisión sistemática. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2021;27(3):214–22.
239. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. Vol. 5, *Nutrients*. 2013. 3646–3683 p.
240. European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. *Fight Hear Dis stroke* [Internet]. 2017;(September):1–137. Available from: <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html>
241. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447–92.
242. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. *Int Arch Med* [Internet]. 2018;7(1):21. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.005>
243. Guasch-Ferré M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison with Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation*. 2019;139(15):1828–45.
244. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults 1–3. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1209–17.
245. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared with Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538–48.
246. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–23.

247. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. *World Heal Organ.* 2016;1–63.
248. Sundfør TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(4):832–41.
249. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(8):525–6.
250. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(6):632–47.
251. Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3–10.
252. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013;346(7903):1–19.
253. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347(January).
254. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):119–30.
255. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: A dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):79–88.
256. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffio E, Mangione A, et al. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2014;24(8):837–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.01.007>
257. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349(July):1–14.
258. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006;367(9507):320–6.

259. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006;136(10):2588–93.
260. Cheng Luo, Yan Zhang, Yusong Ding, Zhilei Shan, Sijing Chen, Miao Yu et al. Nut Consumption and Risk of Type 2 Diabetes, cardiovascular disease,, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis 1-4. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):256–9.
261. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):278–88.
262. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, et al. Effect of lower versus higher red meat intake on cardiometabolic and cancer outcomes a systematic review of randomized trials. *Ann Intern Med.* 2019;171(10):721–31.
263. American Institute of Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective [Internet]. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018. 1–53 p. Available from: <http://gco.iarc.fr/today%0Adietandcancerreport.org>
264. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: An updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):725–37.
265. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefe-De-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348(April):1–13.
266. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Michael S. Kostapanos, Elisaf MS, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. *Jama* [Internet]. 2012;308:1024–33. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1357266>
267. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225–34.
268. Hu Y, Hu FB, Manson JAE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19).
269. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth A, Nietert PJ, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet.* 2018;391(10129):1513–23.

270. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10183):1831–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)
271. Holmes M V., Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349(July):1–16.
272. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1479–90.
273. Nashida DC, Montez DJ, Branca DF. Guideline : Sugars intake for adults and children. WHO Dep Nutr Heal Dev [Internet]. 2015; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf
274. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(18):1986–93.
275. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;359:j5024.
276. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112(2):214–9.
277. Peng D, Fong A, Pelt A V. The effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *Am J Nurs*. 2017;117(8):46–54.
278. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189–96.
279. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition*. 1997;13(3):3–4.
280. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–85.
281. Bover R, Villacastín J, Pérez-Castellano N, Moreno J, Morales R, Macaya C. Supresión de arritmias supraventriculares y ventriculares. ¿Qué papel pueden desempeñar los ácidos grasos omega-3? *Rev Española Cardiol*. 2006;6(Supl.D):38–51.

282. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14–9.
283. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: One-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2449–58.
284. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *n engl j med* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jul 27];36814368(4):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1200303>
285. UNESCO. La dieta mediterránea. 2013;
286. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* [Internet]. [cited 2017 Aug 26];14(12A):2274–84. Available from: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/70359644D12A038AC003B935AA04E120/S1368980011002515a.pdf/mediterranean_diet_pyramid_today_science_and_cultural_updates.pdf
287. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274–84.
288. Martínez-González MÁ, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130(1):18–26.
289. Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: A meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr*. 2014;112(2):248–59.
290. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED Study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-336S.
291. Rodríguez González M, Tárraga Marcos M, Madrona Marcos F, Sadek I, Celada Roldan C, Tárraga López P. Effects of the Mediterranean diet on the cardiovascular risk factors. *Journal Negat No Posit Results*. 2019;4(1):25–51.
292. de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr*. 2011;14(12 A):2333–7.
293. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García De La Corte FJ, Sala-Vila A, De La Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory

- blood pressure, blood glucose, and lipids: One-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69–76.
294. Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, Gruttadauria S, Biondi A, Basile F, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(5):593–610.
 295. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;58(1):50–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.003>
 296. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: The PREDIMED randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(4).
 297. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Núñez I, De La Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a mediterranean diet: A substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(2):439–45.
 298. Salas-Salvadó J, Mena-Sánchez G. El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED (Revisión). *Nutr Clin Med* [Internet]. 2017;XI(1):1–8. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com
 299. Tipton CM. The history of “Exercise Is Medicine” in ancient civilizations. *Adv Physiol Educ*. 2015;38(2):109–17.
 300. Eijssvogels TMH, Maessen MFH. Exercise for Coronary Heart Disease Patients: Little Is Good, More Is Better, Vigorous Is Best*. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1701–3.
 301. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9).
 302. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10113):2643–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3)
 303. Koolhaas CM, Dhana K, Golubic R, Schoufour JD, Hofman A, Van Rooij FJA, et al. Physical Activity Types and Coronary Heart Disease Risk in Middle-Aged and Elderly Persons: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):729–38.
 304. Berlin JA, Colditz 13 Berlin GA. A Meta-Analysis of Physical Activity in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4).

305. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report 2008. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Washington, DC 2008 [Google Sch. 2008];
306. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: Review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2004;26(5):407–18.
307. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood a pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005;23(2):251–9.
308. LESLIE L. BRONNER, DR.P.H., DANIEL S. KANTER MD, AND JOANN E. MANSON, M.D. DPH. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med.* 1995;(November).
309. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a First Stroke. *Jama.* 1999;281(12):1112.
310. Lee C Do, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke.* 2003;34(10):2475–81.
311. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: The Finnish Twin Cohort. *J Am Med Assoc.* 1998;279(6):440–4.
312. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A Prospective Study of Walking as Compared with Vigorous Exercise in the Prevention of Coronary Heart Disease in Women. *J Cardiopulm Rehabil.* 2000;20(1):66.
313. Blair J.B. Kampert, H.W. Kohl III, C.E. Barlow, C.A. Macera, R.S. Paffenbarger, jr. and L.W. Gibbons. SN. The Influences of cardiovascular fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. Aerobics center longitudinal study. *J Am Med Assoc.* 1996;270:206–10.
314. Lee, I. M., Rexrode, K. M., Cook, N. R., Manson, J. E., & Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passé? *JAMA.* 2001;11:1447–54.
315. Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood JE. EXERCISE CAPACITY AND MORTALITY AMONG MEN REFERRED FOR EXERCISE TESTING. *N Engl J Med.* 2002;346(11):793–801.
316. Manson, J. E., Greenland, P., LaCroix, A. Z., Stefanick, M. L., Mouton, C. P., Oberman, A., Perri, M. G., Sheps, D. S., Pettinger, M. B., & Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347(10):716–25.
317. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP,

- Granger CB, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1689–700.
318. Nied RJ, Franklin B. Promoting and prescribing exercise for the elderly. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):419–28.
319. Cristi-Montero C. It is enough to recommended to patients take a walk? Importance of the cadence. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1018–21.
320. Tudor-Locke, C., Craig, C.L., Brown WJ et al. How Many Steps/day are Enough? For Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8(1):79.
321. Siñol N, Martínez-Sánchez E, Guillamó E, Campins MJ, Larger F, Trujols J. Efectividad del ejercicio físico como intervención coadyuvante en las adicciones: una revisión. *Adicciones*. 2013;25(1):71.
322. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Vol. 42, Hypertension. 2003. p. 1206–52.
323. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11.
324. Kastorini CM, Millionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):1299–313.
325. Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The effect of the Mediterranean diet on hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Educ Behav [Internet]*. 2016;48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2015.08.023>
326. Storniolo CE, Casillas R, Bulló M, Castañer O, Ros E, Sáez GT. A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur J Nutr [Internet]*. 2017;56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1060-5>
327. Kokkinos P, Manolis A, Pittaras A, Doumas M, Giannelou A, Panagiotakos DB, et al. Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension*. 2009;53(3):494–9.
328. Farrell SW, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, et al. Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):899–905.

329. Vladimirovna K, S.Yu Z, O.N M, Ya.V K, A.P S, T.V S, et al. Impact estimation of long regular exercise on hemostasis and blood rheological features of patients with incipient hypertension. *Bali Med J*. 2017;6(3):514.
330. Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 27;160(6):837–42.
331. Pins JJ, Geleva D, Keenan JM, Frazel C, O'Connor PJ CL. Do Whole-Grain Oat Cereals Reduce the Need for Antihypertensive Medications and Improve Blood Pressure Control? - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978259/?from_single_result=whole+grain+and+reduced+need+for+antihypertensive+medications&expanded_search_query=whole+grain+and+reduced+need+for+antihypertensive+medications
332. Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, et al. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25-64-year-old populations in Eastern and south-western Finland. *J Hypertens*. 2005;23(2):293–9.
333. Estruch R, Ngel Martínez-González MA', Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, María ;, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors A Randomized Trial [Internet]. 2006 [cited 2020 Jun 12]. Available from: www.predimed.org
334. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):30–43.
335. Hernáez Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals. *Circulation*. 2017;135(7):633–43.
336. Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Arós F, Vila J, et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: A randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):543–50.
337. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönkä T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002 Feb 6;287(5):598–605.
338. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk: a preliminary study. *Nutr Hosp [Internet]*. 2009 [cited 2020 May 30];24(3):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19721907>

339. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Georgiopoulos GA, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, et al. Adherence to Mediterranean Diet Offers an Additive Protection Over the Use of Statin Therapy: Results from the ATTICA Study (2002-2012). *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(6):778–87.
340. Pen L, Sotos-prieto M, Uzhova I. La mayor adherencia a un patrón de dieta mediterránea se asocia a una mejora del perfil lipídico plasmático: la cohorte del Aragon Health Workers Study. 2015;68(4):290–7.
341. Care D, Suppl SS. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S86–104.
342. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: A population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care*. 2017;40(3):338–45.
343. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
344. Hernández Ruiz de Eguilaz M. BMAM de MBS-CRP-DSN-CS et al. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. 2016;39. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_isoref&pid=S1137-66272016000200009&lng=es&tlng=es
345. Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2.
346. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):120–43.
347. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Heal Nutr [Internet]*. 2015;18. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1368980014001542>
348. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1–10.
349. Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Agro Food Ind Hi Tech*. 2018;29(1):20–1.

350. Javier Basterra-Gortari F, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí J V., Fito M, et al. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1390–7.
351. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1824–30.
352. Esposito K. Effects of a Mediterranean-Style Diet on the Need for Antihyperglycemic Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 Sep 1;151(5):306. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00004>
353. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Española Cardiol*. 2008;61(7):752–64.
354. Codella R, Ialacqua M, Terruzzi I, Luzi L. May the force be with you: why resistance training is essential for subjects with type 2 diabetes mellitus without complications. *Endocrine* [Internet]. 2018;62(1):14–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1603-7>
355. Medicine AC of S. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10th editi. Kluwer W, editor. 2018.
356. Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(SUPPL. 2).
357. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care*. 2019;42(5):777–88.
358. Mozaffarian D, Ludwig DS. Dietary guidelines in the 21st century - A time for food. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(6):681–2.
359. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;70(18):2278–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.028>
360. Libby P, Hansson GK. Taming Immune and Inflammatory Responses to Treat Atherosclerosis *. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):173–6.
361. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D.

- Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(9):912–24.
362. Cardoso L de O, Carvalho MS, Cruz OG, Melere C, Luft VC, Molina M del CB, et al. Eating patterns in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): an exploratory analysis. *Cad Saude Publica.* 2016;32(5):1–14.
 363. Mayor Oxilia R. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Inst Med Trop [Internet].* 2010;5(2):23–9. Available from: <http://www.imt.edu.py/admin/uploads/Documento/v5n2a05.pdf>
 364. Pérez L. El estrés oxidativo: la paradoja del oxígeno. *Rev Cubana Endocrinol.* 2000;11(3):139–42.
 365. Centritto F, Iacoviello L, di Giuseppe R, De Curtis A, Costanzo S, Zito F, et al. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2009;19(10):697–706. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2008.11.009>
 366. PAUL M. RIDKER, M.D., CHARLES H. HENNEKENS, M.D., JULIE E. BURRING, S.C.D., AND NADER RIFAI PH.D. C Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular diseases in women. *Int J Res Pharm Sci.* 2017;8(3):476–9.
 367. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(18):2149–53.
 368. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Corella D, Castañer O, Lamuela-Raventós R-M, et al. Long-Term Immunomodulatory Effects of a Mediterranean Diet in Adults at High Risk of Cardiovascular Disease in the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016;146(9):1684–93.
 369. Mitjavila MT, Fandos M, Salas-Salvadó J, Covas MI, Borrego S, Estruch R, et al. The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial. *Clin Nutr [Internet].* 2013;32(2):172–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.002>
 370. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. *PLoS One [Internet].* 2014;9. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100084>
 371. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):318–26.

372. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MAM, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):442–50.
373. Hurre S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J [Internet]*. 2017;40(5):257–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007>
374. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34(6):665–73.
375. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):10–6.
376. Madamanchi NR, Hakim ZS, Runge MS. Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: The disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J Thromb Haemost*. 2005;3(2):254–67.
377. Eleuteri Ermanno, Magno Francesca, Gnemmi Isabella, Carbone Marco, Colombo Marilena, La Rocca Giampiero, Anzalone Rita, Tarro Genta Francesco, Zummo giovanii, Di Stefano Antonino GP, Corrao S, Carbone M, Loria T, Iacono M Lo, Colombo M, et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure. *In Vitro*. 2009;(5):2238–47.
378. Schwanstecher M. AMP Activated Protein Kinase and Metabolic Control. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;203:303–30.
379. Salt IP, Hardie DG. AMP-Activated Protein Kinase: An Ubiquitous Signaling Pathway with Key Roles in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(11):1825–41.
380. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(2):121–35.
381. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424–31.
382. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1993;22(4 SUPPL. 1):A6–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)
383. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;301(6):2181–90.
384. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure

- and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(21):1712–9.
385. Chandrakala AN, Sukul D, Selvarajan K, Sai-Sudhakar C, Sun B, Parthasarathy S. Induction of brain natriuretic peptide and monocyte chemotactic Protein-1 gene expression by oxidized low-density lipoprotein: Relevance to ischemic heart failure. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2012;302(1):165–77.
386. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V., et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *Jama*. 2001;285(18):2370.
387. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432189>
388. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, Eggebeen J NB. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction A Randomized, Controlled Trial. *JAMA*. 2016;315 (1):36–46.
389. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position paper of the ESC working group on thrombosis - Task force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1087–107.
390. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res* [Internet]. 2019;124(5):779–98. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>
391. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veronese N, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(2):601–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.04.024>
392. Gachet C. Antiplatelet drugs: Which targets for which treatments? *J Thromb Haemost*. 2015;13(S1):S313–22.
393. Pierre-Emmanuel M, Marie-Christine A. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: Mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):669–80.
394. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, et al. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*. 2014 Jun 12;9(6).

395. J Ruef , K Peter, T K Nordt, M S Runge, W Kübler CB. Oxidative stress and atherosclerosis: its relationship to growth factors, thrombus formation and therapeutic approaches. *Thromb Haemost.* 1999;82:32,37.
396. Koppenol H, Koppenol H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. 2022;(73).
397. Heller AR, Theilen HJ, Koch T. Fish or chips? *News Physiol Sci.* 2003;18(2):50–4.
398. Clark A, Mach N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise. *Front Physiol.* 2017;8(MAY).
399. Brenowitz AGRB. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on Effects of Intensive Compared to Standard Blood Pressure Control. *Circulation.* 2017;137(2):134–43.
400. Soria-florido MT. Dysfunctional HDLs are Associated with a Greater Incidence of Acute Coronary Syndrome in a Population at High Cardiovascular Risk : A Nested- Case Control Study.
401. Laight DW, Carrier MJ, Änggård EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2000;47(3):457–64.
402. R R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *n engl j med.* 1999;340:115–26.
403. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 2014;186(17).
404. Terés S, Barceló-Coblijn G, Benet M, Álvarez R, Bressani R, Halver JE, et al. Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(37):13811–6.
405. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab [Internet].* 2019;29(3):592–610. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.018>
406. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(11):4410–5.
407. Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):377–85.
408. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, et al. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes

- analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(5):e6–17. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30074-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30074-9)
409. Castro-Barquero, S., Ribó-Coll, M., Lassale, C. et al. Mediterranean Diet Decreases the Initiation of Use of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors and Their Associated Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(12).
 410. Capurso C, Massaro M, Scoditti E, Vendemiale G, Capurso A. Vascular effects of the Mediterranean diet Part I: Anti-hypertensive and anti-thrombotic effects. 2014 [cited 2020 Jun 15]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2014.07.001>.
 411. Sanches Machado D’Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Corrêa Souza G. Mediterranean diet and other dietary patterns in primary prevention of heart failure and changes in cardiac function markers: A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(1).
 412. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575–81.
 413. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, Zannidi D, Foster C, Johnson L, et al. The combined effect of promoting the mediterranean diet and physical activity on metabolic risk factors in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2018;10(11).
 414. Hernández Á, Castañer O, Tresserra-Rimbau A, Pintó X, Fitó M, Casas R, et al. Mediterranean Diet and Atherothrombosis Biomarkers: A Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(20):1–7.

11. ANEXO

2021

M. Ribó-Coll, S. Castro-Barquero, G. Càrdenas-Fuentes, R. Moure, M. Fitó, A. Hernáez. La dieta mediterrània disminueix la possibilitat de començar tractaments farmacològics cardiovasculars en població adulta gran amb risc cardiovascular elevat. Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. Circular Farmacèutica 2021 vol.79 núm. 1 ESPECIAL BEQUES I PREMIS



BEQUES COL·LEGIALS

La dieta mediterrània disminueix la possibilitat de començar tractaments farmacològics cardiovasculars en població adulta gran amb risc cardiovascular elevat

M. Ribó-Coll, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Programa de doctorat en Alimentació i Nutrició, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

Institut de Nutrició i Seguretat Alimentària de la Universitat de Barcelona (INSA-UB). 08921 Santa Coloma de Gramenet.

S. Castro-Barquero, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona; Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatologia de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

G. Cárdenas-Fuentes, ISGlobal – Campus Mar, Barcelona; Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

R. Moure, Big Van Ciencia, Barcelona.

M. Fitó, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona; Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatologia de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

A. Hernáez, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Consorcio CIBER, M.P. Fisiopatologia de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona.

INTRODUCCIÓ

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de morbiditat i mortalitat en els països desenvolupats. Dades de l'Organització Mundial de la Salut asseguren que l'any 2015, 17,7 milions de persones van morir per aquesta causa, xifra que representa un 31% de totes les morts registrades al món¹. Un estil de vida correcte, basat en una dieta saludable i una pràctica regular d'activitat física, ha demostrat ser clau per prevenir la malaltia cardiovascular^{2,3}. Entre les dietes cardioprotectors, la mediterrània (DM) és una de les més estudiades. La DM es defineix com un model d'alimentació saludable propi dels països de la conca del Mediterrani i es caracteritza per: una ingesta notable d'oli d'oliva verge, fruita seca, fruita, verdura, llegum i cereals integrals, un consum moderat de peix, marisc i carn blanca, un consum baix de productes lactis, carn vermella i processada i la ingesta ocasional d'alcohol en forma de vi en els àpats principals².

Evidències d'alt valor científic obtingudes a estudis observacionals i assaigs clínics controlats aleatoritzats com l'estudi PREDIMED (*PRE*venición con *Di*eta *MEDI*terrànea) indiquen que seguir una DM fa disminuir el risc de desenvolupar diverses malalties cardiovasculars com infarts de miocardi o ictus letals i no letals en diverses poblacions^{2,4,5}. Aquests beneficis es podrien atribuir a la capacitat de la DM de millorar nombrosos factors de risc

cardiovascular⁶. Molt pocs estudis, però, han avaluat la capacitat de la DM per fer baixar l'ús de la medicació associada a les patologies cardiovasculars.

El nostre projecte de recerca becat pel Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona tracta de determinar si una intervenció continuada amb DM és capaç de reduir la necessitat de prendre medicació relacionada amb aquestes malalties en una població d'adults grans amb risc cardiovascular elevat que formaven part de l'estudi PREDIMED. En aquesta revisió comentem els primers resultats preliminars del projecte i fem una revisió bibliogràfica de totes les publicacions que han tractat el tema fins a avui.

METODOLOGIA DEL PROJECTE DE RECERCA

Població d'estudi

La nostra població d'estudi procedia de l'estudi PREDIMED. Es tractava d'un assaig multicèntric, aleatoritzat i controlat l'objectiu del qual era determinar els efectes d'una intervenció amb DM en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars en individus amb risc cardiovascular alt. Els participants elegibles eren homes d'entre 55 i 80 anys i dones de 60 a 80 anys sense malaltia cardiovascular en el moment d'incorporar-se a l'estudi, però que presentaven diabetis de tipus 2 i tres o més dels següents factors de risc cardiovascular: 1) tabaquisme, 2) hipertensió, 3) nivells alts de colesterol a lipoproteïnes de baixa densitat, 4) baixes concentracions de coleste-

rol a lipoproteïnes d'alta densitat, 5) sobrepès/obesitat i 6) antecedents familiars de malaltia coronària prematura. Una descripció detallada dels criteris d'inclusió i exclusió està disponible en publicacions anteriors^{2,5}. El protocol de l'estudi complia els principis de la Declaració d'Hèlsinki, va ser aprovat pels comitès ètics de tots els centres de reclutament i va ser registrat amb el codi Internacional d'Assaig Controlat Aleatori Estàndard ISRCTN35739639 <http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>^{2,5}. Tots els participants van donar el consentiment informat per escrit abans d'unir-se a l'estudi.

Intervenció nutricional

Els voluntaris van ser assignats a l'atzar a una d'aquestes tres intervencions (en una proporció de 1:1:1): 1) una DM enriquida amb oli d'oliva verge extra (DM-OOVE), 2) una DM enriquida amb fruita seca variada (DM-FS) i 3) una dieta de control amb consells per reduir tot el greix de la dieta.

Les intervencions de la DM promouien: 1) el consum de fruita, verdura, llegum, fruita seca variada i peix, 2) l'ús d'OOVE com a greix culinari principal, 3) una disminució de la ingesta de greixos animals, aliments ultraprocesats i begudes ensucrades, 4) la substitució de carn vermella/processada per carn d'aviram i 5) el consum d'aliments cuinats amb mètodes casolans (el tradicional "sofregit"). Els integrants del grup DM-OOVE van rebre 1 L/setmana d'oli d'oliva verge extra i els del grup DM-FS, 210 g/setmana de fruita seca variada (ametlles, avellanes i nous) a més d'una aportació addicional per cobrir les necessitats familiars i promoure el compliment de la intervenció. Entre els participants assignats al grup de control vam promoure: 1) el consum de verdura, fruita, llegum, productes lactis baixos en greix i peix magre, 2) una disminució del consum de carn vermella rica en greix i processada, greix visible en carn i sopes, peix blau, marisc enllaunat amb oli, greixos per untar i productes comercials de fleca. Més detalls de la intervenció dietètica estan disponibles en articles anteriors^{2,5}.

Esdeveniments d'interès. Debut de medicació

A les visites basals i de seguiment anual vam recollir dades de l'ús (sí/no) dels principals fàrmacs cardiovasculars i cardiometabòlics relacionats. Pel que fa

a les teràpies antih hipertensives, vam registrar informació de l'ús d'inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonistes del calci, diürètics tiazides i semblants a tiazides, diürètics de la nansa, antagonistes dels receptors de mineralocorticoides, β -blocadors, α -blocadors i altres famílies antih hipertensives menors. Amb relació a l'ús de fàrmacs hipolipemians, vam recollir qualsevol ús d'estatines o de fibrats. Quant a medicaments hipoglucemians vam incloure biguanides, tiazolidinedions, sulfonilurees, meglitinides, anàlegs/agonistes del pèptid similar al glucagó, inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidors de l' α -glicosidasa i insulina. Pel que fa a agents antitrombòtics, vam aplegar informació de l'ús d'antiagregants plaquetaris (àcid acetilsalicílic a dosis antiagregants, cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, ditzazol, ticlopidina i triflusal) i inhibidors de l'epòxid reductasa de la vitamina K (warfarina i acenocumarol, també coneguts com antagonistes de la vitamina K). Finalment, vam registrar també qualsevol ús de fàrmacs antianginals com els nitrats (nitroglicerina, isosorbat mononitrat, molsidomina) i altres fàrmacs per a l'angina de pit (trimetazidina, ivabradina, ranolazina) i l'ús de glucòsids cardíacs.

Amb aquestes dades, vam definir la incidència de l'inici de l'ús de qualsevol d'aquestes teràpies entre els usuaris no tractats al començament de l'estudi que durés fins a l'última visita amb dades del voluntari⁷. Pel que fa als casos dubtosos, només vam tenir en compte resultats vàlids de qualsevol inici de medicació que persistís com a mínim al llarg de tres visites de seguiment, que durés fins a la última visita amb dades del voluntari i que no es basés en més d'una visita en què no s'informés de l'ús del medicament.

Covariables

El personal de l'estudi amb formació sanitària va registrar dades basals referides a edat, sexe, nivell educatiu, prevalença de diabetis, hipercolesterolèmia, hipertriglicèridèmia i hipertensió, pressió arterial sistòlica, índex de massa corporal i hàbit de fumar^{2,5}. Els nivells de glucosa, colesterol total i triglicèrids els van avaluar laboratoris locals en mostres de plasma en dejú nocturn recollides en començar l'estudi i emmagatzemades a -80°C fins a l'anàlisi. Vam fer una estimació de la pràctica d'activitat

física en el temps lliure (en equivalents metabòlics de tasca-minut per dia) mitjançant el qüestionari autoadministrat d'activitat física en el temps lliure de Minnesota, validat prèviament en homes i dones adults espanyols^{8,9}. Finalment, a partir d'un qüestionari de freqüència d'aliments de 137 elements també prèviament validat en població espanyola adulta¹⁰, vam calcular el consum d'alcohol (en g/dia) i la ingesta d'energia (en kcal/dia).

Anàlisis estadístiques

En primer lloc, vam avaluar si hi havia diferències en el risc d'iniciar l'ús de fàrmacs entre els participants no tractats al principi de l'estudi (i, en alguns casos, el risc d'augmentar el nombre de medicacions per a una patologia concreta dels participants medicats al començament del projecte) en les intervencions dietètiques amb DM i el grup control amb dieta baixa en greixos per models de regressió de riscos proporcionals de Cox. Vam definir el temps de seguiment com el nombre de dies entre la data d'inscripció i: 1) el punt mitjà entre l'última visita en què el participant ja no prenia la medicació i la primera en què se'n va informar¹¹, 2) 6 anys de seguiment màxim i 3) a 1 de desembre del 2010, allò que hagués passat primer. Els models de regressió els vam estratificar per sexe, lloc de reclutament i nivell d'educació (primària/secundària/superior/informació no disponible), i vam ajustar per edat (continu), diabetis (sí/no), hipercolesterolèmia (sí/no), hipertriglicèridèmia (sí/no), hipertensió (sí/no), consum de tabac (actual/anterior/mai), índex de massa corporal (continu), ingesta d'alcohol (continu), activitat física en temps lliure (continu) i dos *propensity scores* destinats a corregir les desviacions teòriques al procés d'aleatorització (calculats a partir de 30 variables basals)². Per evitar sobreajustar les nostres anàlisis, hem substituït les covariables següents en els models: "diabetis" per als nivells de glucosa en dejú a les anàlisis en començar d'ús de medicació hipoglucèmia, "hipertensió" per pressió arterial sistòlica a les anàlisis de l'inici d'ús de medicació antihipertensiva, "hipercolesterolèmia" per als nivells de colesterol total de les anàlisis del començament d'estatines, i "hipertriglicèridèmia" per a les concentracions de triglicèrids en les anàlisis a l'inici d'ús de fibrats. En tots els casos, hem utilitzat estimadors sòlids de variància² i hem aplicat els

models Cox mitjançant el paquet "survival" amb R Software¹².

STATE-OF-THE-ART I RESULTATS PRELIMINARS DEL PROJECTE

La dieta mediterrània i l'ús d'antihipertensius

La hipertensió arterial és un dels factors de risc més destacats en les malalties cardiovasculars (el *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* estima que, aproximadament, 7,1 milions de morts a l'any són atribuïbles a la hipertensió¹³). L'estudi elaborat per Toledo E et al. en el context de l'estudi PREDIMED va demostrar que les dues intervencions amb DM (DM-OOVE i DM-FS) van reduir significativament els valors de pressió arterial diastòlica amb relació al grup control¹⁴. Un altre sub-estudi de Doménech M et al. va observar que les dues intervencions amb DM també havien reduït la pressió arterial mesurada de forma ambulatoria 24 hores¹⁵. Aquests efectes s'han confirmat en meta-anàlisis d'estudis observacionals¹⁶ i d'assaigs clínics¹⁷. Amb relació als mecanismes relacionats amb la funció endotelial (íntimament relacionats amb la tensió arterial), la intervenció amb DM-OOVE la vam associar a nivells més alts de metabòlits de l'òxid nítric (potencialment deguts a una millor producció o alliberació d'aquesta substància de les cèl·lules endotelials, principal responsable del fenomen de vasodilatació) i la intervenció amb DM-FS va ser associada a menors nivells d'endotelina-1 (un biomarcador relacionat amb dany a la barrera endotelial)¹⁶.

Era esperable, doncs, que seguir una DM pogués estar relacionat amb una necessitat menor de prendre medicació antihipertensiva. Les nostres dades preliminars suggereixen que, si analitzem de forma conjunta les dues intervencions amb DM, aquestes s'associen amb una reducció del risc de debutar medicació antihipertensiva (en un model només ajustat per edat, sexe i centre de reclutament). La intervenció amb DM-OOVE també s'associa a un risc menor d'incrementar el nombre de medicacions antihipertensives als participants medicats amb dos tractaments hipotensors al començament de l'estudi. Aquestes dades concorden amb evidències prèvies que indiquen que les modificacions en l'estil de vida

relacionades amb millores dels nivells de pressió arterial també comporten una necessitat de medicació antihipertensiva menor. Per exemple, un estudi previ ha demostrat els efectes beneficiosos del consum d'oli d'oliva verge sobre la necessitat de medicaments antihipertensius¹⁹. D'altra banda, el consum d'aliments rics en fibra com cereals integrals s'ha associat a una reducció de la necessitat de medicaments antihipertensius i a una millora de la pressió arterial en comparació amb cereals refinats²⁰. Finalment, amb relació a altres modificacions beneficioses de l'estil de vida, un estudi de cohorts en població general escandinava també ha informat que la pràctica de nivells elevats d'activitat física estan relacionats amb un menor risc d'haver de començar a prendre medicaments antihipertensius²¹.

La dieta mediterrània i l'ús de medicacions hipolipemiantes

L'estudi PREDIMED ha mostrat que fer una intervenció amb DM tres mesos, augmenta els nivells de colesterol en lipoproteïnes d'alta densitat i disminueix els nivells de triglicèrids²². Una metaanàlisi d'assaigs clínics aleatoritzats controlats amb dietes de tipus mediterrani va confirmar aquest efecte²³. Més enllà dels efectes sobre la quantitat de lípids a circulació, la intervenció amb DM-OOVE també s'ha relacionat amb millores en les propietats funcionals de les lipoproteïnes d'alta densitat²⁴ i amb una menor aterogènica de les lipoproteïnes de baixa densitat²⁵⁻²⁷, dada que suggereix un benefici qualitatiu i quantitatiu sobre el metabolisme de lipoproteïnes.

Novament, aquestes evidències portarien a pensar que seguir una DM hauria de disminuir la necessitat d'utilitzar medicacions hipolipemiantes, especialment aquelles destinades a reduir les concentracions de triglicèrids. Els nostres resultats preliminars suggereixen que seguir qualsevol de les dues intervencions amb DM fa baixar el risc de debutar en l'ús de fibrats, mentre que no afecta la necessitat d'estatines en la nostra població. Amb relació a aquest tema, hi ha estudis centrats en la possible sinèrgia entre la dieta mediterrània i alguns dels components que inclou (p. e. l'oli d'oliva) a efectes de les estatines. Fer una dieta de tipus mediterrani modificada, rica en àcids grassos poliinsaturats omega-3, va potenciar eficaç-

ment l'efecte hipocolesterolemiant de la simvastatina i va contrarestar l'efecte elevador de la insulina en dejú associat a aquest fàrmac, sense afectar els nivells circulants d'antioxidants com el β -carotè i l'ubiquinol-10 (tot i que l'efecte de la simvastatina va ser tres vegades superior al del tractament dietètic)²⁸. Un altre estudi d'intervenció amb una dieta rica en oli d'oliva ha demostrat ser capaç de millorar els efectes hipolipemiantes de la simvastatina amb una dieta rica en oli de gira-sol en homes amb un risc cardiovascular alt²⁹. Finalment, un altre estudi destaca l'efecte additiu entre el tractament hipocolesterolemiant amb estatines i seguir una DM amb el risc de desenvolupar el primer episodi de malaltia cardiovascular en adults sense historial d'aquest tipus de patologia³⁰.

La dieta mediterrània i l'ús d'antidiabètics

La diabetis de tipus 2 és una de les principals causes de pèrdua d'anys de vida saludables³¹ que té greus conseqüències econòmiques en el cost del tractament³² i està molt relacionada amb un risc cardiovascular superior³³. Canvis en l'estil de vida com fer una dieta equilibrada, deixar de fumar i estar físicament actiu, prevenen l'aparició i ajuden a controlar la malaltia^{34,35}. Seguir una DM s'ha relacionat amb un desenvolupament menor de la diabetis de tipus 2 en individus amb alteracions del metabolisme de la glucosa en estudis observacionals³⁶ i aquesta associació s'ha confirmat a l'estudi PREDIMED^{37,38}. En el marc d'aquest estudi, la DM també ha demostrat reduir el risc de desenvolupar complicacions vasculars als pacients amb diabetis com la retinopatia³⁹. A més, una metaanàlisi d'estudis d'intervenció ha evidenciat que seguir una DM, millora nombrosos factors de risc relacionats amb la patologia (disminueix els nivells de glucosa en dejú, les concentracions d'insulina en sang i els nivells de hemoglobina glicosilada i augmenta la sensibilitat a l'acció de la insulina segons l'índex HOMA-IR)²³. D'acord amb una metaanàlisi d'estudis observacionals, seguir una DM també va associat a una incidència i una mortalitat menors per malalties cardiovasculars en pacients amb diabetis de tipus 2⁴⁰.

Amb relació a l'ús de medicació antidiabètica, seguir una DM ha demostrat reduir el risc de començar a prendre medicaments per reduir la glucosa en pacients dia-

bètics no tractats en el marc de l'estudi PREDIMED⁷. Altres estudis d'intervenció amb un patró dietètic similar a la DM combinat amb una reducció de la ingesta d'hidrats de carboni també han evidenciat un retard en la necessitat de medicació antidiabètica i una freqüència de remissió de la patologia superior^{41,42}, i canvis més favorables en el control glucèmic i en els factors de risc coronari⁴². Els nostres resultats preliminars suggereixen que seguir una DM també va associat a un risc menor d'haver d'augmentar el nombre de medicacions antidiabètiques en aquells voluntaris tractats amb un fàrmac hipoglucemiant en començar l'estudi. Per tant, la DM sembla una bona estratègia preventiva per disminuir la necessitat d'utilitzar medicaments hipoglucemiant en diferents tipus de pacients amb diabetis de tipus 2.

La dieta mediterrània i l'ús d'antitrombòtics

Com ja hem explicat, es creu que la DM exerceix beneficis cardiovascular mitjançant la millora del metabolisme de la glucosa, la funció endotelial, l'estrès oxidatiu i la inflamació de baix grau⁶. Se sap poc, però, dels efectes d'aquest patró dietètic sobre la trombosi. De moment sabem que la DM s'ha relacionat amb millores en: els biomarcadors d'aterotrombosi com el fibrinogen, els àcids grassos lliures en circulació o les funcions antitrombòtiques de les lipoproteïnes d'alta densitat⁴³, la funció plaquetària⁴⁴, el recompte de plaquetes⁴⁵ i els nivells circulants de microvesícules protrombòtiques⁴⁶. Tot i així, cap assaig d'intervenció no ha avaluat els efectes d'un patró dietètic saludable com la DM en resultats més clínics relacionats amb la trombosi com ara la iniciació d'ús de medicaments antitrombòtics. Una reducció del risc de començar teràpia amb antagonistes de la vitamina K podria ser deguda a una disminució de la incidència de patologies per a les quals són el tractament d'elecció com la trombosi venosa profunda⁴⁷. A més, una disminució de l'ús de fàrmacs antiplaquetaris podria estar relacionada amb una reducció de la presència d'individus amb lesions ateroscleròtiques greus⁴⁸.

Els nostres resultats preliminars suggereixen que fer la intervenció amb DM-OOVE redueix el risc de debutar en l'ús d'antagonistes de la vitamina K. Aquests medicaments són una de les estratègies farmacològiques bàsi-

ques contra la fibril·lació auricular, el tromboembolisme venós i les respostes trombòtiques posteriors a intervencions quirúrgiques⁴⁷, de manera que les nostres troballes suggereixen un benefici en un esdeveniment íntimament relacionat amb la incidència de malalties que tenen a veure amb la trombosi. Pocs altres estudis basats en modificacions de l'estil de vida han mostrat possibles efectes protectors sobre l'ús de medicació antitrombòtica. Només un estudi que va investigar la influència de l'activitat física regular sobre la resposta a la warfarina va suggerir que aquesta anava associada a menors complicacions derivades de l'ús (risc d'hemorràgia menor)⁴⁹.

Limitacions del projecte

En principi, aquestes anàlisis s'han de considerar exploratòries. El nostre projecte té algunes limitacions. En primer lloc, els debuts d'ús de fàrmacs no eren un punt final predeterminat en el protocol de l'estudi PREDIMED. En segon lloc, els participants PREDIMED són individus grans amb un risc cardiovascular elevat, en conseqüència, les nostres conclusions no es poden generalitzar a altres poblacions. En tercer lloc, les intervencions amb DM es van basar en modificacions modestes de la dieta, aplicables a la vida real, i la dieta control va ser una intervenció protectora baixa en greixos. Aquest aspecte limitava substancialment les diferències detectables entre grups i explica la manca d'efectes significatius en alguns esdeveniments. En quart lloc, només vam poder recopilar informació categòrica sobre l'ús/no ús en cada visita de l'estudi i no vam poder estudiar canvis en la dosi prescrita o consumida. Finalment, algunes de les nostres covariables es van basar en dades autoinformades com l'activitat física en el temps lliure i el consum d'alcohol, la qual cosa pot implicar una confusió residual.

CONCLUSIONS

Les evidències prèvies i les nostres dades indiquen que seguir una DM millora els factors de risc cardiovascular i suggereixen que aquest patró dietètic va associat a una reducció en el risc de començar a ser usuari de medicació per malalties cardiovasculars. Així, reforcem la idea que la DM és un patró alimentari útil en la prevenció de la malaltia cardiometabòlica en persones grans amb un risc cardiovascular elevat.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí J V, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29897866>
- Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Claire B, Smith F, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/5/3/e002495/DC1/embed/>
- Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:779–798. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817261>
- Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Warnberg J, Aros F, Ruiz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Muñoz MA, Martínez JA, Saez G, Serra-Majem L, Pinto X, Mitjavila MT, Tur JA, Portillo MP, Estruch R. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41:377–385. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172932>
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940230>
- Basterra-Gortari FJ, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, Babio N, Sorlí J V, Fito M, Ros E, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Estruch R, Serra-Majem L, Pinto X, González JL, Bulló M, Castañer O, Alonso-Gómez Á, Forga L, Arós F. Effects of a Mediterranean eating plan on the need for glucose-lowering medications in participants with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the PREDIMED trial. *Diabetes Care*. 2019;42:1390–1397. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31182491>
- Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197–1209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209878>
- Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431–1437. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949009>
- Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103:1808–1816.
- Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimäki M, Batty GD. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep*. 2016 [cited 2020 Jun 11];6:24780. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep24780>
- Therneau TM. Package "survival": Survival Analysis. 2018. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/survival.pdf>
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pintó X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Sorlí J V, Martínez-González MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3849640&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós R-M, Toledo E, Estruch R, Coca A, Ros E. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids. *Hypertension*. 2014;64:69–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799608>
- Kastorini C-MM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392646>
- Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016 [cited 2020 May 6];48:42–53.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483006>
- Storniole CE, Casillas R, Bulló M, Castañer O, Ros E, Sáez GT, Toledo E, Estruch R, Ruiz-Gutiérrez V, Fitó M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Mitjavila MT, Moreno JJ. A Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil or nuts improves endothelial markers involved in blood pressure control in hypertensive women. *Eur J Nutr*. 2017;56:89–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-015-1060-5>
- Ferrara LA, Raimondi AS, D'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837–842. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737284>
- Pins JJ, Geleva D, Keenan JM, Frazel C, O'Connor PJ, Cherney LM. Do whole-grain oat cereals reduce the need for antihypertensive medications and improve blood pressure control? *J Fam Pract*. 2002;51:353–359.
- Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for antihypertensive drug treatment in 25-64-year-old populations in Eastern and southwestern Finland. *J Hypertens*. 2005;23:293–299.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818923>
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018 [cited 2020 Jul 29];72:30–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488692>
- Hernaez A, Castañer O, Elosua R, Pinto X, Estruch RR, Salas-Salvadó J, Corella D, Aros F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fito M, Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch RR, Salas-Salvadó J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Fiol M, Ortega-Calvo M, Ros E, Martínez-González MA, de la Torre R, López-Sabater MC, Fitó M. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135:633–643. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193797>
- Hernández Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Martínez-González MA, Fiol M, Lapetra J, de la Torre R, López-Sabater MCC, Fitó M. The Me-

- diterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:1601015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371298>
26. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater MDC, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas M-I. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195–1203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563030>
 27. Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Arós F, Vila J, Corella D, Díaz O, Sáez G, de la Torre R, Mitjavila M-T, Muñoz MA, Lamuela-Raventós R-M, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Ros E, Serra-Majem L, Covas M-I. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:543–550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574190>
 28. Julia A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002;287:598–605.
 29. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Gutiérrez-García O, Carbajal A. Olive oil-diet improves the simvastatin effects with respect to sunflower oil-diet in men with increased cardiovascular risk. A preliminary study. *Nutr Hosp*. 2009;24:333–339.
 30. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Georgiopoulos GA, Pitsavos C, Chrysohou C, Skoumas I, Ntertimani M, Laskaris A, Papadimitriou L, Tousoulis D, Stefanadis C, the ATTICA Study group. Adherence to Mediterranean Diet Offers an Additive Protection Over the Use of Statin Therapy: Results from the ATTICA Study (2002-2012). *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13:778–787.
 31. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Sattar N, Rutter MK, Ashcroft DM. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: A population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care*. 2017;40:338–345.
 32. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669–2701. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dci18-0033>
 33. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1697–1699. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-9911>
 34. Milicevic Z, Raz I, Beattie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, Kowalska I, Galic E, Tan M, Hanefeld M. Natural History of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: Role of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31:S155–S160. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc08-s240>
 35. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:S120–S143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357208/>
 36. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18:1292–1299. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145972>
 37. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929998>
 38. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí J V, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573661>
 39. Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Basora J, Basterra-Gortari FJ, Zanon-Moreno V, Muñoz MÁ, Salas-Salvadó J, PREDIMED Study Investigators. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:2134–2141. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370380>
 40. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiouliou E, Khan T, Kendall CWC, Kahleova H, Rahelić D, Sievenpiper JL, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:1207–1227. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676058/>
 41. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1824–1830. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722497>
 42. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:306–314.
 43. Hernández A, Castañer O, Tresserra-Rimbau A, Pintó X, Fitó M, Casas R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lapetra J, Gómez-Gracia E, Arós F, Fiol M, Serra-Majem L, Ros E, Estruch R. Mediterranean Diet and Atherothrombosis Biomarkers: A Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2020:e2000350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918853/>
 44. Pignatelli P, Pastori D, Farcomeni A, Nocella C, Bartimoccia S, Vicario T, Bucci T, Carnevale R, Violi F. Mediterranean diet reduces thromboxane A2 production in atrial fibrillation patients. *Clin Nutr*. 2015;34:899–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288566/>
 45. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G, Moli-sani Project Investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood*. 2014;123:3037–3044. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687087>
 46. Chiva-Blanch G, Sala-Vila A, Crespo J, Ros E, Estruch R, Badimon L. The Mediterranean diet decreases prothrombotic microvesicle release in asymptomatic individuals at high cardiovascular risk. *Clin Nutr*. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147198/>
 47. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen S, Lip GYH, Morais J, Rasmussen L, Siegbahn A, Verheugt FWA, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost*. 2013;110:1087–1107. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-06-0443>
 48. Sibbing D, Angiolillo DJ, Huber K. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017;117:1240–1248. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-12-0963>
 49. Shendre A, Beasley TM, Brown TM, Hill CE, Arnett DK, Limdi NA. Influence of regular physical activity on warfarin dose and risk of hemorrhagic complications. *Pharmacotherapy*. 2014;34:545–554.