



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efecto de la Dieta Mediterránea sobre los valores ambulatorios de la presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular

Mónica Doménech Feria-Carot

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.

**EFEECTO DE LA DIETA MEDITERRANEA SOBRE LOS
VALORES AMBULATORIOS DE LA PRESIÓN
ARTERIAL EN PACIENTES DE ALTO RIESGO
CARDIOVASCULAR**

Tesis Doctoral Presentada por

Mónica Doménech Feria-Carot

Para acceder al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Junio 2015

Los doctores:

Antonio Coca Payeras, Catedrático de la Universidad de Barcelona

y

Emilio Ros Rahola, Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral “**Efecto de la Dieta Mediterránea sobre los valores ambulatorios de la PA en pacientes de alto riesgo cardiovascular**” ha sido realizada por Mónica Doménech Feria-Carot, bajo nuestra Dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona. El trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al título de DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA en el marco del programa de Doctorado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

Fdo: Antonio Coca Payeras

Director de la Tesis

Fdo: Emilio Ros Rahola

Co-Director de la Tesis

Barcelona, 10 de Junio15.

Los doctores:

Antonio Coca Payeras, Catedrático de la Universidad de Barcelona

y

Emilio Ros Rahola, Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral **“Efecto de la Dieta Mediterránea sobre los valores ambulatorios de la PA en pacientes de alto riesgo cardiovascular”** presentada por la doctoranda Mónica Doménech Fera-Carot, se ha realizado siguiendo la normativa vigente del consejo del Departamento de Medicina.

De acuerdo a dicha normativa, la presente Tesis Doctoral, se presenta en formato clásico, que consiste en la generación de una publicación original como primer o segundo autor (dentro de los 5 años previos a la presentación de la Tesis) en una revista indexada, situada, como mínimo, en los dos primeros cuartiles de su área de conocimiento.

Fdo: Antonio Coca Payeras

Fdo: Emilio Ros Rahola

Director de la Tesis

Co-Director de la Tesis

Barcelona, 10 de Junio 2015



A mis chicos, Javier, Jan i Roger

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Javier Sobrino, por ser mi punto de partida, mi punto de apoyo y mi guía en el camino. Con él aprendí la pasión por la medicina, la exigencia del conocimiento, la importancia de ser crítico y la necesidad de no cesar en la búsqueda de nuevos retos.

Al Dr. Antonio Coca, por abrirme la puerta de su “casa”, la Unidad de HTA del Hospital Clinic, y por dejarme sentir parte de ella. Por estar siempre “ahí”, por enseñarme el arte de la persuasión, de la constancia en el trabajo y el placer por las cosas bien hechas. Exigente, constante, cercano y amigo.

Al Dr. Emilio Ros, del que admiro por encima de todo su capacidad insaciable de conocimiento y su inherente espíritu investigador. Gran conocedor del arte de las letras. Gracias por enseñarme la esencia de los investigadores, por compartir tus conocimientos y por la gran ayuda, guía y colaboración en la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr. Ramón Estruch, por poner la primera piedra, por apostar por la monitorización ambulatoria, por ser generoso, y por impulsar y apoyar el desarrollo de este proyecto.

Finalmente querría agradecer a todos mis compañeros y especialmente a Merce, Ana, Carme, Rosa, Aleix y Emili C , por su colaboración en este proyecto y los ánimos para mirar siempre hacia delante.

MOTIVACIÓN PERSONAL

Tuve la enorme suerte de iniciar el camino de mi práctica clínica, de la mano del Dr. Javier Sobrino, conocedor de la “enfermedad” como pocos, con gran intuición clínica y un enorme espíritu científico. Aunque queda lejos, parece que fue ayer cuando recorríamos las camas de la salas en busca de signos, síntomas, grandes y elocuentes diagnósticos diferenciales...y entre todos aquellos conocimientos clínicos, su gran pasión, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular.

Desde el inicio me abrió las puertas de su Unidad de HTA y era difícil no contagiarse de esa “emoción”, de esa pregunta constante sobre las incógnitas de la medicina, de la importancia de la práctica clínica, de escuchar a los pacientes y de no cesar en la búsqueda de todo aquello que la evidencia no sabía...allí empecé sin duda a enamorarme...

Y esa semilla del espíritu investigador que sinceramente creo debiera tener todo médico, dio su fruto bajo la tutela del Dr. Antonio Coca y Dr. Emilio Ros. El primer día que escuché al Dr. Coca hablando sobre el riesgo cardiovascular y la importancia de la prevención y manejo de la HTA, supe que mi destino pasaba por seguir también su camino...y tuve suerte, porque durante casi 10 años he podido aprender y compartir gran parte de mi vida profesional con una de las personas más relevantes en el mundo de la HTA, que es grande no sólo en conocimientos, sino también como persona. Sin duda, esta tesis doctoral no tendría sentido sin la gran huella del Dr. Emilio Ros, que como buen “padre” de todos los que formamos parte del equipo de la Unidad de Lípidos, me ha guiado, me ha exigido y me ha enseñado, porque sin duda forma parte de su esencia, que el espíritu investigador es insaciable, y nunca muere.

¿Mi motivación personal para realizar mi tesis doctoral? Sin duda alguna, la esencia de estos 3 grandes hombres que he tenido la suerte de conocer.

ÍNDICE

	Página
1. ABREVIATURAS.....	17
2. ÍNDICE DE TABLAS.....	21
3. ANTECEDENTES DEL TEMA	
3.1 Introducción general.....	29
3.2 Efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea.....	31
3.3 Efectos beneficiosos del aceite de oliva.....	34
3.4 Efectos beneficiosos de los frutos secos.....	37
3.5 Dieta e Hipertensión arterial.....	43
3.6 Medida de la PA: Clínica y Ambulatoria.....	45
4. JUSTIFICACIÓN y PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....	53
5. HIPÓTESIS.....	57
6. OBJETIVOS.....	61
7. PACIENTES Y MÉTODOS	
7.1 Diseño del estudio.....	67
7.2 Sujetos del estudio.....	67
7.3 Intervención dietética.....	70
7.4 Variables del estudio.....	79
7.5 Estadística.....	82
8. RESULTADOS	83
9. DISCUSIÓN.....	101
10. CONCLUSIÓN.....	109
11. BIBLIOGRAFÍA.....	113

1. ABREVIATURAS

-
- HTA- Hipertensión Arterial
 - EC-Enfermedad coronaria
 - PA-Presión Arterial
 - ECV- Enfermedad cardiovascular
 - PAS-Presión arterial sistólica
 - PAD-Presión arterial diastólica
 - MUFA-Acidos grasos monoinsaturados
 - PUFA-Acidos grasos poliinsaturados
 - DMed-Dieta Mediterránea
 - FS-Frutos secos
 - IMC-Indice de masa corporal
 - SM-Síndrome metabólico
 - FRCV-Factores de riesgo cardiovascular
 - CFAO-Componente fenólico aceite de oliva
 - TGC-Triglicéridos
 - MVI-Masa ventricular izquierda
 - MAPA-Monitorización ambulatoria de la presión arterial

2. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- **FIGURA 1**
Clases de componente fenólicos del aceite de oliva.....35
- **TABLA 1**
Composición media de nutrientes por 100 gramos de frutos secos.....37
- **TABLA 2**
Contenido de calcio, sodio, potasio y magnesio de los FS (mg/100 g).....38
- **FIGURA 2**
Riesgo relativo de mortalidad coronaria y consumo de FS de los 5 estudios
prospectivos.....39
- **FIGURA 3**
Perfil circadiano de la PA durante el periodo completo de 24 horas.....46
- **TABLA 3**
Ventajas de la PA Ambulatoria sobre la PA clínica.....48
- **TABLA 4**
Valores de PA (mmHg) por MAPA en población adulta.....49
- **TABLA 5**
Indicaciones clínicas para la realización de una MAPA.....51
- **TABLA 6**
Puntuación cuantitativa de cumplimiento de la Dieta Mediterránea.....72
- **TABLA 7**
Recomendaciones generales a seguir en una dieta baja en grasas.....75
- **TABLA 8**
Puntuación cuantitativa de la dieta baja en grasa.....77
- **FIGURA 4**
Flujo de participantes en el estudio.....85

- **TABLA 9**
 Características basales de los participantes que completaron el estudio tras un año de intervención en función del grupo asignado.....86
- **TABLA 10**
 Consumo basal y cambio tras un año de intervención dietética de los principales grupos de alimentos en función del grupo asignado.....88
- **TABLA 11**
 Biomarcadores de adherencia de los alimentos suplementados al inicio y tras un año de intervención dietética.....90
- **TABLA 12**
 Niveles basales y cambios tras un año de intervención dietética en la ingesta energética y nutrientes en función del grupo asignado.....91
- **TABLA 13**
 Modificaciones terapéuticas del tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y antidiabético durante el año de intervención dietética.....93
- **TABLA 14**
 Niveles basales y cambios tras un año de intervención dietética en el gasto energético, parámetros de adiposidad, glucosa y lípidos en función del grupo de intervención dietética.....94
- **TABLA 15**
 Valores ambulatorios de presión arterial al inicio del estudio y el cambio de los valores observados tras un año de intervención en los 3 grupos de intervención dietética.....96

- **FIGURA 5**
Cambios ajustados de la presión arterial ambulatoria de 24-horas sistólica (A) y diastólica (B) tras un año de intervención dietética.....97
- **TABLA 16**
Perfil circadiano basal y tras un año de intervención dietética.....98
- **TABLA 17**
Grado de control de la PA clínica y ambulatoria al inicio y final del estudio.....99
- **FIGURA 6**
Cambios ajustados de PA sistólica ambulatoria en diversos subgrupos.....100

3. ANTECEDENTES DEL TEMA

3.1. Introducción general

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria (EC), insuficiencia cardíaca congestiva, ictus y enfermedad renal [1], cuya prevalencia sigue incrementándose exponencialmente a nivel global. Datos recientemente publicados del National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), efectuado entre los años 2007 y 2010, muestran que la HTA afecta al 33% (77,9 millones) de la población ≥ 20 años en Estados Unidos [2] y se estima que se incrementará hasta el 37,3 % en el año 2030 [3]. Dicha tendencia se va extendiendo incluso a países tradicionalmente de menor riesgo cardiovascular, como España, en el que en una cohorte representativa de la población general de 11.957 individuos ≥ 18 años, el 33% (3.983 individuos) presentaban cifras de presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, si bien $> 40\%$ desconocía dicha condición [4]. Estos datos alertan de la magnitud del problema y de la necesidad de incrementar todos los esfuerzos en aras a mejorar el diagnóstico, el tratamiento y, principalmente, la prevención.

En este sentido, ya en el año 1970, Keys y colaboradores [5] apuntaban la influencia que el “estilo de vida” podría tener en el desarrollo y/o prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV), haciendo hincapié especialmente en el papel relevante de la dieta. Un trabajo pionero de este autor fue el Estudio de los Siete Países [6], un estudio ecológico que englobó un total de 12.770 participantes entre 40-59 años procedentes de Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Noruega, Estados Unidos y la antigua Yugoslavia, seguidos inicialmente durante 5 años. Los autores observaron diferencias significativas en la mortalidad por ECV entre las diferentes cohortes, con una mayor incidencia en Finlandia, Estados Unidos y Holanda frente a los países del Sur de Europa y Japón, no justificables por factores de riesgo clásicos tales como tabaquismo, sobrepeso o actividad física. Sin embargo, al analizar otros factores como la dieta, observaron una relación significativa entre el consumo de grasas mono y poliinsaturadas y la menor incidencia de EC, sugiriendo por primera vez que el patrón

alimentario de los países del sur de Europa, con un bajo consumo de grasa de origen animal y rico en frutas y verduras, era un factor decisivo en la menor mortalidad cardiovascular [7]. Los resultados de dicho estudio son el pilar que sustenta hoy la creciente evidencia de los beneficios asociados a la llamada dieta mediterránea (DMed).

La existencia de este gradiente norte-sur en relación a la ECV se ha confirmado en otros estudios epidemiológicos, como el Proyecto MONICA (Multinational mONItoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease) [8], en la que Cataluña, sur de Francia e Italia presentaron menor incidencia y mortalidad por EC (tanto en hombres y mujeres) que los países del norte de Europa y Estados Unidos.

A tenor de esta evidencia, se han desarrollado numerosos estudios que demuestran el beneficio de la adherencia a una “dieta saludable” en la reducción de la ECV. Los datos del estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) publicados por Liu et al [9] y realizado en 3.154 participantes entre 18-30 años ponen de manifiesto la importancia de mantener un estilo de vida saludable a lo largo de 20 años de seguimiento. En dicho estudio la adherencia a una “dieta saludable” se asoció con el mantenimiento de un perfil de bajo riesgo cardiovascular (28.3% para dieta saludable en comparación con 22.4% para dieta poco saludable; $p < 0.01$) al llegar a la edad adulta, reduciendo por tanto la probabilidad de desarrollar ECV en el futuro. Es por ello que todas las guías de prevención cardiovascular sitúan la dieta y el estilo de vida como la piedra angular para la reducción y prevención del desarrollo de HTA y ECV [10].

Dentro de las modificaciones del estilo de vida que han mostrado beneficio en la reducción de los valores de PA se encuentra la reducción de peso, la reducción del consumo de sodio, el incremento en el consumo de potasio, la reducción del consumo excesivo de alcohol y la llamada Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [11, 12]. Inicialmente dicha dieta preconizaba el incremento en el consumo de frutas, verduras y productos lácteos

desnatados con un relativo bajo consumo de grasas totales y saturadas [13] y posteriormente se añadió la restricción de la ingesta de sodio con el objetivo de alcanzar una mayor reducción de los valores de PA [14].

El estudio clínico “Optimal Macronutrient Intake trial to Prevent Heart Disease” (OmniHeart) evaluó el efecto sobre la PA de individuos con prehipertensión e HTA de una intervención dietética basada en modificaciones de la dieta DASH y enfocada a maximizar su efecto hipotensor. Los resultados mostraron como, en comparación con una dieta rica en hidratos de carbono, el aumento del consumo de proteína vegetal reducía significativamente los valores de presión arterial sistólica (PAS) en 1,4 mmHg ($p=0,002$) y alcanzaba una reducción de 3,5 mmHg ($p=0,006$) en sujetos con HTA, mientras que una dieta rica en grasa insaturada, con especial incremento de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), se asoció con una reducción de PAS de 1,3 mmHg ($p=0,005$) en la cohorte global y de 2,9 mmHg ($p=0,02$) en sujetos hipertensos frente a la dieta rica en carbohidratos [15]. En estas últimas décadas, se ha consolidado el potencial vasculoprotector de la dieta y diversos alimentos y nutrientes. Las evidencias más sólidas de beneficio cardiovascular apuntan a un patrón alimentario basado en un elevado consumo de frutas, verduras y grasas monoinsaturadas, siendo el aceite de oliva la principal fuente de grasa en la DMed, si bien existen pocos datos sobre su efecto en la reducción de la PA.

3.2. Beneficios de la dieta mediterránea en la prevención cardiovascular

Desde los años 90, la evidencia científica sobre los beneficios de la DMed en la prevención de la ECV y reducción de las cifras de PA y mejoría del perfil cardiometabólico es cada vez más sólida, si bien el nivel de evidencia es muy heterogéneo. La DMed se caracteriza por su riqueza en cereales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos (FS), con un elevado consumo de MUFA y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), siendo el aceite de oliva virgen la

principal fuente de grasa. Se preconiza el consumo moderado de pescado y carnes blancas (volatería), un bajo consumo de productos lácteos, carnes rojas y carnes procesadas, así como dulces y repostería. Finalmente, la DMed se caracteriza por el consumo moderado de vino, preferentemente tinto, durante las comidas [16].

A los pioneros estudios ecológicos de Keys et al. [6] le han seguido hasta el momento más de 12 estudios epidemiológicos de grandes cohortes. En conjunto, los 12 estudios muestran que la adherencia a la DMed se asocia con una reducción de la incidencia de diabetes [17,18], obesidad [19], y ECV [20], así como de una mejoría del perfil lipídico [21] y de la PA [22].

Dos grandes estudios de cohortes han contribuido a confirmar las hipótesis iniciales: The Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Greece) y el estudio de Seguimiento de la Universidad de Navarra (SUN). El estudio EPIC engloba actualmente cerca de medio millón de individuos procedentes de 10 países europeos y constituye la mayor cohorte poblacional en la que se dispone de datos sobre adherencia a la DMed en relación con la salud cardiovascular. Los subestudios realizados específicamente en Grecia, Italia y España encontraron una relación inversa entre la adherencia a la DMed y las cifras de PA [23], el índice de masa corporal (IMC) [24], la incidencia de diabetes tipo 2 [25] y la tendencia a la obesidad [26]. Datos más recientes de la cohorte EPIC-Greece, que engloba 23.601 participantes libres de ECV, han demostrado que la creciente adherencia a la DMed (determinada por un incremento de 2 puntos en el score de DMed), se asocia de forma inversa con la incidencia de enfermedad cerebrovascular (HR 0,85; IC 95%, 0,74-0,96). Dicha asociación es incluso más robusta en las mujeres y para el ictus isquémico frente al hemorrágico [27]. Los datos del estudio SUN reafirman estos resultados. Este estudio incluye a más de 15.000 universitarios españoles sin factores de riesgo cardiovascular, en los que se ha descrito que la adherencia a la DMed condiciona una menor incidencia de síndrome metabólico [28], diabetes mellitus (DM) [29] e HTA [30].

Resultados similares se observaron en el estudio MEDI-RIVAGE llevado a cabo en Francia [31]. Se trata de un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, en el que se comparon los efectos de la DMed con una dieta control (carbohidratos 50-60%; proteínas 15-20%, grasa total < 30%) en 180 pacientes con síndrome metabólico (SM). Tras dos años de seguimiento los pacientes asignados a la DMed mostraron una reducción significativa de la prevalencia del SM y de los factores de riesgo cardiometabólico (FRCV) asociados. Finalmente, los resultados del primer estudio aleatorizado de DMed de prevención secundaria en pacientes que habían sobrevivido un infarto de miocardio, el Lyon Diet Heart Study [32], demostraron una notable reducción del riesgo de reinfarto en el grupo de DMed comparado con el grupo control. De todos modos, la DMed del estudio de Lyon era peculiar, ya que no se recomendaba aceite de oliva y en cambio se administró una margarina enriquecida en ácido α -linolénico (ALA), el omega-3 vegetal [32]

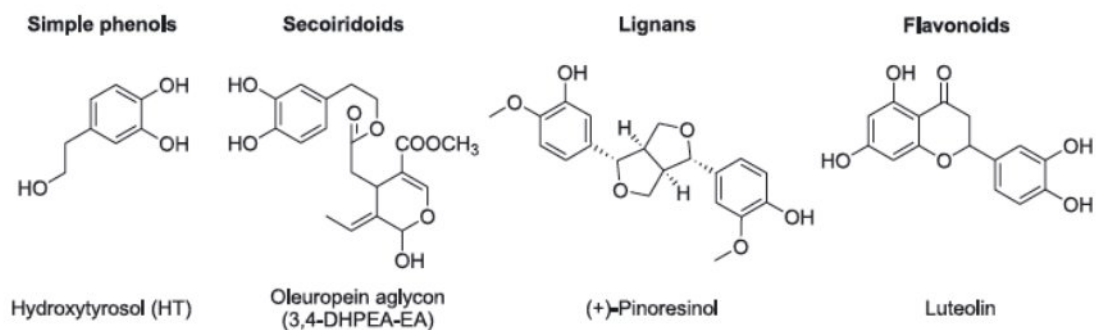
La mayor evidencia científica sobre los beneficios de la DMed proviene del estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, que incluyó un total de 7.447 pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (PP) de ECV. Los pacientes fueron asignados a una de las tres ramas de intervención dietética: DMed suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE), DMed suplementada con frutos secos (FS) o dieta control, consistente en consejo para reducir la grasa dietética. El estudio se interrumpió prematuramente a los 4,8 años de seguimiento de acuerdo a los datos obtenidos en un análisis de eficacia y seguridad. El estudio PREDIMED [33] es el primer estudio aleatorizado en PP de la ECV que demuestra de forma significativa que la DMed suplementada con AOVE o FS reduce la incidencia de ECV mayores, con una Hazard Ratio (HR) de 0,70 (intervalo de confianza 95%, 0,54-0,92) y 0,72 (IC 95%, 0,54-0,96), respectivamente.

3.3. Beneficios del Aceite de Oliva en la prevención cardiovascular

La DMed y el consumo de aceite de oliva se han asociado en numerosos estudios a longevidad y reducción de morbimortalidad coronaria [34]. Tradicionalmente, los efectos beneficiosos del aceite de oliva eran atribuidos a su elevado contenido en MUFA, con >80% en forma de ácido oleico, si bien evidencias más recientes sugieren que la fracción fenólica del aceite de oliva juega también un papel relevante [35,36]. A dicha fracción se le atribuyen funciones antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, aunque las teorías mecanicistas a las que se atribuyen dichos efectos son actualmente una incógnita. Algunos autores, defienden que el efecto antioxidante atribuido al aceite de oliva se debe principalmente al papel de los componentes fenólicos del aceite de oliva (CFAO), que actúan en la primera línea de defensa frente a los radicales libre intra y extracelulares [37]. Numerosos estudios indican que el estrés oxidativo inducido por los radicales libres actúa como promotor en la fisiopatología de las ECV, cáncer y enfermedades neurodegenerativas, en consecuencia disminuyendo la longevidad [38-40].

Los CFAO varían en cantidad (50-800 mg/L) y calidad en función de la variedad de aceite de oliva, la longevidad del olivo, las técnicas agrícolas empleadas en el cultivo, el grado de madurez, la composición de la tierra, el clima y la técnica de recogida y almacenamiento del producto [41-45]. Los CFAO están formados mayoritariamente por polifenoles, si bien no todos los componentes fenólicos son propiamente polihidroxil derivados. En general, existen 4 grandes clases de CFAO: flavonoides, lignanos, fenoles simples y secoiridoides (Figura 1). Los dos últimos componentes se encuentran en cantidades muy elevadas en el aceite de oliva [43]. A pesar de que los diversos CFAO tienen una biodisponibilidad muy elevada debido a su gran solubilidad, su absorción oscila entre el 55-66% [46].

Figura 1: Clases de componentes fenólicos del aceite de oliva



Diversos estudios han demostrado que los CFAO son beneficiosos en la prevención y/o tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Los resultados de varios estudios de intervención [47-49] han demostrado la existencia de una relación causa-efecto directa entre el consumo de CFAO y la protección de las partículas LDL frente a la oxidación. Cabe recordar que las partículas LDL oxidadas contribuyen al incremento de los niveles de colesterol dentro de los macrófagos residentes en la pared arterial, responsables de la activación de una respuesta inflamatoria y protrombótica [50-52] que condiciona la aparición de aterosclerosis y, en última instancia, de la ECV.

Los datos del estudio EUROLIVE, realizado en 200 varones sanos reclutados en 6 centros de 5 países europeos, demostraron el efecto antioxidante del aceite de oliva [53]. Los voluntarios fueron aleatorizados a recibir 25 mL/día de aceite de oliva puro con elevado (366 mg/kg), medio (164 mg/kg) o bajo (3 mg/kg) contenido de polifenoles, en un ensayo cruzado y doble ciego de 15 semanas de duración. Los participantes fueron aleatorizados a consumir durante 3 semanas una de las 3 variedades fenólicas de aceite de oliva, tras un periodo de lavado de 2 semanas previo a cada intervención. Los resultados mostraron no sólo una reducción de la oxidación de las partículas LDL, sino también un incremento directo de los niveles de cHDL dosis-dependiente del contenido fenólico del aceite de oliva. Aún con reservas debido a la complejidad del metabolismo de las HDL y la inutilidad en la prevención de la

ECV de aumentarlo mediante inhibición de la CETP, el incremento del cHDL bajo sigue siendo un objetivo terapéutico [54].

Los resultados de otros dos estudios de cohortes sustentan el efecto beneficioso del aceite de oliva en prevención secundaria. Un estudio de casos y controles realizado en España, en el que se analizaron 171 pacientes (81% varones, edad < 90 años) con infarto de miocardio previo (casos) y se compararon con controles apareados por edad y sexo, mostró que el consumo elevado de aceite de oliva (consumo medio: 54 g/día) se asociaba a una reducción relativa significativa del 74% del riesgo de infarto de miocardio. Esta reducción alcanzó el 82% (OR=0,18; IC 95%: 0,06-0,63) tras ajustar por aporte energético y otros posibles factores de confusión, tanto dietéticos como no dietéticos [55].

Más recientemente, el Three-City Study, llevado a cabo en Francia, evaluó la relación entre el consumo de aceite de oliva y los niveles plasmáticos de ácido oleico, como marcador indirecto de su consumo y la incidencia de ictus en 7.625 sujetos > 65 años, tras un seguimiento medio de 5,25 años. Tras ajustar por diversas variables sociodemográficas y dietéticas, actividad física, IMC y otros factores de riesgo para el desarrollo de ictus, se mostró una baja incidencia de ictus en los sujetos con alto consumo de aceite de oliva, definido por su uso tanto para cocinar como en el aderezo de los alimentos (p=0,02). En comparación con aquellos sujetos que nunca consumían aceite de oliva, aquellos con un consumo elevado mostraron una reducción del 41% (IC 95%; 6%-63%; p<0,03) del riesgo de padecer un ictus [56].

Por tanto, los efectos beneficiosos del aceite de oliva en el contexto de la DMed en la prevención de la ECV se atribuyen no sólo a su elevado contenido en MUFA, sino también a sus exclusivos CFAO, a los que la evidencia científica les atribuye relevantes y potentes propiedades vasculoprotectoras por su marcado efecto antioxidante, antiinflamatorio y antitrombótico.

3.4. Beneficios de los frutos secos en la prevención cardiovascular

Los FS constituyen una de las mayores fuentes naturales de grasa después de los aceites y se caracterizan por un perfil de composición lipídica muy saludable [57]. Ello es debido a que el contenido de grasas saturadas es bajo (4-16%) y casi el 50% del contenido de grasa total es grasa insaturada (Tabla 1), MUFA (ácido oleico) en la mayoría de los frutos secos, con proporciones similares de MUFA y PUFA, principalmente en forma de ácido linoleico, en las nueces del Brasil, un predominio de PUFA sobre MUFA en piñones, y un contenido mayoritario de PUFA, en forma de ácido linoleico y ALA, el ácido graso omega 3 vegetal, en las nueces [58]. En este sentido merece la pena resaltar que las nueces son la fuente natural con mayor contenido en ALA de todos los alimentos vegetales [59].

Tabla 1: Composición media de nutrientes por 100 gramos de frutos secos

Tipo de FS	Energía (kJ)	Grasa (g)	AGS (g)	MUFA (g)	PUFA (g)	AL (g)	ALA (g)	Prot (g)	Fibra (g)	Folato (g)
Almendras	2418	50,6	3,9	32,2	12,2	12,2	0,00	21,3	8,8	29
Nueces del Brasil	2743	66,4	15,1	24,5	20,6	20,5	0,05	14,3	8,5	22
Anacardos	2314	46,4	9,2	27,3	7,8	7,7	0,15	18,2	5,9	25
Avellanas	2629	60,8	4,5	45,7	7,9	7,8	0,09	15,0	10,4	113
Nueces Macadamia	3034	75,8	12,1	58,9	1,5	1,3	0,21	7,9	6,0	11
Cacahuetes	2220	49,2	6,8	24,4	15,6	15,6	0,00	25,8	8,5	145
Nueces Pecán	2889	72,0	6,2	40,8	21,6	20,6	1,0	9,2	8,4	22
Piñones	2816	68,4	4,9	18,8	34,1	33,2	0,16	13,7	3,7	34
Pistachos	2332	44,4	5,4	23,3	13,5	13,2	0,25	20,6	9,0	51
Nueces	2734	65,2	6,1	8,9	47,2	38,1	9,08	15,2	6,4	98

FS: Frutos secos; AGS: Acido graso saturado; MUFA: ácido graso monoinsaturado; PUFA: ácido graso poliinsaturado; AL: ácido linoleico; ALA: ácido alfa-linolénico; Prot: Proteína

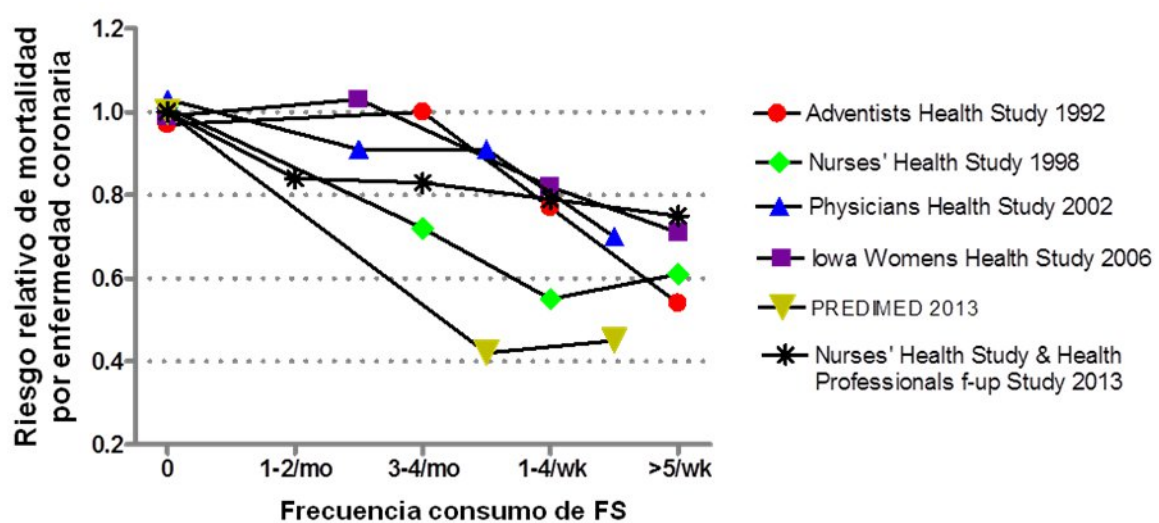
Además, los FS son una fuente importante de otros macronutrientes bioactivos con efectos potencialmente beneficiosos sobre el metabolismo y el riesgo cardiovascular, por su alto contenido en proteínas (25% de la energía), aminoácidos como la L-arginina [60], precursora del vasodilatador endógeno óxido nítrico (ON) [61], así como por su alto contenido en fibra, cuyo rango entre 4 a 11 g/100 g aporta aproximadamente el 5-10% de los requerimientos diarios [62]. Asimismo, tal y cómo podemos observar en la Tabla 1, entre los constituyentes de los FS encontramos cantidades significativas de micronutrientes esenciales, cuyo consumo en cantidades superiores a las necesidades vitales aporta un significativo beneficio cardiovascular [57]. Dentro de éstos, destaca el contenido en folato y vitaminas antioxidantes (p.e., alfa-tocoferol en la mayoría de FS y γ -tocoferol en las nueces) con efectos antiaterogénicos [63]. Finalmente, comparadas con otros nutrientes los frutos secos tienen la densidad nutricional óptima en cuanto a la proporción de minerales saludables como calcio, potasio y magnesio, a la vez que contienen cantidades despreciables de sodio, el mineral perjudicial (Tabla 2) [64].

Tabla 2: Contenido de calcio, sodio, potasio y magnesio de los FS (mg/100 g)

	Calcio	Sodio	Potasio	Magnesio
Almendras	248	1	728	275
Nueces del Brasil	160	3	659	376
Anacardos	37	12	660	292
Avellanas	114	0	680	163
Nueces Macadamia	85	5	368	130
Cacahuetes	92	18	705	168
Nueces Pecán	70	0	410	121
Piñones	16	2	597	251
Pistachos	107	1	1025	121
Nueces	98	2	441	158

Hasta el momento existen 6 grandes estudios prospectivos, cinco de ellos realizados en los Estados Unidos y uno en España, que analizaron la relación entre los diferentes componentes de la dieta y la ECV. Los resultados de dichos estudios confirman el protector efecto del consumo de FS sobre las enfermedades coronarias con un periodo de seguimiento que oscila entre los 6 a los 30 años [65]. Basado en metaanálisis recientes de estos estudios, que incluyeron 6.749 eventos coronarios, se observa como el consumo de FS se asocia inversamente con la ECV, con un riesgo relativo (RR) por cuatro raciones semanales de FS (una ración equivale a unos 30 g) de 0,76 (IC 95%, 0,69 a 0,84). Al expresar los resultados por cada ración diaria a de consumo de FS, el RR agrupado para ECV fue de 0,72 (IC del 95%, desde 0,64 hasta 0,81). La relación dosis-respuesta entre el consumo de frutos secos y la reducción de la mortalidad por EC se observó en todos los estudios (Figura 2). La consistencia de los resultados en todos los estudios de cohorte prospectivos sugiere una fuerte asociación causal entre consumo de FS y la reducción de las tasas de cardiopatía coronaria [65].

Figura 2: Riesgo relativo de mortalidad coronaria y consumo de FS de los 5 estudios prospectivos.



Es importante remarcar que en todos estos estudios [66-70] el efecto protector de los FS sobre la enfermedad coronaria fue independiente del sexo, la edad, IMC, el consumo de alcohol, otras características nutricionales o de los FRCV asociados, postulándose así los FS como uno de los alimentos habituales de la dieta con un mayor efecto cardioprotector.

Si bien, el efecto protector de los FS sobre la EC es robusto, los datos sobre si inducen o no mejoría del control glicémico son algo controvertidos. Recientes metanálisis enfocados a elucidar el papel de los FS en la DM concluyen que por cada ración de FS al día se reduce significativamente la incidencia de EC (RR 0,81; IC 95% 0,72 a 0,91; $p < 0,001$) e HTA (RR 0,66; IC 95% 0,44 a 1; $p = 0,049$), si bien no se encontró una asociación significativa con la reducción en la incidencia de DM (RR 0,80; IC 95% 0,57-1,14) [71]. En la misma línea se encuentran los datos de *Luo et al* [72], cuyo metanálisis incluyó a un total de 12.655 diabéticos de 18 estudios prospectivos, observando cómo el riesgo relativo de desarrollar DM por cada ración diaria de FS era de 0.80 (IC 95%, 0,69 a 0,94), si bien, al ajustar estos resultados en función del IMC, la tendencia se atenuó, con un RR de 1,03 (IC 95%, 0,91 a 1,16). Sin embargo, la principal limitación de dichos metanálisis radica en la naturaleza de los estudios incluidos, la mayor parte, estudios de cohortes observacionales. Cuando se tienen en cuenta únicamente ensayos clínicos aleatorizados de ≥ 3 semanas de duración en individuos con DM en la que se comparan diferentes patrones alimentarios [73], se observa cómo una dieta rica en FS, con una ingesta media de 56 g/día, reduce significativamente los valores de hemoglobina glicosilada (-0,07% con IC 95%, -0,10 a -0,03%; $p = 0,0003$), y glucosa basal (-0,15 mmol/L, IC95%, -0,27 a -0,02 mmol/L; $p = 0,03$) en comparación con una dieta control.

En cuanto al efecto de los FS en el SM, una reciente revisión que incluyó datos de 49 ensayos clínicos (2.226 participantes) de ≥ 3 semanas de duración en el que se incluyeron pacientes con al menos 1 de los criterios de SM (dislipemia, DM o SM) mostró cómo el consumo de FS reducía significativamente los valores de triglicéridos y glucemia basal (-0,06

mmol/L, IC 95% -0,09 a -0,03 mmol/L y -0,08 mmol/l, IC 95% -0,16 a -0,01 mmol/L, respectivamente), sin efectos sobre el perímetro de cintura, el cHDL o la PA [74].

Los datos que apoyan la evidencia del beneficio del consumo de FS sobre el perfil lipídico son realmente sólidos. Un análisis que agrupa datos procedentes de 25 estudios realizados en 7 países y que incluyen un total de 583 sujetos con normolipemia e hipercolesterolemia (sin tratamiento hipolipemiante) resume el efecto del consumo de FS sobre los diferentes componentes del perfil lipídico [75]. Los datos de este estudio muestran como un consumo medio de 67 g diarios de FS comportan reducciones significativas de la concentración media de colesterol total (-10,9 mg/dl), cLDL (-10,2 mgdl) y cociente c LDL/ cHDL (-0,22) y un aumento no significativo del cHDL (0,24 mg/dl). Asimismo, los niveles de triglicéridos se redujeron significativamente en 20,6 mg/dl en pacientes con hipertrigliceridemia ($p < 0,05$), si bien no se redujeron en pacientes con cifras inferiores a 150 mg/dl. Los efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico fueron dosis dependientes, con mayor efecto a medida que se incrementa el consumo diario y sin diferencias significativas entre los diferentes FS analizados (avellanas, almendras, nueces, cacahuets, pistachos...). Finalmente, cabe destacar que el efecto de los FS sobre el perfil lipídico fue más evidente en aquellos sujetos con mayores niveles de cLDL y un menor IMC [75]. Todos estos resultados, sin duda alguna muestran el beneficio del consumo de FS sobre los valores de colesterol, y avalan la inclusión de los FS en las intervenciones dietéticas dirigidas a reducir la ECV.

Finalmente, la evidencia del beneficio de los FS sobre los valores de PA es escasa y basada en su mayoría en estudios epidemiológicos. Concretamente dos estudios prospectivos han evaluado la incidencia de HTA en relación con el consumo de FS. El primer estudio es el Physician's Health Study [69], que incluyó una cohorte de 237.535 participantes sin HTA. Se observó una HR para el desarrollo de HTA de 0,97 (IC, 0,91-1,039) para aquellos sujetos con un consumo medio de FS de 1-2 veces al mes, mientras que ésta disminuía a 0,82 (IC, 0,71-

0,94) para aquellos sujetos cuyo consumo de FS era de 7 veces o más/semana. Al ajustarse dichos resultados en función del IMC la relación inversa entre el consumo de FS y la incidencia de HTA desapareció en los sujetos con sobrepeso u obesidad. El otro estudio se realizó en nuestro país: la cohorte dinámica de la Universidad de Navarra (SUN). En la cohorte de 9.919 universitarios seguidos durante una media de 4,3 años no se observó asociación entre el consumo de FS y la incidencia de HTA, una vez ajustados los datos para los diferentes factores de confusión (HR 0,77; IC, 0,46-1,30) [30]. Posteriormente, un metanálisis de *Zhou et al* [71] que incluyó 40.102 participantes procedentes de 4 estudios prospectivos, de los cuales 12.814 eran hipertensos, observó, que un elevado consumo de FS se asociaba inversamente con el riesgo de desarrollar HTA (RR 0,85; IC 95% 0,79 a 0,82) en comparación con un consumo bajo o nulo de FS. Sin embargo, la mayor parte de los datos sobre el efecto de los FS sobre la PA, proceden de estudios prospectivos en los que el efecto sobre la PA no suele ser una de las variables principales del estudio, por lo que los resultados son difícilmente extrapolables. En este sentido, un metanálisis más reciente [76] analiza exclusivamente el efecto de los diversos FS (sólidos o en combinación) sobre los valores de PA clínica en aquellos estudios en los que evaluar dicho efecto fuera específicamente un objetivo primario o secundario. Se excluyeron aquellos estudios con una duración inferior a dos semanas o sin un grupo control. Se incluyeron finalmente un total de 21 ensayos clínicos, que englobaron datos de 1.652 adultos entre 18 a 86 años. Los resultados sugieren que el consumo de FS induce una reducción significativa de los valores de PAS, principalmente en aquellos sujetos sin DM (-1,29 mm Hg; IC 95%, -2,35 a -0,22; p=0,02) pero no sobre la población total. Entre los diferentes subtipos de FS, los pistachos y la combinación de diversos FS reducían significativamente los valores de PAD.

Dos aspectos merecen especial atención respecto a la seguridad de los FS: el posible incremento de peso (con el consiguiente empeoramiento del perfil metabólico) y las reacciones alérgicas. Respecto al primer aspecto, si bien existe una corriente popular que asocia el

consumo de FS con el incremento de peso, los datos de los estudios no permiten concluir que exista una clara relación entre el consumo de FS y el incremento en el balance energético o peso corporal, e incluso existen datos que sugieren que podrían ayudar a la reducción ponderal [57]. Un metanálisis específico que analizó el efecto del consumo de FS sobre diversos parámetros de adiposidad [77] que incluyó un total de 33 estudios, confirman que frente a una dieta control, las dietas que incluyen FS no muestran un efectos significativo sobre el peso (reducción media de -0,64 kg; IC 95%, -2,32 a 1,05) , IMC (-0,30; IC 95%, -0,92 a 0,32) y el perímetro de cintura (-1,10 cm; IC 95%, -3,34 a 1,14).

Datos de dos grandes estudios prospectivos [78,79] y datos transversales del estudio PREDIMED [80] corroboran este aspecto. En comparación con aquellos sujetos en los que el consumo de FS es nulo o infrecuente, se ha observado que aquellos que consumen ≥ 2 raciones de FS/semana presentan un riesgo 31% menor de aumentar 5 kg de peso o más [78] e incluso se ha descrito una reducción media de peso de 0,4 kg tras 8 años de seguimiento en los más consumidores de FS frente a los menos consumidores[79]. Los datos del estudio PREDIMED muestran como el consumo de FS se asoció de manera inversa a adiposidad (IMC y perímetro de cintura), independientemente de otros factores de confusión [80]. En un análisis preliminar del estudio PREDIMED se comunicó que la prevalencia de SM se reducía tras 12 meses de seguimiento en los participantes asignados a la DMed suplementada con 30 g/día de FS [81]. Otra comunicación del estudio PREDIMED con toda la cohorte seguida durante 4,8 años demostró un aumento de la reversión del SM (entre 28% y 35%) en participantes con esta patología aleatorizados a las dos DMed, y en ambos casos el principal motivo fue la reducción de la obesidad abdominal determinada por la circunferencia de cintura [82].

3.4. Dieta e Hipertensión Arterial

Como se ha comentado, la HTA es un factor de riesgo principal para el desarrollo de ECV, siendo la relación continua, consistente e independiente de otros FRCV [10-12]. En este

sentido, mantener un estilo de vida saludable sigue siendo la piedra angular tanto para la prevención como para el tratamiento de la HTA y, dentro de ella, la dieta es el factor que más contribuye en la reducción de los valores de PA [83,84].

Por esta razón las actuales guías para el manejo de la HTA promueven una dieta tipo “DASH”, rica en frutas y verduras, productos lácteos desnatados y un bajo contenido en grasa saturada [10,11]. En estudios recientes en pacientes con PA elevada se ha observado como la dieta DASH combinada con ejercicio y pérdida de peso determina una mayor reducción de la PA y de la masa ventricular izquierda (MVI), comparada con la dieta sola [85].

En los últimos años los beneficios para la salud de las dietas de tipo mediterráneo han despertado un gran interés. Una serie de estudios y metanálisis [86] confirmaron el efecto cardioprotector de la DMed, si bien el grado de evidencia de su efecto sobre la PA era cuestionable hasta la publicación de los resultados iniciales del estudio PREDIMED [87] y después los resultados principales en toda la cohorte [33], mostrando como una intervención dietética diseñada para fomentar la adherencia a la DMed tradicional reduce significativamente el riesgo de ECV. Aparte de la ECV en general, la reducción de riesgo fue muy significativa para el ictus, cuya asociación con valores elevados de PA es ampliamente conocida. Numerosos ensayos clínicos han demostrado de manera inequívoca cómo la reducción de los valores de PA en los pacientes hipertensos reduce el riesgo de ictus [88]. Es por ello que parece razonable considerar que uno de los mecanismos implicados en el beneficio cardiovascular atribuido a la DMed fuera secundario a los efectos que ésta tiene sobre la PA.

Los datos preliminares del estudio PREDIMED tras los primeros 3 meses de seguimiento mostraron que, frente a la dieta baja en grasa, la DMed suplementada con AOVE o FS reducía los valores de PAS clínica en 5,9 mmHg (IC 95%: -8,7 a -3,1 mmHg) y 7,1 mmHg (IC 95%: -10,0 a -4,1 mm Hg), respectivamente, y en 0,38 (IC 95%: -0,55 a -0,22) y 0,26 mmHg (IC 95%: -0,42 a -0,10), respectivamente, los valores de PAD [87]. Sin embargo, en los

datos publicados con posterioridad que englobaban el total de la cohorte del estudio PREDIMED, los cambios de PA clínica en un total de 7.158 participantes (edad media de 67 años) fueron de menor cuantía, aunque se observó una tendencia a la reducción de PA a lo largo del seguimiento [89]. El porcentaje de participantes que alcanzaron un buen control de la PA se incrementó significativamente durante el seguimiento en los 3 grupos de intervención, sin diferencias entre los mismos (31,9% al inicio frente al 41,3 % al final; $p < 0,001$). No obstante, en comparación con los pacientes asignados a la dieta control, los participantes asignados a la DMed suplementada con AOVE redujeron significativamente los valores de PAD en 1,53 mmHg (IC 95% -2,01 a -1,04) y los asignados a DMed suplementada con FS en 0,65 mmHg (IC 95% , -1,15 a -0,15). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores de PAS entre grupos [89]. Tal y cómo comentan los propios autores, un mayor seguimiento en el tiempo, la precariedad de los datos en cuanto a las modificaciones en el tratamiento antihipertensivo durante el estudio y una tendencia hacia una mayor adherencia a la DMed en el grupo control en los últimos años de seguimiento pueden explicar en parte las diferencias en cuanto a los resultados de PA a largo plazo. Sin duda, otra limitación del estudio encaminada a evaluar la discordancia entre la reducción significativa de hasta un 45% en la incidencia de ictus y la escasa reducción observada de los valores de PA clínica se deba a las limitaciones inherentes a la técnica de medida de la PA, como es la determinación de la PA clínica.

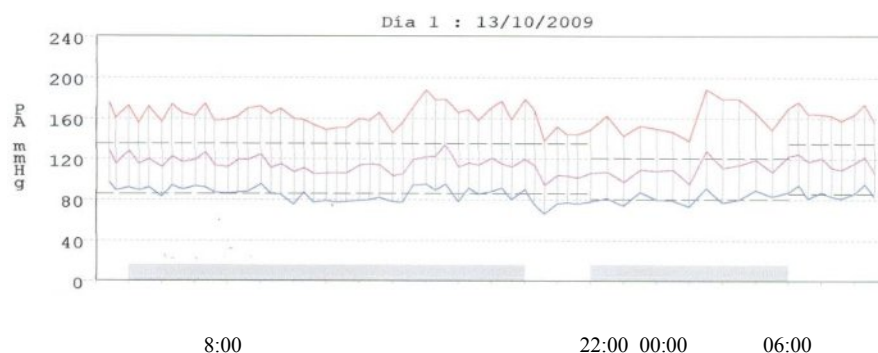
3.4. Medida de la PA: Clínica y Ambulatoria.

Tradicionalmente, la PA clínica se ha evaluado con la técnica de auscultación, introducida en la práctica de la medicina clínica a principios del siglo XX. Aunque la técnica es inherentemente exacta, depende en gran medida de la atención del observador, a menudo disminuida, por lo que en los últimas décadas se ha propuesto la medición automatizada de la PA en la clínica como una mejor alternativa a la medición tradicional. La medida automatizada

en la clínica proporciona la media de varias lecturas de la PA grabadas con un dispositivo automatizado con el paciente en reposo, en silencio y solo en la consulta [90]. Dicha medida tiene ventajas sobre la medida manual de PA pues mejora la precisión, minimiza el error del observador y proporciona una técnica de medición más estandarizada al utilizar un dispositivo oscilométrico. Los datos preliminares sugieren que la medida de la PA clínica automatizada es mejor marcador como predictor de daño en órganos diana [91-92] en comparación con la toma manual “tradicional” de la PA, que se correlaciona peor con las lesiones silentes, como es la MVI [93]. A día de hoy, no disponemos de resultados clínicos longitudinales con medidas automatizadas de PA clínica [94].

Sin embargo, y a pesar del salto cualitativo en cuanto al grado de precisión de la medida de la PA, la medida clínica está sujeta a importantes limitaciones que deben ser consideradas: proporciona sólo una medida puntual de PA, por lo general en circunstancias que pueden influir en el nivel de la PA que se está midiendo (efecto “bata blanca”, “hipertensión enmascarada”...); en muchas ocasiones el ambiente es inadecuado, ya que se afecta por factores externos como el tabaco, café o la actividad física previa a la medida [10]. Para minimizar las limitaciones metodológicas que conlleva la medida de la PA clínica se han desarrollado nuevas técnicas de obtención automatizada de valores de PA, que permiten obtener datos sobre el perfil circadiano de la PA de 24 horas mediante lecturas obtenidas fuera del ambiente clínico u hospitalario (Figura 3).

Figura 3: Perfil circadiano de la PA durante el periodo completo de 24 horas



La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) aparece hacia los años 50, después de haber sido desarrollada inicialmente para estudiar los cambios circadianos en la PA y determinar la influencia del tratamiento antihipertensivo en el perfil de 24 h. La primera ruptura importante con la medición tradicional de PA fue la introducción de una técnica intraarterial directa para su medición durante el período de 24 h. Posteriormente, a partir de la década de 1960, los esfuerzos se centraron en el desarrollo de un dispositivo para registrar la PA ambulatoria de manera no invasiva, el dispositivo Remler, que era capaz de medir la PA intermitentemente durante el período diurno. Este dispositivo era limitado, ya que requería la colaboración por parte del paciente, lo cual no permitía tener medidas de PA durante el sueño. El siguiente avance tecnológico fue la introducción de dispositivos completamente automatizados que permitían medir la PA de forma intermitente, a intervalos predeterminados, durante un periodo de 24-h. Estos nuevos dispositivos, aplicables inicialmente en investigación clínica, constituyen actualmente una herramienta imprescindible en la práctica clínica [95-98].

Gran número de estudios han demostrado las ventajas de la MAPA frente a la PA clínica (Tabla 3), entre las que caben destacar: a) las múltiples lecturas de PA que aporta la MAPA frente a la medición de la PA convencional, fundamental si consideramos que los valores habituales de PA de un sujeto se reflejan con más precisión por mediciones repetidas; b) La MAPA ofrece un perfil de PA alejado del entorno clínico, permitiendo así la identificación de los individuos con el llamado “efecto de bata blanca” (EBB) o “hipertensión de bata blanca” (HBB), o su sinónimo científico “hipertensión clínica aislada” (HCA), situaciones definidas por cifras de PA en consulta $\geq 140/90$ mmHg y cifras de PA ambulatoria de 24h $< 130/80$ mmHg. La situación contraria, conocida como “hipertensión enmascarada” (HTAE), viene definida por cifras de PA en consulta $< 140/90$ mmHg y cifras de PA ambulatoria de 24h $\geq 130/80$ mmHg; c) la MAPA puede demostrar una serie de patrones de comportamiento de la PA durante las 24 h que pueden ser relevantes para la práctica clínica, como la detección de cifras elevadas de la

PA nocturna (definidas por cifras de PA durante la noche $\geq 120/70$ mmHg) o aumento de la variabilidad de la PA; d) la MAPA permite detectar fluctuaciones de la PA desencadenada por estímulos ambientales; e) Es posible evaluar la eficacia de la medicación antihipertensiva durante todo un registro de 24 horas (día y noche) en lugar de depender de un único valor puntal de PA; f) la MAPA es un predictor más potente de morbilidad y mortalidad cardiovascular que la medición convencional en la consulta, y numerosos estudios sugieren que los valores de PA nocturna medida por MAPA son un predictor independiente del desarrollo de ECV, por lo que su detección debiera ser fundamental para un correcto manejo de la PA en la práctica clínica; g) la MAPA proporciona una herramienta para no sólo mejorar el diagnóstico y manejo de la hipertensión, sino también para garantizar que el control efectivo de la hipertensión se logra a lo largo todo el periodo de 24 h [94].

Tabla 3: Ventajas de la PA Ambulatoria sobre la PA clínica

<ul style="list-style-type: none"> • Aporta un mayor número de lecturas que la PA clínica
<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona un perfil de comportamiento de la PA del paciente en su entorno cotidiano
<ul style="list-style-type: none"> • Permite la identificación de los fenómenos de hipertensión de bata blanca (hipertensión clínica aislada) e hipertensión enmascarada
<ul style="list-style-type: none"> • Aporta valores de PA nocturna
<ul style="list-style-type: none"> • Evalúa la variabilidad de la PA durante todo el periodo de 24 horas
<ul style="list-style-type: none"> • Evalúa las 24 horas de eficacia de la medicación antihipertensiva
<ul style="list-style-type: none"> • Es un mejor predictor de lesión orgánica y de desarrollo de ECV que la PA clínica

A pesar de sus múltiples ventajas frente a otras técnicas de medida de la PA, la MAPA no está exenta de limitaciones, entre las que se incluyen: a) la disponibilidad o accesibilidad a los aparatos de medida, b) la medición de la PA se realiza de forma intermitente; c) la posibilidad de lecturas inexactas durante la actividad física y la incapacidad para detectar

mediciones artefactuadas; d) la técnica en sí genera demandas sobre el paciente acerca del tiempo que se requiere para la colocación y retirada del monitor, las molestias secundarias a la toma de PA de manera reiterada, en particular durante la noche, y la necesidad de entrenamiento para que la monitorización de la PA sea satisfactoria [94]. Asimismo, la realización de una MAPA está contraindicada cuando la circunferencia del brazo supera los 42 cm de diámetro, en caso de fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmias, negativa del sujeto, o cooperación insuficiente [99].

La determinación de los valores de normalidad de PA por MAPA se obtiene a partir de poblaciones de referencia, tanto de normotensos como de hipertensos. La base de datos internacional de presión arterial ambulatoria en relación con resultados cardiovasculares (IDACO), obtenida de mediciones en 5.682 participantes seguidos durante 9,7 años, sirvió de referencia para determinar los umbrales de normalidad de PA por MAPA, mediante el cálculo del riesgo cardiovascular a los 10 años (para enfermedad cardiovascular, cardíaca e ictus) que correspondían a los valores de normalidad por PA clínica ($< 140/90$ mmHg). Los umbrales correspondientes para la definición de hipertensión por MAPA fueron $131,0 / 79,4$ mmHg durante el periodo de 24 h, $138,2 / 86,4$ mmHg para el periodo diurno, y $119,5 / 70,8$ mmHg para el periodo nocturno [100]. Los valores de consenso que definen normalidad de PA por MAPA para la población adulta se detallan en la tabla 4.

Tabla 4: Valores de PA (mmHg) por MAPA en población adulta

	Normal	Patológica
24 horas	$< 125-130/80$	$\geq 130/80$
Periodo diurno	$< 130-135/85$	$\geq 135/85$
Periodo nocturno	$< 120/70$	$\geq 120/70$

El cálculo de los promedios de PA diurna y nocturna se puede realizar de diferentes maneras: a) según la información del diario del paciente, en el que éste anota las horas de acostarse y levantarse, o bien mediante el uso de intervalos más cortos y fijos, en los que se eliminan los periodos coincidentes con las horas de acostarse y levantarse que son muy personales y variables de unos pacientes a otros. En este sentido se ha observado que la media de PA obtenida entre las 10.00 y las 20.00 h y entre las 0.00 y las 06.00 h se corresponde muy bien con las PA diurna y nocturna reales obtenidas mediante el diario del paciente [101]. Aunque se han propuesto también otros periodos, por ejemplo entre las 9.00 y las 21.00 para el diurno y entre la 01.00 y las 6.00 h para el nocturno, los anteriores son los más ampliamente utilizados. En caso de utilizarse intervalos cortos y fijos durante el día y la noche se recomienda que el promedio de la PA de 24 h se pondere para los intervalos entre las sucesivas lecturas o que se calculen los promedios de cada hora para evitar una sobrestimación del promedio de la PA de 24 h [101]. El cociente entre PA nocturna y PA diurna representa el cociente de los promedios de las PA nocturna y diurna. La PA normalmente disminuye durante la noche (definido como “dipping”). Aunque el grado de reducción nocturna de la PA tiene una distribución normal en el contexto poblacional, generalmente se acepta que una caída nocturna de la PA $> 10\%$ de los valores diurnos (cociente PA nocturna/diurna $< 0,9$) es un valor arbitrario utilizado como punto de corte para definir a los sujetos como “dippers”.

Recientemente se han propuesto más categorías para la caída nocturna de la PA: ausencia de caída o aumento de la PA nocturna (cociente $> 1,0$); caída ligera ($0,9 < \text{cociente} = 1,0$); caída ($0,8 < \text{cociente} = 0,9$) y caída extrema (cociente $= 0,8$), si bien conviene recordar que la reproducibilidad del patrón de caída es escasa [102-103]. Las posibles razones para la ausencia de caída nocturna o “dipping” son las alteraciones del sueño, la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, la ingesta elevada de sal por personas sensibles, hipotensión ortostática,

disfunción autonómica, enfermedad renal crónica (ERC), neuropatía diabética y edad avanzada [10].

Finalmente, las distintas guías clínicas han establecido las indicaciones actuales para la realización de una MAPA (Tabla 5) [10, 95-98] y se acepta que ésta técnica está indicada para la exclusión o confirmación de la sospecha de HBB. Casi todas las guías coinciden también en la indicación para la confirmación de un diagnóstico de la hipotensión y para identificar pacientes con hipertensión resistente verdadera; el 80% de los expertos recomienda el uso de MAPA para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico durante el período de 24 h y para la evaluación de la situación nocturna de inversión del perfil circadiano y más de la mitad recomiendan la MAPA para identificar HTAE. La guía NICE publicada en 2011 declaró inequívocamente que la MAPA debía ser ofrecida a toda persona susceptible de tener hipertensión en virtud de tener una medición de la PA convencional elevada [104].

Tabla 5: Indicaciones clínicas para la realización de una MAPA

<ul style="list-style-type: none">● Identificar los fenómenos de hipertensión de bata blanca<ul style="list-style-type: none">○ Hipertensión de bata blanca en pacientes no tratados○ Efecto de bata blanca en los pacientes tratados o no tratados○ Hipertensión Falso resistente en pacientes tratados
<ul style="list-style-type: none">● La identificación de fenómenos hipertensión enmascarada<ul style="list-style-type: none">○ Hipertensión enmascarada en pacientes no tratados○ Hipertensión no controlada enmascarado en pacientes tratados
<ul style="list-style-type: none">● La identificación de las 24 h patrones de presión arterial anormal<ul style="list-style-type: none">○ Evaluar patrones descenso nocturno/siesta○ Hipertensión Mañana y mañana aumentos en la presión arterial○ La apnea obstructiva del sueño○ El aumento de la variabilidad de la presión arterial

<ul style="list-style-type: none">• Evaluación del tratamiento<ul style="list-style-type: none">○ La evaluación de las 24 h de control de la presión arterial○ La identificación de la hipertensión resistente verdadera
<ul style="list-style-type: none">• La evaluación de la hipertensión en el anciano
<ul style="list-style-type: none">• La evaluación de la hipertensión en niños y adolescentes
<ul style="list-style-type: none">• La evaluación de la hipertensión en el embarazo
<ul style="list-style-type: none">• La evaluación de la hipertensión en pacientes de alto riesgo
<ul style="list-style-type: none">• La identificación de hipotensión ambulatoria
<ul style="list-style-type: none">• La identificación de patrones de presión arterial en la enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión de origen endocrino

4. JUSTIFICACION y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

La mayoría de los estudios realizados en relación a los efectos de la DMed sobre la PA han sido observacionales, siendo muy escasos los estudios de intervención, aleatorizados y controlados, que son los únicos capaces de proporcionar evidencia suficientemente sólida para poder proponer recomendaciones basadas en los efectos beneficiosos de la DMed sobre la HTA y la prevención de la ECV.

Los datos preliminares del estudio PREDIMED habían sugerido que dicho patrón alimentario conllevaba una reducción a corto plazo de los valores de PA clínica [88], si bien, al igual que todos los demás estudios previos realizados para evaluar cambios de PA asociados a la DMed, se habían realizado siempre mediante valores de PA clínica, un enfoque muy limitado por la mala reproducibilidad de la medida clínica, la influencia del efecto de "bata blanca" en alrededor del 30% de los pacientes, el sesgo en la medida inherente al observador, y la variabilidad de las medidas entre distintas visitas [105]. Normalmente la PA es más alta cuando se mide en la consulta que en el domicilio por el propio paciente. Esto se atribuye a una respuesta de alerta y ansiedad o a una respuesta condicionada por una situación inusual [106], en la que puede tomar parte la regresión a la media.

Si bien los factores que influyen en la modulación de la PA en la consulta o fuera de ella [107] son múltiples, la diferencia entre las dos se denomina (en cierto modo inapropiadamente) "EBB", mientras que la "HBB" se refiere a la entidad en la que la PA está permanentemente elevada en la consulta, en repetidas ocasiones, y es normal fuera de ella, sea medida por MAPA o en el domicilio por el propio paciente. Estudios poblacionales han observado que la prevalencia total de la HBB se sitúa cerca del 13% (intervalo, 9-16%) en la población general y dicho porcentaje se incrementa hasta el 32% (25-46%) entre los sujetos hipertensos [108]. Dentro de los factores relacionados con el aumento de la prevalencia de la HBB se encuentran principalmente la edad, ser mujer y ser no fumador [109].

Es este sentido conviene recordar que la población del estudio PREDIMED es una población de una cierta edad (media de 67 años al inicio del estudio [33]), en la que el comportamiento de la PA clínica tiene ciertas particularidades que conviene considerar, tales como la gran variabilidad de la PA clínica y un mayor porcentaje de HBB que la población adulta [109], por lo que la realización de una MAPA en esta población es particularmente necesaria para obtener la máxima fiabilidad de la medida.

En la actualidad, la MAPA de 24 se considera el “patrón oro” para evaluar los efectos de las intervenciones sobre la PA, debido principalmente a que las mediciones repetidas reflejan con mayor precisión los valores de PA habitual que las mediciones aisladas en la clínica [10,94].

Es por ello, que dentro del marco de un estudio de la intervención nutricional del estudio PREDIMED para la prevención primaria de la ECV [33], la demostración mediante un ensayo clínico aleatorizado con grupo control de que la adherencia a un patrón de DMed tiene la capacidad de reducir la presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular, sumado al hecho de que los cambios esperables en reducción de PA de una medida no farmacológica deben ser de pequeña cuantía, exige metodológicamente que la medida de la PA tenga las máximas garantías de reproducibilidad, fiabilidad y ausencia de sesgos, lo que implica necesariamente el uso de MAPA de 24 horas. Sólo bajo este planteamiento la demostración de la hipótesis, en caso de ser positiva, puede sustentarse en el máximo nivel de evidencia científica para recomendar este patrón alimentario como parte de la estrategia de cambios del estilo de vida que deben asociarse al tratamiento antihipertensivo.

5. HIPÓTESIS

Una intervención dietética dirigida a establecer y consolidar un patrón de DMed, suplementada con AOVE o FS, reduce, en comparación con una dieta baja en grasas, los valores medios de presión arterial ambulatoria en individuos con alto riesgo cardiovascular.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario

- Analizar el efecto de la DMed suplementada con AOVE o FS, en comparación con una dieta control baja en grasas, sobre los valores ambulatorios de PA (tanto diurnos como nocturnos) en individuos de alto riesgo cardiovascular, tras un año de intervención dietética, sin modificación de otros parámetros (dietéticos, ejercicio, pérdida de peso, terapia farmacológica antihipertensiva) con un marcado efecto sobre los valores de PA.

6.2 Objetivos Secundarios

- Analizar el efecto de la DMed suplementada con AOVE o con FS, en comparación con una dieta control baja en grasa, sobre otras variables de riesgo cardiovascular evaluadas mediante el perfil lípido o valores de glicemia en individuos de alto riesgo cardiovascular.

- Analizar el efecto de la DMed suplementada con AOVE o con FS, en comparación con una dieta control baja en grasa, sobre el perfil circadiano de la PA evaluado por MAPA.

- Analizar el efecto de la DMed suplementada con AOVE o con FS, en comparación con una dieta control baja en grasa, sobre el grado de control de la PA ambulatoria tras un año de intervención dietética.

- Analizar los cambios en el consumo de alimentos y nutrientes entre los participantes asignados a cada una de las dos DMed en comparación con los de la dieta control baja en grasa, tras un año de intervención dietética.

7. PACIENTES Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

El presente trabajo se enmarca dentro del estudio PREDIMED, un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado (International Standard Randomized Controlled Trial Number: ISRCTN 35739639) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de dos DMed (una suplementada con AOVE y otra con FS) en comparación con una dieta control (consejo de dieta baja en grasas), en la prevención primaria de la ECV en pacientes con alto riesgo cardiovascular [33]. Los datos del presente subestudio proceden de dos nodos reclutadores PREDIMED: Barcelona-Norte y Sevilla. Aquellos participantes incluidos en la cohorte global del PREDIMED y que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, fueron invitados a participar en este subestudio y se incluyeron tras otorgar su consentimiento informado por escrito. Se realizó seguimiento durante un año tras la inclusión en el estudio.

La aleatorización a una de las tres ramas de intervención dietética se realizó de acuerdo con el orden de reclutamiento en bloques de 50 participantes, homogeneizados por sexo y grupo de edad (<70 años y > 70 años). Estas tablas se habían elaborado de forma centralizada por la Unidad de Coordinación del estudio y proporcionaban una secuencia aleatoria estratificada de asignación para cada nodo mediante sobres cerrados.

7.2 Sujetos del estudio

Se incluyeron de manera consecutiva un total de 284 sujetos entre Julio de 2008 y Junio de 2010 con la siguiente distribución en los dos nodos de reclutamiento: Barcelona-Norte (Hospital Clínic) (n = 185) y Sevilla (Centro San Pablo de Atención Primaria) (n = 99).

7.2.1 Criterios de inclusión:

Los participantes incluidos en el estudio eran hombres de entre 55 y 80 años y mujeres de 60 a 80 años sin ECV clínica previa. Además, todos los pacientes incluidos debían cumplir al menos uno de los dos criterios siguientes: a) o b) y ninguno de los criterios de exclusión.

a) **Diabetes tipo-2:** El diagnóstico de la diabetes de tipo 2 se basó en al menos una de las siguientes criterios:

- Seguir tratamiento activo con insulina o hipoglucemiantes orales.
- Glucosa basal > 126 mg / dl (en ayunas definida como ausencia de ingesta calórica en al menos 8 horas previas).
- Glucosa casual > 200 mg / dl con poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicable.
- Glucosa > 200 mg / dl en dos mediciones tras una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

O bien

b) **Tres o más de los siguientes factores de riesgo:**

- Fumador actual (> 1 cigarrillo/día durante el último mes)
- HTA, definida por cifras clínicas de PA sistólica ≥ 140 o diastólica ≥ 90 mmHg, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.
- cLDL ≥ 160 mg/dl.
- cHDL ≤ 40 mg/dl en hombres o ≤ 50 mg/dl en mujeres, independientemente del tratamiento hipolipemiante
- IMC ≥ 25 kg/m²
- Historia familia de ECV precoz (infarto de miocardio o muerte súbita antes de los 55 años en el padre o familiar de primer grado, o antes de los 65 años en la madre o familiar de primer grado).
- Si el cHDL era ≥ 60 mg / dl, se debía restar un factor de riesgo.

7.2.2 Criterios de exclusión:

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Historia documentada de ECV clínica previa, incluyendo enfermedades cardíacas (angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria o

existencia de ondas Q patológicas en el electrocardiograma), accidente cerebrovascular (ya fuera isquémico o hemorrágico, incluyendo accidentes isquémicos transitorios), y enfermedad arterial periférica clínica con síntomas de la claudicación intermitente.

- Patología médica grave que pudiera poner en peligro la capacidad de la persona para participar en un estudio de intervención nutricional (por ejemplo, enfermedad digestiva con intolerancia a las grasas, cáncer avanzado, o enfermedad hepática, renal, neurológica, psiquiátrica o endocrina relevante).

- Cualquier otra patología médica asociada a una limitación de la supervivencia de menos de 1 año.

- Inmunodeficiencia o positividad para el VIH.

- Uso de drogas o alcoholismo crónico o total de la ingesta diaria de alcohol > 80 g.

- IMC > 40 kg / m².

- Presentar dificultades o inconvenientes mayores para cambiar los hábitos alimenticios.

- Imposibilidad de seguir una dieta de tipo mediterráneo por razones religiosas o debido a la presencia de trastornos de la masticación o deglución (por ejemplo, dificultades para consumir frutos secos).

- Historia de alergia a los alimentos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del aceite de oliva o frutos secos.

- Participación en un ensayo con fármacos o uso de cualquier fármaco en investigación en el último año.

- Individuos institucionalizados o sin autonomía, que no pueden caminar, carecen de una dirección estable, o no puedan asistir a las visitas cada 3 meses.

- Analfabetismo.

- A los candidatos con una infección o inflamación aguda (por ejemplo, neumonía) se les permitió participar en el estudio 3 meses después de la resolución de su patología.

Además, los participantes evaluados para el subestudio de MAPA no debían cumplir ninguno de los criterios siguientes:

- Circunferencia del brazo > 42 cm de diámetro
- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida ($> 120 \text{ x}'$), extrasistolia ventricular frecuente u otras taquiarritmia
- Cooperación insuficiente

7.3 Intervención dietética

7.3.1 Generalidades

El enfoque principal de la intervención dietética del estudio PREDIMED pretendía conseguir un cambio en el patrón alimentario en lugar de centrarse en cambios específicos de macronutrientes. La ingesta total de grasa para los 2 grupos de intervención fue “ad libitum” (alto consumo de grasas permitido, siempre y cuando la mayoría de la grasa se derivara de pescado graso y fuentes vegetales, en particular aceite o frutos secos). Un matiz importante es que no se realizó ninguna restricción específica en cuanto al balance energético.

Al inicio del estudio, los participantes eran asignados aleatoriamente a una de las 3 ramas de intervención dietética: DMed suplementada en AOVE (aproximadamente 1 litro por semana, para cubrir necesidades familiares y uso en frituras – el consumo diario recomendado era de al menos 4 cucharadas soperas), DMed suplementada con FS (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas, y 7.5g de almendras por día) y dieta control, baja en grasa. Los suplementos alimentarios fueron donados por diversos patrocinadores independientes del estudio: aceite de oliva virgen extra (por Hojiblanca y Patrimonio Comunal Olivarero, en España), nueces (por la California Walnut Commission, Sacramento, EEUU), almendras (por Borges S.A., Reus, en España), y avellanas (por La Morella Nuts, Reus, en España). Con el objetivo de fidelizarlos, los participantes en el grupo control recibieron regalos no alimentarios (vajilla, instrumentos de

cocina, etc.) adquiridos mediante los fondos de cada centro reclutador. A grandes rasgos, las dos DMed diferían considerablemente de la dieta recomendada para el grupo control en los micronutrientes específicos, principalmente ALA presentes en las nueces y los polifenoles en el aceite de oliva virgen extra (AOVE), junto con los flavonoides y esteroides presentes en las nueces y AOVE.

La intervención dietética fue realizada por dietistas que previamente habían recibido una formación específica para poder seguir las directrices del estudio. Su labor principal durante todo el estudio fue fomentar los beneficios de adoptar una DMed o baja en grasa, destacando las ventajas de seguir esta dieta para reducir el riesgo cardiovascular, en aras a minimizar al máximo el número de abandonos durante el seguimiento. Todas las intervenciones dietéticas se orientaron de manera individualizada adaptadas a las necesidades nutricionales y preferencias de cada participante. Se realizaron sesiones individuales y grupales de forma trimestral.

7.3.2 Peculiaridades de la intervención

7.3.2.1) **Particularidades en la recomendación dietética a los grupos DMed**

A todos los participantes incluidos a una de las dos modalidades de DMed se les realizó al inicio y de manera trimestral un cuestionario de 14 puntos (Tabla 6) para evaluar la adherencia a la DMed [110]. Dicha evaluación fue fundamental para dirigir la intervención dietética durante el seguimiento ya que, en función de las puntuaciones individuales de adhesión a la DMed, se realizaba un asesoramiento individualizado a cada participante para reforzar aquellos aspectos que mostraban peor puntuación.

Tabla 6: Puntuación cuantitativa de Cumplimiento de la Dieta Mediterránea

Tabla frecuencia consumo alimentos	Criterios para 1 punto
1 ¿Utiliza aceite de oliva como principal grasa culinaria?	Si
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en un día determinado (incluido el aceite utilizado para freír, ensaladas, fuera de casa comidas, etc.)?	4 o más cucharadas
3 ¿Cuántas porciones de verduras qué consume al día? (1 porción = 200 g - considere guarniciones como media ración)	2 o más (por lo menos 1 parte en bruto o como ensalada)
4 ¿Cuántas unidades de frutas (incluyendo zumos de frutas naturales) consume por día?	3 o más
5 ¿Cuántas porciones de carne roja, hamburguesa, o productos cárnicos (jamón, salchicha, etc.) consume al día? (1 porción = 100-150 g)	Menos de 1
6 ¿Cuántas porciones de mantequilla, margarina o cremas consume al día? (1 porción = 12 g)	Menos de 1
7 ¿Cuántas bebidas dulces carbonatadas / bebe usted al día?	Menos de 1
8 ¿Cuánto vino bebe usted por semana?	7 o más vasos
9 ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 porción = 150 g)	3 o más
10 ¿Cuántas raciones de pescado o marisco consume a la semana? (1 porción: 100 a 150 g de pescado, o 4.5 unidades o 200 g de mariscos)	3 o más
11 ¿Cuántas veces a la semana consume dulces o bollería industrial (no casera), tales como pasteles, galletas, o flan?	Menos de 3
12 ¿Cuántas raciones de FS (incluidos cacahuets) consume usted por semana? (1 porción = 30 g)	3 o más
13 ¿Consume preferentemente pollo, pavo o carne de conejo en lugar	Si

de ternera, cerdo, hamburguesa o salchicha?	
14 ¿Cuántas veces a la semana consume verduras, pasta, arroz, u otros platos condimentados con sofrito (salsa a base de tomate y cebolla, puerro o el ajo, cocido a fuego lento con aceite de oliva)?	2 o más

Las directrices generales comunes que los participantes asignados a una de las dos DMed debían seguir fueron:

- a) Uso abundante de aceite de oliva para cocinar y aderezar los platos;
- b) Consumo de dos o más porciones diarias de verduras (al menos uno de ellos verduras frescas como ensalada), sin contar el acompañamiento
- c) Como mínimo 2-3 porciones diarias de fruta fresca (incluidos zumos naturales)
- d) Al menos 3 o más raciones de legumbres a la semana
- e) Al menos 3 o más raciones de pescado o marisco a la semana (al menos una porción de pescado graso)
- f) Consumir 3 o más raciones semanales de frutos secos o semillas
- g) Promover el consumo de carnes blancas (aves sin piel o conejo) en lugar de carnes rojas o carnes procesadas (hamburguesas, salchichas)
- h) Cocinar regularmente (por lo menos dos veces a la semana) con tomate, ajo y cebolla añadiendo o no otras hierbas aromáticas, y potenciar el aderezo de verduras, pasta, arroz y otros platos con tomate, el ajo y la cebolla, añadiendo o no otras hierbas aromáticas. Se recomienda cocer a fuego lento los ingredientes picados con abundante aceite de oliva.

También se realizaron recomendaciones dietéticas negativas como eliminar o limitar drásticamente el consumo de los siguientes alimentos: crema, mantequilla, margarina, carne fría, paté, pato, bebidas carbonatadas y / o azucarados, bollería, productos de panadería

industrial (tales como tortas, donas o galletas), postres industriales (flanes, natillas), patatas fritas de bolsa, y pasteles precocinados y dulces consumidos fuera de casa.

A estas recomendaciones exclusivamente dietéticas se sumó el que al menos debían realizar 2 comidas principales por día (se debía comer sentado en una mesa y con una duración superior a 20 minutos); para los bebedores habituales, se recomendó que la principal fuente de alcohol fuera vino (un máximo de 300 ml, 1-3 vasos de vino al día). Si la ingesta de vino era habitual, se limitó a un vaso de vino al día (más grande para los hombres (150 cc), que para las mujeres (100 cc) durante las comidas.

Se permitió el consumo ad libitum durante las comidas de: frutos secos (crudos y sin sal), huevos, pescado (recomendados para la ingesta diaria), mariscos, quesos bajos en grasas y cereales de grano entero. Se aconsejó limitar el consumo (= <1 porción por semana) de jamón, la carne roja (después de quitar toda la grasa visible), chocolate (sólo el chocolate negro, con más de 50% de cacao), queso curado o tipos grasos de queso.

Además, con una frecuencia trimestral se entregaba a los participantes, en función del grupo asignado de DMed, unos 15 litros (1 litro por semana durante 15 semanas) de AOVE o raciones para 3 meses de FS que constaban de bolsas de 2 kg (15 g por día) de nueces, bolsas de 1 kg (7,5 g por día) de almendras y 1 bolsas de kg (7,5 g por día) de avellanas. Asimismo, se tuvieron en cuenta una serie de medidas para mejorar el cumplimiento de los participantes en el estudio, como la asignación de AOVE (1 litro por semana) y cantidades adicionales de FS para cubrir las necesidades de toda la familia. En el grupo de DMed suplementada con FS, los participantes podían consumir tres tipos distintos de FS, como, nueces, avellanas y almendras. Sin embargo, dado que las nueces son los FS con mayor contenido en ALA, con supuestas propiedades cardioprotectores, se recomendó una mayor cantidad de nueces que de almendras y avellanas.

Puesto que algunos participantes del estudio podían percibir que los alimentos grasos tales como aceite de oliva o los FS conllevarían un aumento de peso, se llevó a cabo una especial campaña divulgativa sobre la evidencia que refuta este temor y se realizaron recomendaciones específicas para minimizar dicho impacto, como recomendar la ingesta de FS en cualquier momento del día excepto después de la cena, cuando la compensación energética de la próxima comida por la sensación de saciedad de los FS, podría no tener lugar.

7.3.2.2) Particularidades de la recomendación dietética al grupo control.

En general, el enfoque en el grupo control fue reducir todos los tipos de grasa, con especial hincapié en recomendar el consumo de carnes magras, productos lácteos bajos en grasa, cereales, patatas, pasta, arroz, frutas y verduras (Tabla 7).

Tabla 7: Recomendaciones generales a seguir en una dieta baja en grasa.

PRODUCTOS BAJOS EN GRASA
<ul style="list-style-type: none"> • Pan, pasta, arroz, frutas, verduras, legumbres y ensaladas son parte de una dieta saludable. • Preparar estos alimentos en una forma saludable y ayudarle a usted ya su familia a comer menos grasa. • Se aconseja consumir leche, queso y otros productos lácteos bajos en grasa. • Se aconseja retirar la piel del pollo y carne de pato. • Se aconseja consumir carne roja baja en grasa en lugar de aquellas con alto contenido graso como la carne de res y cordero.
COCINAR CON MENOS DE GRASA
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el uso de mantequilla o salsas a base de grasa a favor de aceite.

-
- Aderezar los platos con el menor aceite posible.
 - Utilizar métodos sencillos para cocinar, tales como hervir, hornear o asar a la parrilla. Evite guisar, freír, rebozar y el uso de "sofrito".
 - Usar la menor cantidad posible de aceite en la sartén, lo suficiente como para evitar que se pegue de comida.

ELIMINAR LA GRASA

- No untar el pan o tostadas con mantequilla, margarina, aceite u otras grasas para untar.
- Elimine toda la grasa visible de la carne antes de cocinarla.
- Elimine toda la grasa liberada de la carne mientras se cocina.
- Elimine la capa de grasa en la parte superior de sopas o caldos, antes de calentar.

¿QUE ALIMENTOS CONTIENEN MAYOR CANTIDAD DE GRASA Y NO DEBEN SER CONSUMIDOS?

- Aceites y aderezos a base de aceite.
- Mantequillas, margarinas y manteca de cerdo.
- Productos lácteos enteros, crema de leche, natillas, helados.
- Carnes precocinadas, salchichas, embutidos, panzeta, chicharrones.
- Hígados, riñones y despojos en general.
- Productos fritos.
- Salsas comercializadas, mayonesa.
- Alimentos precocinados.
- Frutos secos y cacahuets.
- Semillas, patatas fritas y otros aperitivos salados.
- Pasteles, tartas, bollería, galletas, galletas saladas.

En el grupo control, la recomendación sobre el consumo de verduras, carnes rojas, carnes procesadas altas en grasas, productos lácteos enteros y repostería se realizó de manera similar al grupo asignado a DMed, si bien, se desaconsejó el uso de aceite de oliva (cocinar y aliñar), el consumo de FS, de carnes grasas, embutidos y pescados grasos. De la misma manera que la tabla de adherencia a la DMed sirvió de instrumento para guiar la intervención dietética de estos grupos, se elaboró una tabla específica (Tabla 8) de una puntuación cuantitativa de 9 ítems para evaluar el cumplimiento de la dieta control, baja en grasa, como un instrumento para evaluar y modificar el patrón de dieta de los participantes.

Tabla 8: Puntuación cuantitativa de la dieta baja en grasa.

Tabla frecuencia consumo alimentos	Criterios para 1 punto*
1 ¿Cuánto aceite de oliva consume en un día determinado (incluido el aceite utilizado para freír, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.)?	2 cucharadas o menos (1 cucharada = 10 ml)
2 ¿Quita la grasa visible (o la piel) de pollo, pato, cerdo, cordero o ternera carnes antes de cocinar y la grasa de sopas, caldos y platos de carne cocinados antes de su consumo?	Sí
3 ¿Cuántas porciones de carnes ricas en grasa, hamburguesa, carne procesada, embutidos, jamón, tocino, salami, o despojos consume a la semana? (Porción de carne: 100 g; salami o tocino: 30 g)	1 o menos
4 ¿Cuántas porciones de mantequilla, margarina, manteca, mayonesa, crema de leche o helado a base de leche consume por semana? (Grasa para untar: porción: 12 g; helados: 100 g)	1 o menos
5. ¿Consume usted exclusivamente productos lácteos bajos en	Sí (Id Si no hay

grasa?	consumo de lácteos.)
6 ¿Cuántas veces por semana prepara arroz, pasta, patata, o platos de legumbres con salsa "sofrito" (basado en de aceite de oliva), tocino, salami, o carnes grasas como de cerdo o de cordero costillas?	2 o menos
7 ¿Cuántas veces por semana consume pescado graso o pescado o marisco en conserva en aceite?	1 o menos
8.¿Cuántas porciones de dulces o productos de panadería industrial (no casera), tales como pasteles, galletas o natillas consume a la semana? (Pastel porción: 80 g; 6 galletas: 40 g)	1 o menos
9 ¿Cuántas veces a la semana hacen que consume frutos secos (incluidos los cacahuetes), papas fritas, papas a la francesa, o comercial bocadillos?	1 o menos

* 0 puntos si no se cumplen estos criterios.

7.3.3 Biomarcadores de cumplimiento dietético

Toda la información obtenida de los diferentes cuestionarios dietéticos, proporcionaba únicamente una información subjetiva de cumplimiento. Para obtener una evaluación objetiva se midieron, en aproximadamente el 50% de los participantes incluidos en este subestudio, marcadores biológicos de cumplimiento en un subconjunto aleatorio de participantes de las 3 ramas de tratamiento, al inicio y tras un año de intervención dietética. Se determinaron dos tipos de biomarcadores específicos para cada uno de los alimentos suplementados: a) composición de ácidos grasos en plasma, principalmente el contenido de ALA, indicador objetivo del consumo de FS (nueces), determinado mediante la técnica de cromatografía de

gases; b) tirosol e hidroxitirosol urinario determinado mediante cromatografía de gases asociado a espectrometría de masas, biomarcador objetivo del consumo de AOVE.

7.4 Variables del estudio

7.4.1) Variables demográficas y antropométricas

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les determinó la edad, el género (hombre/mujer) y tabaquismo al inicio del estudio. La información sobre los antecedentes médicos personales, antecedentes familiares y el uso de medicamentos se recogió en visita basal. Se definió DM en aquellos pacientes cuya hemoglobina glicosilada fue $\geq 6.5\%$ y/o siguieran tratamiento antidiabético (orales o insulina), dislipemia cuando los valores de cLDL fueron > 150 mg/dl, colesterol total > 190 mg/dl o recibieran tratamiento hipolipemiante. Se determinó el nivel educacional al inicio del estudio en función de los años de escolarización, de manera que se catalogó a los pacientes en educación primaria (hasta los 14 años), educación secundaria (hasta los 18 años) o académica (≥ 18 años). Asimismo de forma basal y tras el año de intervención dietética, se determinó el peso en ropa ligera y sin zapatos o accesorios, con una balanza electrónica de alta calidad calibrada semanalmente con una unidad de masa conocida. La altura se midió a la entrada del estudio con un tallímetro. Se definió IMC: $\text{Peso}/(\text{Talla})^2$. La circunferencia de la cintura y cadera se midió en la primera y última visita del estudio. Para la determinación de la cintura se rodeó con cinta métrica el espacio entre la última costilla y la cresta ilíaca.

Al inicio y durante las visitas de seguimiento, los participantes completaron también un cuestionario previamente validado para evaluar modificaciones en la actividad física [111-112].

7.4.2) Medida de PA clínica

Los procedimientos de medida de la PA clínica se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de HTA[1]. Para ello se utilizó un aparato oscilométrico semiautomático (Omron HEM-705CP; Hoofddorp, The Netherlands).

Los procedimientos utilizados para la medida de PA clínica pueden resumirse como sigue:

- Dejar al paciente que sentado varios minutos en una habitación tranquila antes de empezar a tomar las medidas de PA.
- Tomar al menos dos determinaciones espaciadas 1–2 min, y medidas adicionales si las dos primeras son muy diferentes.
- Usar un manguito estándar (12–13 cm de anchura y 35 cm de longitud) pero disponer de manguitos más anchos o más estrechos para brazos más gruesos o delgados, respectivamente.
- Tomar el pulso braquial a nivel del corazón.
- En el caso de que todavía no esté definido el brazo de referencia, medir la PA en ambos brazos para detectar posibles diferencias debidas a enfermedad vascular periférica. En este caso, tomar como brazo de referencia, aquel en el que la media de la PA sea más elevada.

Se consideró a un paciente normotenso cuando la media de las 2-3 cifras medidas de presión arterial obtenidas durante la visita fueron inferiores a PAS < 140 y PAD < 90.

7.4.3) Medida de PA ambulatoria

Los pacientes acudieron a las instalaciones de investigación de cada institución en un día laborable 08 a.m.-10 a.m. Los dispositivos utilizados para realizar la monitorización fueron Spacelabs 90207/90217 (SpacelabsW Inc, Richmond, WA), con lecturas programadas cada 20 minutos durante el registro de 24-horas. Los períodos de actividad y descanso se determinaron en un individuo base de acuerdo a las horas de sueño y vigilia. Se determinó la duración del procedimiento en horas, el porcentaje de las lecturas válidas, y la media sistólica y diastólica de la PA durante los períodos de actividad y descanso y para todo el periodo de 24 horas. Asimismo el registro de 24 horas, nos permitió evaluar el perfil circadiano de los pacientes incluidos en función de 4 categorías basadas en el cociente noche/día: riserriser (relación, ≥ 1.0),

no dipper (ratio, $0.9 \leq 1.0$), dipper (relación, $0.8 \leq 0.9$), dipper extremo (relación, ≤ 0.8). Se aceptaron como válidas para el estudio aquellos registros ambulatorios con una duración 24 horas \pm 30 minutos y con $> 70\%$ de mediciones satisfactorias, incluyendo ≥ 1 medición válida por hora. Se definió control ambulatorio de la PA, cuando los valores de PA en el registro de 24 h eran $< 130/80$ mm Hg.

7.4.4) Recogida de muestra de sangre y orina en ayunas

Al inicio y tras el año de intervención dietética, se recogieron muestras de sangre en ayunas en las que se determinaron las concentraciones séricas de lípidos (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos), glucemia en ayunas, hemograma, ionograma, calcio, ácido úrico, urea, creatinina, albúmina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación glomerular, hemoglobina A1c y la función hepática (bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas). Asimismo se recogió una muestra de orina de la mañana “in situ” al inicio y final del estudio en los que se determinó un sedimento urinario básico.

7.4.5) Variable de consumo de alimentos y nutrientes

Para evaluar el consumo de alimentos, nutrientes y aporte energético se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos con 137 ítems tanto al inicio del estudio como al final [113]. Además, la escala de 14 ítems de DMed (Tabla 6) fue cumplimentada en cada visita en el grupo de intervención, mientras que los participantes asignados al grupo control utilizaron la escala de 9 ítems (Tabla 8).

7.4.6) Variable de cumplimiento de la intervención

El nivel de cumplimiento de la intervención en cuanto a dieta y ejercicio físico fue evaluado periódicamente mediante cuestionarios específicos validados (Tabla 6 y 8) y la

determinación de biomarcadores séricos relacionados con la intervención recibida (hidroxitirosol en orina, ALA en plasma, polifenoles totales en orina).

7.5 Análisis estadístico

La variable principal de nuestro estudio fue comparar el efecto de las dos DMed frente a la dieta control sobre los valores ambulatorios de la PA. Un tamaño muestral de 75 por grupo, proporcionó una potencia $> 80\%$ para detectar una diferencia media entre la dieta de 4 mm Hg (DE: 8,3) en la PA sistólica de 24 horas.

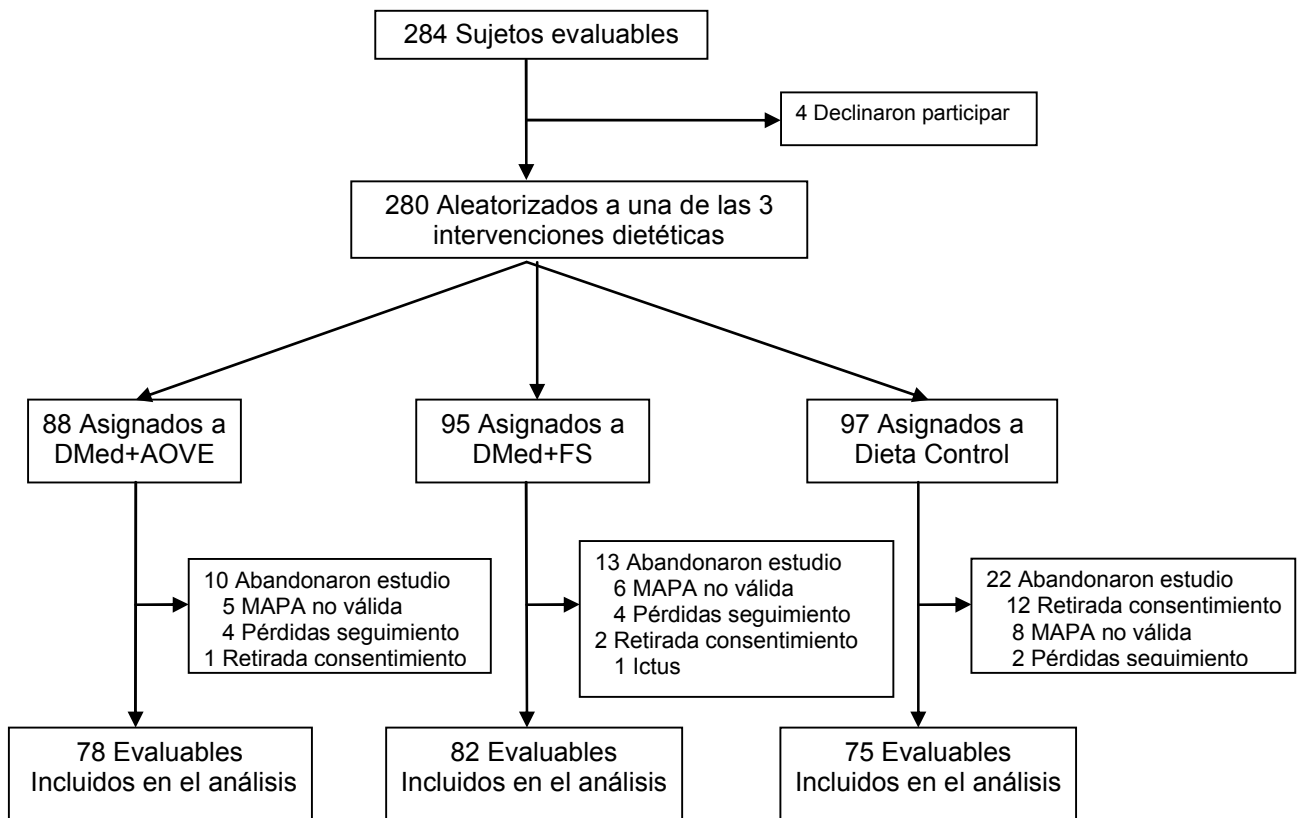
Se utilizó estadística descriptiva con media (DE) para las variables cuantitativas y números absolutos (en porcentaje) para las variables cualitativas. Las diferencias de los factores de riesgo cardiovascular entre grupos fueron evaluadas mediante una χ^2 y ANOVA con post hoc de Bonferroni, según procediera. El efecto de la intervención sobre los cambios en el consumo de alimentos y nutrientes, variables antropométricas, marcadores biológicos de la adherencia, valores de glucosa y lípidos en sangre y valores ambulatorios de PA, se evaluaron mediante ANOVA con pruebas post hoc de Bonferroni. Adicionalmente se evaluaron diferencias entre las dietas al inicio y final del estudio (intervalo de confianza del 95%). No hubo diferencias basales entre los grupos en cuanto a las variables demográficas, características antropométricas o factores de riesgo cardiovascular, incluyendo los valores de PA clínica y estrategia terapéuticas utilizadas (hipolipemiantes, antidiabéticos o antihipertensivos), por lo que no fueron necesarios. Dado que los valores de PA ambulatoria estuvieron ligeramente desequilibrados entre grupos y para eliminar posibles diferencias intergrupales en cuanto al tratamiento antihipertensivo durante el estudio, se ajustaron por éstos factores utilizando ANCOVA. La significación estadística se estableció como $p < 0,05$ (2-colas). Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS, versión 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

8. RESULTADOS

8.1) Generalidades:

De 284 participantes elegibles, 4 declinaron su participación en este subestudio y otros 45 participantes aleatorizados al azar a una de las tres ramas de intervención dietética, abandonaron el estudio durante el seguimiento por diversas razones (Figura 4).

Figura 4: Flujo de los participantes incluidos en el estudio



DMed: Dieta Mediterránea; AOVE: Aceite oliva virgen extra; FS:Frutos Secos; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Las características de los participantes que abandonaron el estudio fueron similares a los de los participantes que lo completaron, si bien la retirada voluntaria del consentimiento a continuar con la intervención dietética fue superior en el grupo control respecto al grupo de DMed. No se observaron efectos adversos derivados de la intervención dietética en ninguno de los 3 grupos durante el seguimiento.

8.2) Características basales de los participantes

Las características basales de los 235 participantes que completaron el estudio fueron similares en los 3 grupos de intervención dietética (Tabla 9).

Tabla 9: Características basales de los participantes que completaron el estudio tras un año de intervención en función del grupo asignado.

	DMed+AOVE N=78	DMed+FS N=82	Dieta Control N=75	P *
Edad,años	66,2 (5,8)	67,2 (5,2)	66,2 (6,2)	0,443
Varones, n (%)	33 (42,3)	38 (46,3)	32 (42,7)	0,850
Fumador actual, n (%)	10 (12,8)	8 (9,8)	13 (17,3)	0,372
Peso, kg	76,1 (13,7)	78,5 (11,4)	77,4 (11,1)	0,442
Indice de masa corporal, kg/m ²	29,5 (3,9)	30,3 (3,7)	30,4 (3,5)	0,300
Circunferencia cintura, cm	100,4 (10,0)	101,6 (9,1)	100,9 (8,6)	0,495
Gasto energetico derivado de actividad fisica, MET-min/d	431 (306)	415 (275)	416 (276)	0,925
Hipertensión, n (%)	65 (83,3)	72 (87,8)	64 (85,3)	0,723
PAS clínica, mm Hg	146,2 (21,1)	149,1 (21,1)	143,8 (18,8)	0,302
PAD clínica, mm Hg	80,4 (10,7)	81,0 (10,6)	83,0 (9,5)	0,312
Dislipemia, n (%)	62 (79,5)	60 (73,2)	58 (77,3)	0,630
Diabetes tipo 2, n (%)	30 (38,5)	29 (35,4)	25 (33,3)	0,800
Nivel educacional, n (%)				0.757
Analfabetismo/Educación primaria	54 (72,0)	57 (69,5)	50 (66,7)	
Educación secundaria	13 (17,3)	19 (23,2)	19 (25,3)	
Académica/graduada	8 (10,7)	6 (7,3)	6 (8,0)	
Terapia farmacológica, n (%)				
Fármacos antihipertensivos	60 (76,9)	70 (85,4)	61 (81,3)	0,392
- IECAs/ARA	45 (71,3)	45 (67,1)	41 (65)	
- Diureticos	32 (61,1)	35 (52,1)	29 (57,9)	

- Bloqueantes canales de calcio	13 (20,9)	14 (23,9)	11 (21,1)	
- Otros fármacos antihipertensivos	4 (5,1)	4 (4,8)	4 (5,3)	
Fármacos Antidiabéticos	23 (29,5)	21 (25,6)	19 (25,3)	0,807
- Antidiabéticos orales	16 (73,9)	17 (80)	17 (73,7)	
- Insulina	1 (4,3)	2 (8,1)	1 (5,6)	
Fármacos hipolipemiantes	40 (54,3)	45 (54,9)	40 (53,3)	0,901
- Estatinas	36 (90)	40 (90,9)	38 (94,3)	
- Otros hipolipemiantes	4 (10)	4 (9,1)	2 (5,7)	
Terapia antiplaquetaria	15 (19,5)	20 (24,4)	18 (24,7)	0,784

Los valores son medias (DE) excepto para variables cuantitativas, expresadas como n(%).

DMed; Dieta Mediterránea; AOVE: Aceite de oliva virgen extra; FS: Frutos Secos; IECAs: inhibidores de la enzima de conversión; ARA: antagonistas de receptores de angiotensina II; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

*Valor *P* para comparaciones entre grupos mediante un test Chi cuadrado de Pearson para variables categóricas o análisis ANOVA univariante para las variables continuas.

La edad media fue de 66,5 años, el 56,5% fueron mujeres, y el 85,4% eran hipertensos.

A pesar de que la mayor parte de los hipertensos recibía tratamiento antihipertensivo, el control de la PA clínico era subóptimo, con cifras medias de 143,4/ 81,5 mmHg en situación basal. En cuanto a la terapia antihipertensiva de los participantes, ésta fue similar en los 3 grupos, con un mayor porcentaje de fármacos que actúan inhibiendo el eje renina-angiotensina, seguido por los diuréticos y los calcioantagonistas.

Dado que los datos de nuestro estudio se engloban dentro de la cohorte total del estudio PREDIMED, se evaluó si las características en cuanto al sexo, la edad, las medidas de adiposidad y los factores de riesgo asociados fueron comparables entre los tres grupos. A excepción de una menor proporción de participantes con DM (35,7% versus 48,5%, respectivamente; $p < 0,001$) y una mayor proporción de dislipemia (76,6% frente a 72,3%, respectivamente; $p = 0,006$) explicadas en parte dentro del contexto temporal de inclusión en el que se inició el presente subestudio (durante el último periodo de inclusión se alcanzó el número máximo de pacientes diabéticos permitidos en la cohorte global del PREDIMED, por

lo que al final del reclutamiento no se pudieron incluir pacientes con diabetes), no observamos diferencias significativas en cuanto al resto de variables analizadas.

8.3) Evaluación dietética

No observamos diferencias significativas entre grupos en cuanto a la adherencia a la DMed a la inclusión del estudio así como diferencias en cuanto a la ingesta de los principales tipos de alimentos (Tabla 10).

Tabla 10: Consumo basal y cambio tras un año de intervención dietética de los principales grupos de alimentos en función del grupo asignado.

	DMed+AOVE N=78	DMed+FS N=82	Dieta Control N=75	P *
Aceite de oliva virgen (g/d)				
Basal	25,3 (20,0 a 0,6)	24,8 (19,9 a 29,7)	25,5 (20,4 a 30,6)	0,980
Cambio	26,1 (20,8 a 31,3) ^a	10,9 (5,4 a 16,4) ^b	-2,7 (-8,0 a 2,7) ^c	<0,001
Aceite oliva común (g/d)				
Basal	13,1 (8,7 a 7,5)	9,9 (6,3 a 13,6)	14,7 (10,0 a 19,5)	0,274
Cambio	-13,0 (-17,4 a -8,5) ^a	-1,9 (-5,5 a 1,7) ^b	-0,8 (-4,7 a 3,1) ^b	<0,001
Frutos secos (g/d)				
Basal	5,5 (3,9 a 7,1)	7,9 (6,0 a 9,7)	6,8 (4,9 a 8,6)	0,176
Cambio	-0,1 (-1,7 a 1,4) ^a	18,5 (16,5 a 20,6) ^b	-2,7 (-4,9 a -0,4) ^a	<0,001
Cereales (raciones de 150 g/d)				
Basal	3,8 (3,5 a 4,1)	3,9 (3,5 a 4,2)	3,7 (3,4 a 4,1)	0,786
Cambio	-0,4 (-0,7 a -0,1)	-0,5 (-0,8 a -0,2)	-0,5 (-0,8 a -0,2)	0,782
Verduras (raciones de 125 g/d)				
Basal	3,1 (2,7 a 3,4) ^a	2,6 (2,4 a 2,8) ^b	2,7 (2,4 a 3,0) ^{ab}	0,041
Cambio	-0,4 (-0,6 a -0,1)	-0,3 (-0,4 a -0,1)	-0,2 (-0,5 a -0,02)	0,633
Legumbres (raciones de 40 g/d)				
Basal	0,46 (0,41 a 0,51)	0,49 (0,45 a 0,54)	0,50 (0,45 a 0,56)	0,480
Cambio	0,15 (0,08 a 0,21) ^a	0,04 (-0,02 a 0,10) ^b	-0,02 (-0,08 a 0,04) ^b	0,001
Fruta (raciones de 125 g/d)				
Basal	2,9 (2,5 a 3,3)	2,8 (2,5 a 3,1)	3,1 (2,7 a 3,4)	0,524
Cambio	-0,02 (-0,37 a 0,32)	-0,03 (-0,32 a 0,27)	-0,23 (-0,61 a 0,15)	0,610

Pescado (raciones de 125 g/d)				
Basal	0,92 (0,84 a 1,00)	0,80 (0,73 a 0,88)	0,84 (0,73 a 0,94)	0,135
Cambio	0,08 (0,01 a 0,16)	0,02 (-0,05 a 0,09)	-0,01 (-0,07 a 0,05)	0,146
Pescado azul (raciones de 125g/d)				
Basal	0,17 (0,13 a 0,20)	0,18 (0,14 a 0,22)	0,17 (0,14 a 0,20)	0,886
Cambio	0,06 (0,02 a 0,09)	0,03 (-0,00 a 0,06)	0,00 (-0,02 a 0,03)	0,100
Carne y productos cárnicos (raciones de 150 g/d)				
Basal	0,94 (0,85 a 1,04)	0,86 (0,78 a 0,94)	0,82 (0,73 a 0,91)	0,136
Cambio	-0,11 (-0,19 a -0,03)	-0,05 (-0,12 a 0,01)	-0,09 (-0,15 a -0,03)	0,524
Productos lácteos (raciones de 200 g/d)				
Basal	1,78 (1,56 a 2,00)	1,98 (1,74 a 2,21)	1,80 (1,58 a 2,01)	0,383
Cambio	0,11 (-0,11 a 0,33)	-0,09 (-0,25 a 0,08)	0,06 (-0,14 a 0,26)	0,320
Alcohol (g/d)				
Basal	8,6 (5,5 a 11,7)	11,2 (8,1 a 14,3)	8,7 (5,7 a 11,7)	0,407
Cambio	-0,9 (-2,9 a 1,0)	-1,1 (-2,5 a 0,3)	-0,2 (-1,5 a 1,0)	0,724
Puntuación DMed de 14 ítems				
Basal	8,7 (8,3 a 9,2)	8,8 (8,5 a 9,2)	8,6 (8,1 a 9,0)	0,642
Cambio	1,5 (1,1 a 1,8) ^a	1,5 (1,1 a 1,8) ^a	0,0 (-0,4 a 0,4) ^b	<0,001

Los datos se expresan como media (IC 95%). Los cambios para los que el IC del 95% no incluye cero son significativamente diferentes de los valores basales. DMed: dieta mediterránea; AOVE: aceite oliva virgen extra; FS: Frutos Secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos por ANOVA univariante.

† Indica diferencias significativas en comparación con el grupo control (Bonferroni comparaciones múltiples).

Como puede observarse, el consumo de cereales, verduras, legumbres, frutas, FS, aceite de pescado, y aceite de oliva fue alto, si bien el consumo de carne, de productos cárnicos elaborados y productos lácteos fue también elevado, desviándose claramente de la DMed tradicional. Tras un año intervención dietética, los participantes asignados a los 2 tipos de DMed aumentaron significativamente ($P < 0,001$) la puntuación de 14 ítems que marca la adherencia a la DMed, mientras que no hubo cambios de puntuación en los participantes asignados a grupo control.

El principal cambio dietético observado fue el incremento significativo de AOVE y FS en el correspondiente grupo de intervención de DMed, mientras que la ingesta de aceite de oliva común fue recíprocamente reducida en el grupo DMed + AOVE. Todos los grupos

redujeron la ingesta de cereales (harina refinada en su mayoría), carne y productos cárnicos, mientras que los cambios observados en cuanto a la ingesta de verduras, frutas, pescado, productos lácteos o alcohol fueron insignificantes.

El cumplimiento de alimentos suplementados fue bueno, como se muestra en la Tabla 11 que determina mediciones objetivas de biomarcadores en aproximadamente el 50% de los participantes asignados al azar.

Tabla 11: Biomarcadores de adherencia de los alimentos suplementados al inicio y tras un año de intervención dietética.

	DMed + AOVE	DMedt + FS	Dieta Control	P*
Hidroxitorosol urinario, µg/L†				
Basal	357 (263 a 452)	301 (209 a 393)	422 (310 a 534)	0,219
Cambios	178 (22 a 333)	98 (1.5 a 195)	-16 (-108 a 77)	0,066
Ácido α-linolénico plasmático, % ‡				
Basal	0,39 (0,35 a 0,43)	0,34 (0,29 a 0,39)	0,37 (0,31 a 0,43)	0,351
Cambio	-0,01 (-0,06 a 0,04) ^a	0,11 (0,05 a 0,18) ^b	-0,05 (-0,10 a 0,00) ^a	<0,001

Los datos se expresan como media (IC del 95%). Los cambios para los que el IC del 95% no incluye cero son significativamente diferentes de la línea de base.

DMed: la dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva virgen extra. FS: frutos secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos usando ANOVA univariante.

† Medido en 114 participantes (n = 37, n = 39, y n = 38, respectivamente).

‡ Medido en 123 participantes (n = 38, n = 43 y n = 42, respectivamente).

|| Denota diferencias significativas en comparación con el grupo control (comparaciones múltiples de Bonferroni).

Los niveles de hidroxitirosol urinario se incrementaron en un 50% en los participantes asignados al grupo de DMed + AOVE y un 33% en el grupo de DMed+FS, mientras que la proporción de ALA en plasma aumentó un 34% sólo en el grupo suplementado con FS. El incremento de hidroxitirosol urinario en el grupo de DMed+FS refleja el aumento de la ingesta de AOVE acorde con un buen cumplimiento de las recomendaciones DMed. No se observaron cambios relevantes en los participantes asignados al grupo control.

Asimismo se analizaron las características energéticas de la dieta, sin observarse diferencias significativas en los niveles basales en cuanto a la ingesta de energía y nutrientes, que fueron similares en los 3 grupos de estudio (Tabla 12).

Tabla 12: Niveles basales y cambios tras un año de intervención dietética en la ingesta energética y nutrientes en función del grupo asignado.

	DMed+AOVE (n=78)	DMed+FS (n=82)	Dieta Control (n=75)	P*
Energía, kcal				
Basal	2238 (2123 a 2353)	2282 (2180 a 2383)	2182 (2076 a 2287)	0,442
Cambio	-152 (-246 a -59) ^{a,b}	-151 (-250 a -52) ^a	-306 (-382 a -231) ^b	0,025
Energía proteica %				
Basal	16,6 (16,0 a 17,3)	15,8 (15,3 a 16,4)	15,7 (15,1 a 16,3)	0,057
Cambio	0,46 (-0,08 a 1,02)	0,67 (0,21 a 1,13)	1,46 (0,86 a 2,07)	0,026
Energía de carbohidratos, %				
Basal	39,1 (37,9 a 40,4)	40,0 (38,8 a 41,1)	40,1 (38,7 a 41,5)	0,527
Cambios	-1,95 (-3,2 a -0,7) ^a	-3,23 (-4,4 a -2,1) ^a	0,77 (-0,6 a 2,2) ^b	<0,001
Fibra, g/1000 kcal				
Basal	10,9 (10,0 a 11,8)	10,4 (9,9 a 11,0)	11,1 (10,3 a 11,9)	0,448
Cambio	0,25 (-0,44 a 0,94)	0,46 (-0,06 a 0,98)	0,25 (-0,38 a 0,89)	0,856
Energía de la grasa, %				
Basal	41,8 (40,6 a 42,9)	40,9 (40,0 a 41,9)	41,6 (40,3 a 42,9)	0,548
Cambio	1,51 (0,35 a 2,67) ^a	2,57 (1,37 a 3,76) ^a	-2,42 (-4,01 a -0,8) ^b	<0,001
Energía ácido grasos saturados, %				
Basal	10,8 (10,4 a 11,3)	10,6 (10,2 a 10,9)	10,5 (9,9 a 11,0)	0,493
Cambios	-0,58 (-0,99 a -0,16)	-0,46 (-0,83 a -0,10)	-0,70 (-1,20 a -0,21)	0,726
Energía de ácidos grasos monoinsaturados, %				
Basal	21,3 (20,5 a 22,0)	20,7 (20,0 a 21,4)	21,3 (20,4 a 22,1)	0,450
Cambios	2,00 (1,15 a 2,85) ^a	1,47 (0,63 a 2,30) ^a	-1,04 (-2,24 a 0,16) ^b	<0,001
Energía de ácidos grasos poliinsaturados, %				
Basal	6,0 (5,7 a 6,4)	6,0 (5,7 a 6,3)	6,1 (5,8 a 6,4)	0,920
Cambios	0,12 (-0,19 a 0,42) ^a	1,70 (1,36 a 2,04) ^b	-0,40 (-0,81 a 0,02) ^a	<0,001

Colesterol, mg/Kcal				
Basal	0,19 (0,18 a 0,20) ^a	0,16 (0,15 a 0,17) ^b	0,16 (0,15 a 0,18) ^b	<0,001
Cambio	-0,004 (-0,01 a 0,01) ^a	0,007 (-0,00 a 0,02) ^b	0,019 (0,01 a 0,03) ^b	0,006
Sodio, mmol				
Basal	97,0 (90,1 a 104,0)	97,7 (91,9 a 103,4)	91,8 (85,7 a 98,0)	0,368
Cambio	-9,9 (-16,0 a -3,8)	-15,1 (-20,3 a -9,9)	-12,6 (-17,6 a -7,6)	0,398
Potasio, mmol				
Basal	113,6 (107,7 a 119,4)	109,5 (104,2 a 114,9)	108,9 (103,1 a 114,8)	0,461
Cambio	-4,8 (-9,4 a -0,3)	-3,8 (-8,1 a 0,5)	-7,7 (-12,5 a -3,0)	0,459
Magnesio, mmol				
Basal	15,0 (14,3 a 15,7)	15,1 (14,4 a 15,8)	14,6 (13,8 a 15,4)	0,658
Cambio	-0,4 (-1,0 a 0,2) ^{a,b}	0,3 (-0,4 a 0,9) ^b	-1,2 (-1,7 a -0,6) ^a	0,004
Calcio, mmol				
Basal	25,8 (24,0 a 27,5)	27,6 (25,6 a 29,5)	24,7 (23,0 a 26,4)	0,086
Cambio	-0,4 (-2,1 a 1,2)	-2,0 (-3,5 a -0,5)	-1,2 (-2,6 a 0,3) ^a	0,343

Los datos se expresan como media (IC 95%). Los cambios para las que el IC del 95% no incluye cero son significativamente diferentes del basal. DMed: dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva virgen extra; FS: frutos secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos con un modelo lineal. Medias con diferentes superíndices son significativamente diferentes (comparaciones múltiples de Bonferroni).

Tras la intervención dietética, todos los grupos redujeron significativamente el consumo energético y aumentaron marginalmente el consumo de proteínas. Como se observa en la tabla 12, los otros cambios observados reflejan en gran parte las recomendaciones dietéticas dirigidas específicamente a cada grupo. Es por ello, que los participantes asignados a las dos DMed incrementaron el consumo de grasas, mientras que éste disminuyó de manera significativa en el grupo control y recíprocamente se observó un incremento significativo en el consumo de hidratos de carbono en los grupos asignados a DMed frente a un descenso en el grupo control. La ingesta de grasa saturada se redujo en todos los grupos, mientras que la ingesta de MUFA aumentó en los 2 grupos DMed; particularmente se observó un incremento sustancial de la ingesta de PUFA en el grupo de DMed + FS. A pesar de que en ningún momento se les recomendó específicamente reducir el consumo de sal de la dieta, la ingesta de sodio se redujo

en todos grupos de intervención aproximadamente en unos 10 a 15 mmol/d (0,6-0,9 g de sal) sin otras modificaciones clínicamente significativas en el resto de minerales analizados.

8.4) Cambios terapéuticos

En cuanto a los cambios terapéuticos realizados durante el estudio, conviene recordar que la intervención realizada fue exclusivamente dietética, sin otros cambios del estilo de vida o de tratamientos farmacológicos. Los participantes fueron reclutados en centros de atención primaria de la salud y durante el estudio siguieron controles de la HTA por sus médicos de cabecera, que efectuaron ajustes terapéuticos siguiendo las directrices adaptadas de ESH/ESC para el manejo de la HTA sin distinción del grupo de intervención asignado en el estudio. Durante el año de seguimiento hubo pocos cambios en de tratamiento antihipertensivo, si bien difirió entre los 3 grupos de intervención, de manera que éste se modificó en 8 participantes en el grupo de DMed+AOVE, 1 en DMed +FS y 4 en el grupo control ($p = 0,044$). En cuanto a las modificaciones terapéuticas en la medicación hipolipemiente y antidiabética los cambios no fueron estadísticamente significativos entre los 3 grupos de intervención (Tabla 13).

Tabla 13: Modificaciones terapéuticas del tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y antidiabético durante el año de intervención dietética.

	DMed + AOVE	DMed + FS	Dieta Control	P*
Modificación terapia antihipertensiva				
Sustitución	6	1	3	0,044
Adición	2	0	1	
Modificación terapia antidiabética				
Sustitución	2	0	2	0,076
Adición	2	2	2	
Modificación terapia antidiabética				
Sustitución	2	4	4	0,123
Adición	1	2	2	

8.5) Cambios energéticos, de adiposidad, glicemia y lípidos:

Registramos los cambios estimados del gasto energético dependiente de la actividad física, parámetros de adiposidad (peso corporal o IMC) y cambios de los valores de glucosa y lípidos al año de intervención dietética (Tabla 14).

Tabla 14: Niveles basales y cambios tras un año de intervención dietética en el gasto energético, parámetros de adiposidad, glucosa y lípidos en función del grupo de intervención dietética.

	DMed+AOVE (n=78)	DMed+FS (n=82)	Dieta Control (n=75)	P *
Gasto energético en forma actividad física, MET-min/d				
Basal	431 (362 a 500)	415 (354 a 475)	416 (352 a 479)	0,925
Cambio	-4 (-64 a 57)	-11 (-64 a 43)	-71 (-111 a -31)	0,147
Perímetro cintura, cm				
Basal	100,4 (98,2 a 102,7)	101,6 (99,6 a 103,6)	99,9 (97,9 a 101,8)	0,495
Cambio	-0,07 (-0,96 a 0,83)	-0,29 (-1,19 a 0,61)	-0,09 (-1,18 a 0,99)	0,935
Peso, kg				
Basal	76,1 (73,0 a 79,2)	78,5 (76,0 a 81,0)	77,4 (74,8 a 79,9)	0,442
Cambio	0,10 (-0,58 a 0,77)	0,09 (-0,56 a 0,73)	-0,83 (-1,46 a -0,20)	0,078
Índice masa corporal, kg/m²				
Basal	29,5 (28,7 a 30,4)	30,3 (29,5 a 31,1)	30,4 (29,4 a 31,2)	0,300
Cambio	0,04 (-0,24 a 0,31)	0,04 (-0,21 a 0,29)	-0,30 (-0,56 a -0,03)	0,128
Glucosa, mg/dL				
Basal	123,1 (114,6 a 131,6)	119,6 (111,8 a 127,4)	113,8 (106,2 a 121,5)	0,265
Cambio	-6,13 (-11,62 a -0,64) ^a	-4,61 (-9,82 a 0,60) ^{a,b}	3,51 (-0,51 a 7,54) ^b	0,016
Colesterol total, mg/dL				
Basal	223,4 (212,2 a 234,6)	214,7 (206,4 a 223,0)	208,1 (199,6 a 216,6)	0,078
Cambio	-11,3 (-16,8 a -5,7) ^{a,b}	-13,6 (-18,3 a -9,0) ^a	-4,6 (-9,9 a 0,6) ^b	0,043
Triglicéridos, mg/dL				
Basal	160,8 (126,8 a 194,8)	132,6 (112,6 a 152,6)	123,6 (110,0 a 137,2)	0,083
Cambio	-10,3 (-22,9 a 2,3)	-6,7 (-15,7 a 2,3)	-4,7 (-16,4 a 7,1)	0,774
Colesterol LDL, mg/dL n=206				
Basal	138,2 (130,2 a 146,1)	135,7 (128,5 a 142,9)	129,9 (122,6 a 137,3)	0,295

Cambio	-6,5 (-11,5 a -1,6)	-11,3 (-15,9 a -6,6)	-5,8 (-10,5 a -1,2)	0,211
Colesterol HDL, mg/dL				
Basal	52,2 (49,5 a 54,9)	53,7 (51,0 a 56,4)	53,4 (50,4 a 56,4)	0,727
Cambio	0,48 (-0,68 a 1,64)	0,36 (-0,53 a 1,25)	0,40 (-0,56 a 1,36)	0,986

Los datos se expresan como media (IC 95%). Los cambios para las que el IC del 95% no incluye cero son significativamente diferentes del basal. DMed: dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva virgen extra; FS: frutos secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos con un modelo lineal. Medias con diferentes superíndices son significativamente diferentes (comparaciones múltiples de Bonferroni).

Como se observa en la Tabla 14, el gasto de energía derivado de la actividad física fue similar entre los 3 grupos. No hubo tampoco diferencias entre los grupos en los cambios en el peso corporal o IMC. En comparación con el grupo control, los valores de glucosa en sangre disminuyeron significativamente en el grupo DMed + AOVE, mientras que los valores de colesterol total disminuyeron significativamente en el grupo de DMed + FS. En cuanto a los valores de cLDL y triglicéridos, se observó una disminución de un modo similar en todos los grupos, mientras que hubo un discreto aumento no significativo del cHDL también en todos los grupos.

8.6) Cambios de PA clínica y ambulatoria

En cuanto a la variable principal del estudio, los valores ambulatorios de la PA de 24h, partieron de valores similares en los 3 grupos de intervención (Tabla 15), si bien los valores medios de PAS de 24 horas mostraron valores limítrofes en la significación estadística ($p < 0,1$). La Tabla 15 muestra cómo todos los valores de PA disminuyeron respecto al inicio del estudio en los participantes asignados a DMed, mientras que aumentaron en el grupo control.

Tabla 15: Valores ambulatorios de presión arterial al inicio del estudio y el cambio de los valores observados tras un año de intervención en los 3 grupos de intervención dietética.

Presión Arterial, mm Hg		DMed+AOVE (n=78)	DMed+FS (n=82)	Dieta Control (n=75)	P *
Sistólica					
24-horas	Basal	127,3 (124,0 a 130,6)	125,3 (122,3 a 128,2)	122,5 (119,5 a 125,5)	0,098
	Cambio	-3,14 (-5,30 a -0,98) ^a	-2,35 (-4,16 a -0,55) ^a	2,73 (0,57 a 4,18) ^b	<0,001
Día	Basal	130,5 (127,3 a 133,7)	128,9 (126,0 a 131,9)	126,4 (123,4 a 129,4)	0,173
	Cambio	-2,94 (-5,29 a -0,58) ^a	-3,12 (-5,14 a -1,10) ^a	2,36 (0,53 a 4,19) ^b	<0,001
Noche	Basal	118,0 (114,3 a 121,8)	117,0 (113,8 a 120,2)	114,0 (110,5 a 117,4)	0,244
	Cambio	-2,84 (-5,35 a -0,34) ^a	-1,61 (-3,42 a 0,20) ^{a,b}	1,57 (-1,11 a 4,25) ^b	0,027
Diastólica					
24-horas	Basal	71,8 (70,3 a 73,4)	71,2 (69,5 a 73,0)	70,4 (68,6 a 72,1)	0,466
	Cambio	-1,68 (-3,11 a -0,24) ^a	-1,00 (-2,03 a 0,04) ^{a,b}	0,96 (-0,07 a 1,99) ^b	0,006
Día	Basal	74,9 (73,3 a 76,4)	74,2 (72,5 a 75,9)	73,6 (71,8 a 75,4)	0,591
	Cambio	-1,63 (-3,13 a -0,12) ^a	-1,51 (-2,71 a -0,32) ^a	0,73 (-0,42 a 1,88) ^b	0,018
Noche	Basal	64,5 (62,6 a 66,4)	64,6 (62,8 a 66,3)	63,1 (61,1 a 65,1)	0,493
	Cambio	-1,71 (-3,28 a -0,15) ^a	-0,78 (-1,81 a 0,25) ^{a,b}	1,43 (-0,15 a 3,01) ^b	0,007

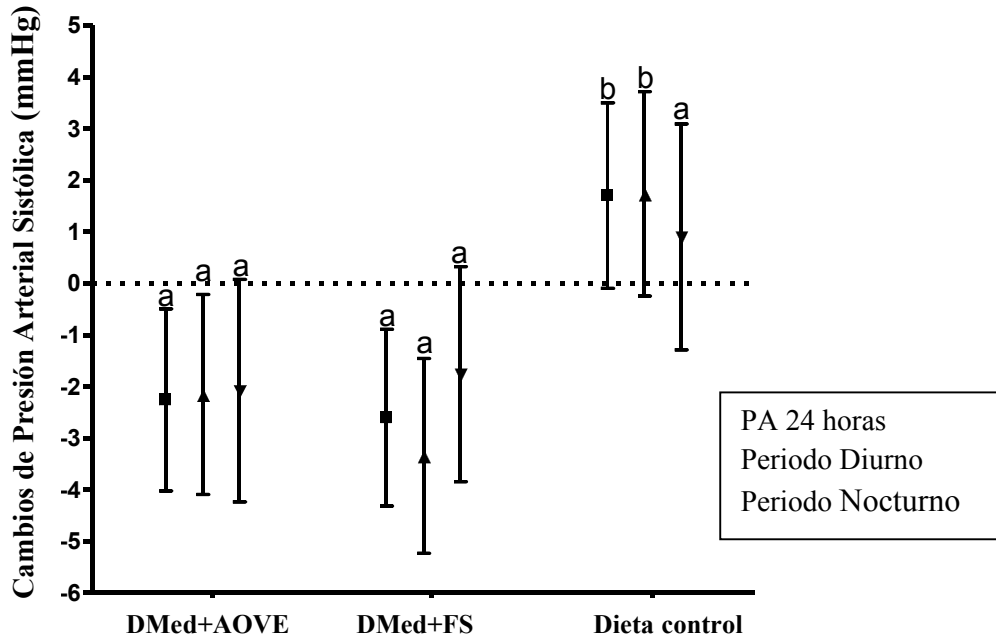
Los datos se expresan como media (IC 95%). Los cambios para las que el IC del 95% no incluye cero son significativamente diferentes del basal. DMed: dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva virgen extra; FS: frutos secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos con un modelo lineal. Medias con diferentes superíndices son significativamente diferentes (comparaciones múltiples de Bonferroni).

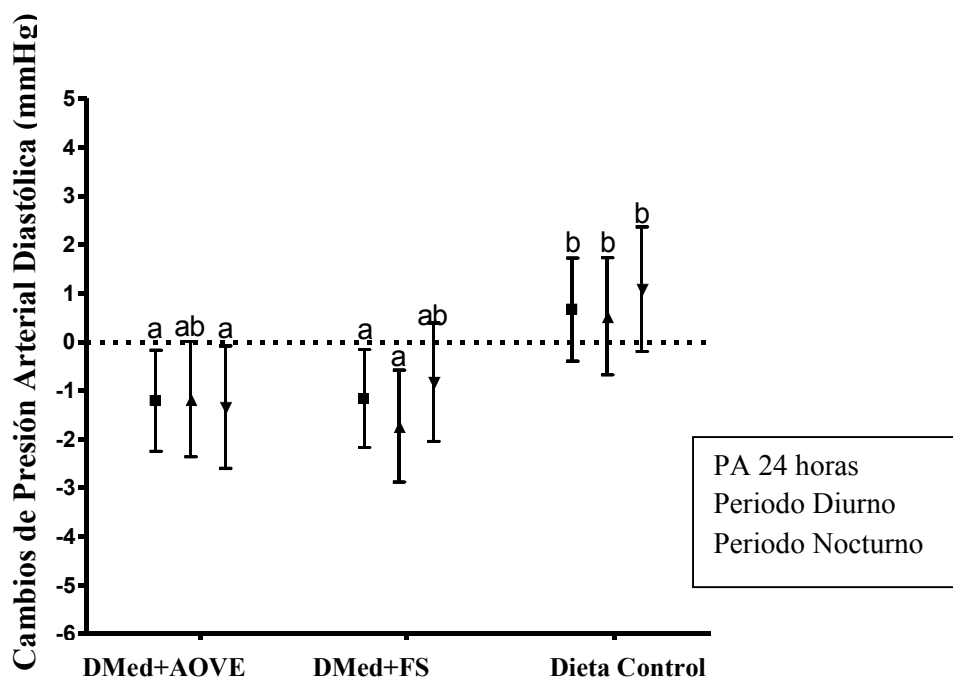
Dado el discreto desequilibrio basal en los valores de PA ambulatorios y las posibles diferencias en cuanto a la modificación antihipertensiva realizada durante el estudio, el cambio de PA ambulatorio al año se determinó ajustando por ambos factores. La figura 5 muestra la media (IC del 95%) de las diferencias ambulatorias de PA de 24 horas, ajustadas por los valores basales de PA para cada grupo de intervención dietética. Como se muestra, observamos reducciones significativas en los valores ambulatorios de PAS, con una reducción media de -2,3 (-4,0 a -0,5) mmHg respecto a los valores basales en el grupo asignado a DMed+AOVE y de -2,6 (-4,3 a -0,9) mm Hg en el grupo asignado a DMed+FS, mientras que los participantes asignados al grupo control mostraron un incremento del valor medio ambulatorio de PAS de 1,7 (-0,1 a 3,5) mm Hg (P = 0,001) (Figura 5 a).

Figura 5: Cambios ajustados de la presión arterial ambulatoria de 24-horas sistólica (A) y diastólica (B) tras un año de intervención dietética.

A



B



Se observaron resultados similares al analizar los cambios de los valores de PAD ambulatoria con reducciones medias de -1,2 (-2,2 A - 0,2), -1,2 (-2,2 a -0,2), y 0,7 (-0,4 a 1,7) mm Hg (p = 0,017) en el grupo de DMed+AOVE, DMed+FS y Control, respectivamente. Si tenemos en cuenta las diferencias ajustadas de PA media ambulatoria observadas al final del estudio entre los pacientes asignados a DMed+AOVE y DMed+FS en comparación con el grupo control, vemos que la PAS se reduce en promedio unos -4,0 y -4,3 mm Hg y alcanza reducciones de -1,9 y -1,9 mmHg en los valores medios de PAD, respectivamente. También se evaluó si la intervención dietética comportaba modificaciones del patrón circadiano de la PA. Como se observa en la Tabla 16, los patrones circadianos al inicio y final del estudio fueron similares entre los 3 grupos de intervención, sin observarse diferencias significativas entre ellos.

Tabla 16: Perfil circadiano basal y tras un año de intervención dietética.

Variable		DMed + AOVE	DMed + FS	Dieta Control	p*
Basal	Raiser	10,4	10,8	14,5	0,347
	Dipper ligero	41,6	36,2	34,2	
	Dipper	44,2	47,0	38,2	
	Dipper Extremo	3,8	6,0	13,1	
1 año	Riser	11,7	14,5	15,8	0,539
	Dipper ligero	37,7	39,8	26,3	
	Dipper	44,2	37,3	46,1	
	Dipper Extremo	6,4	8,4	11,8	

Los valores se expresan como porcentajes. Raiser: Aumento o la ausencia del descenso nocturno de PA con cociente día/noche $\geq 1,0$; Dipper ligero: Cociente día/noche $0,9 \leq 1,0$; Dipper: cociente día/noche $0,8 \leq 0,9$; Dipper Extremo: cociente día / noche $\leq 0,8$.

DMed: dieta mediterránea; AOVE: aceite de oliva extra virgen; FS: frutos secos.

* Valor de p para las comparaciones entre los grupos que utilizan tes chi cuadrado de Pearson

Finalmente también analizamos la tasa de control de PA alcanzado al final del estudio, tanto para los valores de PA clínica como ambulatoria, teniendo en cuenta los valores de normalidad de PA definidos por la ESH/SEH (Tabla 17).

En cuanto a los valores de PA clínica, no hubo diferencias significativas entre grupos ni al inicio ni tras un año de intervención, mostrando en todos los grupos un incremento no significativo del control de la PA clínica al finalizar el estudio ($p=0,238$). Sin embargo, cuando analizamos la tasa de control en función de los valores ambulatorios de PA, si se observó una clara mejoría de la tasa de control de la PA ambulatoria durante el periodo total de 24 horas y el periodo diurno en los participantes asignados a ambas DMed, mientras que el control de la PA empeoró en el grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas al analizar el control ambulatorio nocturno de la PA ($p=0,015$).

Tabla 17: Grado de control de la PA clínica y ambulatoria al inicio y final del estudio.

	DMed + p^*	DMed + p^*	Dieta	p^*	p^\dagger
	AOVE	FS	Control		
Control de PA clínica^a					
Basal	34,6	38,6	30,3		
1 Año	42,3	41,0	38,2	0,238	<0,001
Control 24 h^b					
Basal	51,3	63,9	72,4		
1 Año	62,8	69,9	61,8	0,115	0,008
Control Periodo Diurno^c					
Basal	61,5	63,9	69,7		
1 Año	67,9	75,9	67,5	0,424	0,025
Control Periodo Nocturno^d					
Basal	54,2	57,1	69,7		
1 Año	60,3	61,4	52,6	0,015	0,014

Los valores son porcentajes.

Control a: PA clínica definida por la PA sistólica ≤ 140 mmHg y / o diastólica ≤ 90 mm Hg.

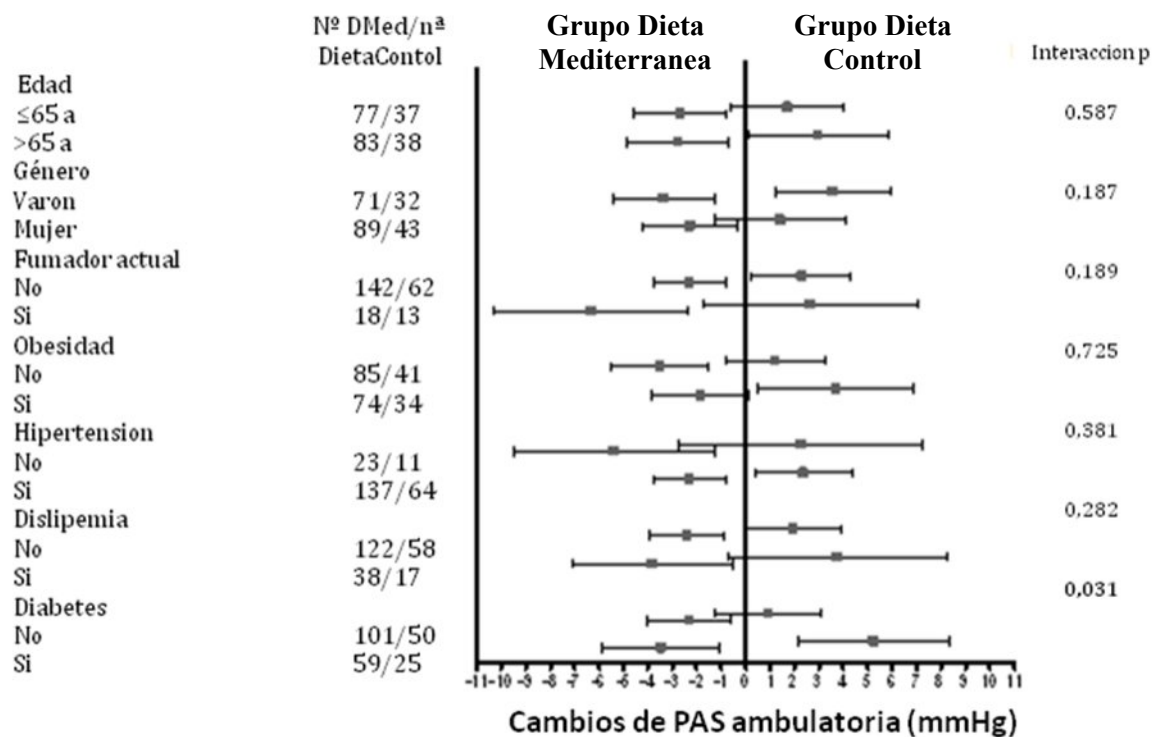
Control b: PA ambulatoria de 24h definida por PA sistólica ≤ 130 o diastólica ≤ 80 mmHg; el control diurno ambulatorio se define por PA sistólica ≤ 135 o diastólica BP ≤ 85 mmHg; control ambulatorio nocturno se define por valores de PA sistólica ≤ 120 o diastólica ≤ 70 mm Hg.

* Valor de p para las comparaciones entre la situación basal y 1 año de prueba de McNemar.

† P valor para las comparaciones entre los grupos mediante la prueba de chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

El control de la PA fue siempre mejor teniendo en cuenta los valores ambulatorios frente a los valores de la PA clínica, con un incremento al alza que oscila entre el 16% y 42%. Por último analizamos si las diferencias de PA ambulatorias observadas en los diferentes grupos de intervención diferían en función del sexo, la edad y los FRCV. La Figura 6 muestra como los resultados observados en el descenso de los valores de PAS fueron comparables con los de todo el grupo, a excepción de los participantes diabéticos, en los que se observó una mayor reducción de los valores ambulatorios de PA en aquellos participantes asignados a DMed frente a los asignados al grupo control en comparación con los participantes sin DM (p para la interacción, 0,031). El análisis de subgrupos no mostró interacciones significativas en cuanto a las diferencias de PAD.

Figura 6: Cambios ajustados de PA sistólica ambulatoria en diversos subgrupos



9. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran cómo la DMed suplementada con AOVE o FS reduce significativamente la PA ambulatoria frente a una dieta control baja en grasa en individuos con un alto riesgo de ECV, mayoritariamente hipertensos y bajo terapia antihipertensiva.

En la actualidad disponemos de una sólida evidencia sobre el beneficio de la restricción sódica, la pérdida de peso o la limitación energética en la reducción de las cifras de PA[10,11,13,24,28]. El principal interés de estos resultados radica en que el efecto antihipertensivo se derivó exclusivamente de la intervención dietética, ya que en nuestro estudio no hubo recomendaciones específicas en cuanto a la restricción de aporte energético, incremento de la actividad física, reducción de peso o límite de la ingesta de sodio a lo largo de la intervención.

A pesar de ello y como es habitual en un ensayo de intervención nutricional enfocado en reducir el riesgo cardiovascular de los participantes, se observó una reducción del aporte energético e ingesta de sodio, si bien estas modificaciones ocurrieron de manera similar en los 3 grupos de estudio y sin cambios significativos en el peso corporal.

Los resultados de este subestudio PREDMED tras un año de intervención dietética, confirman de una manera más robusta los datos preliminares sobre el impacto de la DMed a los 3 meses de intervención, cuando se observó ya de manera temprana una reducción de las cifras de PA en los grupos de DMed frente al grupo control, con reducciones medias de PAS de $5,9 \pm 2,6$ mmHg y de PAD de $0,38 \pm 0,16$ en el grupo de DMed+AOVE y de $7,1 \pm 2,9$ mmHg y $0,26 \pm 0,15$ mmHg en el grupo de DMed+FS, respectivamente[87].

En esta línea, sorprenden los datos sobre los valores de PA alcanzados en el total de la cohorte PREDIMED tras más de 4 años de seguimiento, ya que las diferencias de los valores de PA clínicos reportados entre los dos grupos de DMed y el grupo control fueron mínimas [89]. Si bien en el análisis crudo de los datos se observó un mayor descenso de las cifras de PAS en

el grupo de DMed+FS frente al grupo control -0,90 (IC 95%, -1,77 a -0,03; p= 0,04), ésta diferencia desaparecía tras ajustar por centro reclutador, características antropométricas y modificaciones del tratamiento antihipertensivo. Únicamente se observaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de los valores de PAD medios, con una reducción de -1,53 mmHg (IC 95%, -2,01 a -1,04; p <0,001) en el grupo de DMed +AOVE y de -0,65 mmHg (IC 95%, -1,15 to -0,15; p= 0,01) mm Hg en el el grupo de DMed+FS frente al grupo control respectivamente.

Los datos reportados en relación al efecto de la DMed sobre la PA en la cohorte global del PREDIMED ponen de manifiesto las limitaciones del valor de la PA clínica como variable de eficacia de intervención frente a los valores de PA obtenidos mediante la monitorización de 24 horas, que permite medidas repetidas de la PA en condiciones de vida habituales [10,94]. Cómo avalan las directrices de las guías europeas sobre medidas ambulatorias de PA [94], una de las principales ventajas de la MAPA frente a la PA clínica es que refleja con mayor precisión el verdadero grado de control de la PA, evitando el sesgo dependiente del llamado “EBB”, estimado en 13% (rango entre 9-18%) en población general [108]. Por todo ello, para evaluar con mayor precisión el verdadero efecto de la intervención nutricional sobre la PA, la MAPA se posiciona cómo la mejor herramienta frente a la gran variabilidad de los valores de la PA clínica. Tal y cómo se pone claramente de manifiesto en la Tabla 17, el grado de control de la PA tanto al inicio del estudio como tras al año de intervención fue claramente superior cuando se toma como referencia el valor obtenido por PA ambulatoria que por PA clínica, siendo éstas diferencias determinantes para evaluar el verdadero efecto de la DMed. Teniendo en cuenta los valores de PA clínica, al inicio del estudio sólo el 34,5% de los participantes presentaban un control adecuado, mientras que éste se incrementaba al 62,5% tomando cómo referencia los valores de la PA ambulatoria, poniendo de relieve el gran impacto en esta población del EBB (definido por aquella situación en la que coinciden valores de PA clínica

elevados $\geq 140/90$ mmHg junto con valores de PA ambulatoria en el rango de la normalidad $< 130/80$ mmHg). El porcentaje de EBB en la población hipertensa se sitúa alrededor del 32% (rango 25-46%), pero factores como la edad y el sexo femenino incrementan su prevalencia [10], siendo ambas características predominantes en la cohorte del estudio PREDIMED en la que la media de edad fue de 67 años y 57,5% eran mujeres, datos similares a los de la población de nuestro estudio.

Por tanto, la prevalencia de EBB en nuestro subestudio fue del 34,6% (26,9% en el grupo de DMed + AOVE, 31,3 % en el grupo de DMed+FS y 46,1% en el grupo control, $p=0,033$). Tras un año de intervención el EBB únicamente se redujo de manera significativa hasta un 30,3% en el grupo control ($p=0,025$), sin observarse diferencias significativas entre los grupos DMed a 1 año de seguimiento (28,2% en DMed + AOVE, el 31,3% en DMed + FS; $p=0,834$). No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos al final del estudio ($p=0,909$).

Al analizar el impacto de la intervención nutricional sobre la reducción de los valores de PA en función de otros factores de riesgo, observamos (Figura 6) cómo los participantes diabéticos aleatorizados a una de la dos DMed logran una mayor reducción de los valores ambulatorios de PAS que aquéllos sin DM, lo que sugiere un mayor efecto beneficioso de la intervención nutricional en la DM. Se trata de un hallazgo interesante, que debería confirmarse en series más amplias.

Estos resultados demuestran por primera vez y con un alto nivel la evidencia científica que la DMed, con un elevado contenido de grasa insaturada y sin restricción de energía, induce un beneficio sustancial sobre los valores de PA, con reducciones similares a las demostradas por la dieta DASH original baja en grasa [13] y la versión rica en grasas insaturadas del estudio OmniHeart [15], dos patrones dietéticos que, con matices, comparten una base común con la DMed [11,12].

En este estudio, las diferencias netas en reducción de los valores de PA ambulatoria media entre ambas DMed suplementadas con AOVE o FS y la dieta control fueron de -4,0 y -4,3 mm Hg para los valores de PAS, respectivamente, y de -1,9 mm Hg de PAD ambulatoria para ambas DMed tras ajustar por los desequilibrios de PA inicial entre grupos y los cambios en la medicación antihipertensiva a lo largo del estudio. Si bien la magnitud de este descenso de los valores de PA ambulatoria parece pequeño, el impacto de estos cambios en la PA podría ser notable a nivel poblacional. Se ha estimado que una reducción de 3 mm Hg de PAS comporta una reducción del 8% en la mortalidad por accidente cerebrovascular y un 5% de reducción de la mortalidad por cardiopatía coronaria [114].

La evidencia aportada por los datos de este estudio y otros de que el aumento de adherencia a la DMed se asocia a menores cifras de PA [30,31,88] y cambios beneficiosos en el control glucémico y el perfil lipídico [88] podría explicar en parte por qué las tasas de mortalidad por ECV en España y otros países del sur de Europa son bajas en comparación con los del norte de Europa [2,115] y los EEUU [116]. Una de las teorías más plausibles que explica éste gradiente Norte-Sur del riesgo de ECV podría ser los hábitos alimentarios característicos del área mediterránea y la adherencia a la DMed. Esta hipótesis, sugerida ya en los años 60 por Ancel Keys y colaboradores [5-7], culmina con los recientes resultados del objetivo principal del estudio PREDIMED [33], en el que con el mayor grado de evidencia científica se demuestra como la adherencia a la DMed reduce significativamente la incidencia de ECV en un 30% en comparación con la dieta control tras aproximadamente 5 años de intervención nutricional. Dentro de los componentes del objetivo primario del estudio PREDIMED, la reducción de la incidencia de ictus fue significativamente superior en los pacientes asignados a DMed frente al grupo control (HR 0,61; IC 95% 0,44-0,66; p=0,0005) sin observarse reducciones significativas en cuanto al infarto de miocardio (HR 0,77; IC 95% 0,52-1,15; p=0,20) o muerte por causa cardiovascular (HR 0,83; IC 95% 0,54-1,29; p=0,32).

Cuando uno se plantea los posibles mecanismos fisiopatológicos que puedan explicar los beneficios derivados de la DMed, la reducción de la PA pueden sin duda jugar un papel relevante. Como es bien conocido, el mal control de la PA es el factor más determinante para desarrollar un accidente cerebrovascular [1]. Los datos de este estudio muestran un claro efecto reductor de las cifras de PA asociado a ambas DMed, proporcionando un mecanismo plausible que explicaría en parte la protección de la DMed frente al ictus [33].

En esta línea existen datos epidemiológicos que sugieren que la adhesión a la DMed [27,116] y el uso de aceite de oliva [56] también comportan una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular. En líneas generales, las 3 dietas implementadas en este estudio se basan en las actuales recomendaciones de una dieta de base vegetal para la prevención de las ECV [11].

La principal diferencia en cuanto a los macronutrientes recomendados entre ambos tipos de DMed y la dieta de control era el mayor contenido de grasa insaturada de la primera, proporcionado en parte por los alimentos suplementados. Tanto el AOVE como los FS se caracterizan por tener un perfil de ácidos grasos favorable, con abundante ácido oleico, el principal MUFA en AOVE, y ambos, MUFA y PUFA, abundantes en los FS. Ambos suplementos también son particularmente ricos en componentes bioactivos con elevada capacidad antioxidante y demostradas propiedades anti-inflamatorias [117].

Lo cierto es que hasta el momento la evidencia sobre los efectos de estos alimentos sobre la PA ha sido escasa, probablemente debido a que la evaluación de la PA era por lo general un objetivo secundario en la mayor parte de estudios nutricionales [118].

Este estudio tiene limitaciones, incluyendo la evaluación de la ingesta de sodio mediante registros dietéticos en lugar de disponer de una medición de la excreción urinaria de sodio, que sería un parámetro más fiable y robusto. Por otro lado, las pérdidas durante el seguimiento no fueron despreciables, sobre todo en el grupo control, probablemente porque los

participantes no recibieron incentivos alimentarios, lo cual dificultaba su retención en el estudio. Asimismo, la técnica de medida ambulatoria de PA, si bien aporta grandes ventajas, no está exenta de limitaciones tanto técnicas como personales, lo cual ha contribuido a reducir el número de pacientes evaluables al final del estudio. Finalmente, los datos del estudio no permiten una generalización de los resultados a una población más joven y sana o de otras localizaciones geográficas, en las que el efecto de la DMed podría diferir.

Sin embargo, el estudio tiene también varios puntos fuertes, incluyendo una duración relativamente larga de la intervención nutricional, una evaluación de la adherencia a la dieta asignada por biomarcadores objetivos y, principalmente, el uso de monitorización de 24 horas como la mejor herramienta disponible para determinar el efecto de cualquier intervención sobre los valores de PA.

10. CONCLUSIÓN

En conclusión, este subestudio del estudio PREDIMED realizado en sujetos con alto riesgo cardiovascular, la mayoría de ellos bajo tratamiento antihipertensivo, mostró que la adherencia a la DMed suplementada con AOVE o FS durante un año comportaba una reducción significativa de la PA ambulatoria y una mejoría de los valores de glucosa y colesterol plasmáticos en comparación con una dieta control basada en aconsejar la restricción de todo tipo de grasa.

Es importante resaltar que estos resultados se obtuvieron únicamente a partir de una intervención nutricional en sujetos en la mayor parte de los casos sometidos a un tratamiento antihipertensivo estable y sin cambios valorables en el tratamiento antidiabético o hipolipemiente que siguieron durante un año una dieta con un consumo de sodio moderado y sin los efectos de confusión debidos a pérdida de peso o cambios en la actividad física, ingesta de sodio o consumo de alcohol.

La magnitud observada de la reducción de la PA tiene importante implicaciones tanto clínicas como de salud pública, por lo que una dieta basada en DMed suplementada con AOVE o FS debiera incluirse en las recomendaciones dietéticas para un correcto manejo de la HTA y prevención de las ECV.

11.BIBLIOGRAFIA

-
- [1] Ford, ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123:1737–1744.
- [2] Go, AS., Mozaffarian, D., Roger, VL.et al., Heart disease and stroke statistics - 2013 update - a report from the AmericanHeart Association. *Circulation*. 2013;127:143–52.
- [3] Heidenreich, PA., Trogon, JG., Khavjou, OA.et al., Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933–44.
- [4] Banegas, JR., Graciani, A., de la Cruz-Troca, J.et al., .Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain A nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60:898-905
- [5] Keys, A., Menotti, A., Karoven, MI. The diet and 15-year death rates in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986; 124:903-15.
- [6] Keys A, editor. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970; 41(Suppl I):1-211.
- [7] Menotti, A., Keys, A., Kromhout, D.et al.,Twenty-five-year mortality from coronary heart disease and its prediction in five cohorts of middle-aged men in Finland, The Netherlands, and Italy. *Prev Med*.1990;19:270-8.
- [8] Tunstall-Pedoe, H., Kuulasma, K., Amouyel, P.et al., Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration Procedures, Event Rates, and Case-Fatality Rates in 38 Populations From 21 Countries in Four Continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- [9] Liu, K,, Daviglius, M., Loria, C., et al., Healthy Lifestyle Through Young Adulthood and the Presence of Low Cardiovascular Disease Risk Profile in Middle Age: The Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) Study. *Circulation*. 2012;125:996-1004.

-
- [10] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K. et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281–1357
- [11] Appel, L.J., Brands, M.W., Daniels, S.R. et al., Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006;47:296-308.
- [12]. Sacks, F.M., Campos, H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362:2102-12.
- [13] Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., et al., A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997; 336:1117-24.
- [14] Sacks, F.M., Svetkey, L.P., Vollmer, W.M. et al., DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
- [15] Appel, L.J., Sacks, F.M., Carey, V.J., et al., OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. Results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA.* 2005;294:2455-64.
- [16] Willett, W.C., Sacks, F., Trichopoulos, A., et al., Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:Suppl:1402S-1406S
- [17] Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., et al., The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: The ATTICA study. *Diabet Med.* 2005;.22:1581–1588.
- [18] Panagiotakos, D. B., Arapi, S., Pitsavos, C., et al., The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition.* 2006; 22:722–730.

-
- [19] Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., et al., Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: The ATTICA study. *Nutrition*. 2006; 22:449–456.
- [20] Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., et al., Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: The ATTICA study. *Vasc. Med.* 2008; 13:113–121.
- [21] Tzima, N., Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., et al., Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis.* 2007; 6:22.
- [22] Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., et al., Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: The ATTICA Study. *Heart Vessels.* 2008; 23:96–103.
- [23] Masala, G., Bendinelli, B., Versari, D., et al., Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000Mediterranean women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J. Hypertens.* 2008; 26:2112–2120.
- [24] Trichopoulou, A., Naska, A., Orfanos, P., et al., Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: The Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82:935–940.
- [25] Rossi, M., Turati, F., Lagiou, P., et al., Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: Results from the Greek cohort of the population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Diabetologia* 2013; 56:2405–2413.
- [26] Romaguera, D., Norat, T., Vergnaud, A. C. et al., Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92:912–921.

-
- [27] Misirli, G., Benetou, V., Lagiou, P., et al., A Relation of the Traditional Mediterranean Diet to Cerebrovascular Disease in a Mediterranean Population. *Am J Epidemiol.* 2012;176(12):1185–1192.
- [28] Tortosa, A., Bes-Rastrollo, M., Sanchez-Villegas, A., et al., Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: The SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007; 30:2957–2959.
- [29] Martinez-Gonzalez, M. A., Fuente-Arrillaga, C., Nunez-Cordoba, J. M., et al., Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: Prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 336:1348–1351.
- [30] Nunez-Cordoba, J. M., Valencia-Serrano, F., Toledo, E., et al., The Mediterranean diet and incidence of hypertension: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am.J. Epidemiol.* 2009; 169:339–346.
- [31] Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., et al., Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004 Sep 22;292(12):1440-6
- [32] de Lorgeril, M., Salen, P., Martin, JL., et al., Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):779-85.
- [33] Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., et al., PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–1290.
- [34] Martín-Peláez, S, Covas, M.I., Fito. M. et al., Health effects of olive oil polyphenols: Recent advances and possibilities for the use of health claims. *Nutr. Food Res.* 2013, 57, 760–771.

-
- [35] Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., et al., Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr. Rev.* 2010, 68,191–206.
- [36] Omar, S. H., Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Sci. Pharm.* 2010, 78, 133–154.
- [37] Karihtala, P., Soini, Y., Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Apmis* 2007, 115, 81–103.
- [38] Li, L., Ishdorj, G., Gibson, S. B., Reactive oxygen species regulation of autophagy in cancer: implications for cancer treatment. *Free Radic. Biol. Med.* 2012, 53, 1399–1410.
- [39] Lonn, M. E., Dennis, J. M., Stocker, R., Actions of antioxidants in the protection against atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2012, 53, 863–884.
- [40] Wang, J. C., Bennett, M., Aging and atherosclerosis. *Circ. Res.* 2012, 111, 245–259.
- [41] Muzzalupo, I., Stefanizzi, F., Perri, E., Chiappetta, A., Transcript levels of CHL P gene, antioxidants and chlorophylls contents in olive *olea europaea* pericarps: a comparative study on eleven olive cultivars harvested in two ripening stages. *Plant Foods Hum. Nutr.* 2011, 66, 1–10.
- [42] Visioli, F., Galli, C., The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr. Rev.* 1998, 56, 142–147.
- [43] Corona, G., Spencer, J. P. E., Dessi, M. A., Extra virgin olive oil phenolics: absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract. *Toxicol. Ind. Health* 2009, 25, 285–293.
- [44] Cicerale, S., Conlan, X. A., Sinclair, et al., Chemistry and health of olive oil phenolics. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2009, 49, 218–236.
- [45] Amarowicz, R., Carle, R., Dongowski, G. et al., Influence of postharvest processing and storage on the content of phenolic acids and flavonoids in foods. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, S151–S183.
- [46] Vissers, M. N., Zock, P. L., Katan, M. B., Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004, 58, 955–965.

-
- [47] Weinbrenner, T., Fito, M., de la Torre, R., et al., Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J. Nutr.* 2004, *134*, 2314–2321.
- [48] Marrugat, J., Covas, M. I., Fito, M. et al., Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation—A randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2004, *43*, 140–147.
- [49] Covas, M. I., Nyssonen, K., Poulsen, H. et al., The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors—A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006, *145*, 333–341.
- [50] Moore, K. J., Tabas, I., Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011, *145*, 341–355.
- [51] Berrougui, H., Guillaume, G., Soumaya, L., et al., A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis* 2009, *207*, 420–427.
- [52] Mitra, S., Deshmukh, A., Sachdeva, R., . et al., Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am. J. Med. Sci.* 2011, *342*, 135–142.
- [53] Castaner, O., Fito, M., Lopez-Sabater, . et al., EUROLIVE Study Group. The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial. *Clin. Nutr.* 2011, *30*, 490–493.
- [54] Khera, AV., Plutzky, J., Management of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Circulation.* 2013;128:72-78
- [55] Fernandez-Jarne, E., Martinez Losa, E., Prado-Santamaria, M., et al., Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil-consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002; *31*: 474-480.
- [56] Samieri, C., Feart, C., Proust-Lima, E. et al., Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence The Three-City Study. *Neurology* 2011;77:418–425.

-
- [57] E.Ros. Health Benefits of Nut Consumption. *Nutrients* 2010, 2, 652-682.
- [58] Ros, E., Mataix, J. Fatty acid composition of nuts. Implications for cardiovascular health. *Br. J.Nutr.* 2006, 96, S29-S35.
- [59] Exler, J., Weihrauch, J.L. Provisional Table on the Content of Omega-3 Fatty Acids and Other Fat Components in Selected Foods. US Department of Agriculture: Washington, DC, USA, 1986 (Publication HNIS/PT-103).
- [60] Brufau, G. Boatella, J. Rafecas, M. Nuts, source of energy and macronutrients. *Br. J. Nutr.* 2006, 96, S24-S28.
- [61] Huynh, N.N. Chin-Dusting, J. Amino acids, arginase and nitric oxide in vascular health. *Clin.Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, 1-8.
- [62] Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Pérez-Heras, A. et al., Dietary fibre, nuts and cardiovascular disease. *Br. J. Nutr.* 2006, 96, S45-S51.
- [63] Wagner, K.H. Kamal-Eldin, A. Elmadfa, I.U. Gamma-tocopherol - An underestimated vitamin? *Ann. Nutr. Metab.* 2004, 48, 169-188.(64)
- [64] Segura, R., Javierre, C., Lizarraga, M.A. et al., Other relevant components of nuts, phytosterols, folate and minerals. *Br. J. Nutr.* 2006, 96, S36-S44.
- [65] Ros, E. Nuts: Health Effects. *Encyclopedia of Food and Health (FOHE)*. Chapter 00496. Elsevier, 2015.
- [66] Kelly, J.H. Jr; Sabaté, J. Nuts and coronary heart disease, an epidemiological perspective. *Br. J.Nutr.* 2006, 96, S61-S67.
- [67] Hu, F.B., Stampfer, M.J., Manson, J.E. et al., Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women. Prospective cohort study. *Br. Med. J.* 1998, 317, 1341-1345.
- [68]. Kushi, L.H., Folsom, A.R., Prineas, R.J. et al., Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1156-1162.

-
- [69]. Albert, C.M., Gaziano, J.M., Willett, W.C.et al., Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 1382-1387
- [70] Jiang, R., Jacobs, D.R. Jr; Mayer-Davis, E.et al., Nut and seed consumption and inflammatory markers in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2006, 163, 222-231.
- [71] Zhou, D.,Yu, H., He, F.,et al., Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:270-7.
- [72] Luo, C., Zhang, Y., Ding, Y.et al., Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis.
- [73] Vigiouliouk, E., Kendall, C., Blanco, S.et al., Effect of Tree Nuts on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Dietary Trials. *Plos One* 2014;9 :e103376.
- [74] Blanco-Mejia, S., Kendall, C., Vigiouliouk, E.et al., Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014; 4: e004660.
- [75] Sabaté, J., Oda, K and Ros E. Nut Consumption and blood lipids levels. A pooled analysis of 25 interventions trials. *Arch Intern Med* 2010; 170(9): 821-827.
- [76] Mohammadifard, N., Salehi-Abarghouei, A., Salas-Salvadó, J.et al., The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015 May;101(5):966-82.
- [77] Flores-Mateo, G., Rojas-Rueda, D., Basora, J.et al., Nut intake and adiposity:meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1346-55
- [78] Bes-Rastrollo, M., Sabaté, J., Gomez-Gracia, E.et al., Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: the SUN Study. *Obesity (Silver Spring)* 2007, 15, 107-116.

-
- [79] Bes-Rastrollo, M., Wedick, N.M., Martinez-Gonzalez, M.A. et al., Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 1913-1919.
- [80] Casas-Agustench, P., Bulló, M., Ros, E. et al on behalf of the Nureta-PREDIMED investigators. Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010 March 8.
- [81] Salas-Salvadó, J.; Fernández-Ballart, J.; Ros, E. et al., PREDIMED Study Investigators. A Mediterranean diet supplemented with nuts improves metabolic syndrome status. One-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2008, 158, 2449-2458.
- [82] Babio, N., Toledo, E., Estruch, R. et al for the PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 2014;186(17):E649-657.
- [83] Lopez, AD., Mathers, CD., Ezzati, M. et al., Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006, 367(9524):1747–1757.
- [84] U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services: Dietary Guidelines for Americans. Washington, DC: US Government Printing Office; 2010.
- [85] Blumenthal, JA., Babyak, MA., Hinderliter, A. et al., Effects of the DASH diet al. one and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126–135.
- [86] Sofi, F., Abbate, R., Gensini, GF. Et al., Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.

-
- [87] Estruch, R., Martínez-González, MA., Corella D, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1–11.
- [88] Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):116–120.
- [89] Toledo, E., Hu, FB., Estruch R. 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.
- [90] Myers, MG., Godwin, M., Dawes, M. et al., Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55:195–200.
- [91] CMS. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare Coverage Policy Decisions. ABPM Monitoring (#CAG-00067N); 2001. [http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAIdU5&NcaNameUAmbulatoryBloodPressureMonitoring&verU9&fromU%252527Imrpstate%252527&contractorU22&nameUCIGNAGovernmentServices\(05535\)Carrier&letter_rangeU4&bcUgCAAAAAAIAAA&](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAIdU5&NcaNameUAmbulatoryBloodPressureMonitoring&verU9&fromU%252527Imrpstate%252527&contractorU22&nameUCIGNAGovernmentServices(05535)Carrier&letter_rangeU4&bcUgCAAAAAAIAAA&).
- [92]. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. *Clinical Guideline 127; 2011.* www.nice.org.uk/guidance/CG127.
- [93] Clement DL (ed.). Blood Pressure Variability: Proceedings of the International Workshop on Blood Pressure Variability held at the University Hospital, Ghent, on 15–16 June 1978. Baltimore, MD: University Park Press; 1978.
- [94] O’Brien, E., Parati, G., Stergiou, G. et al., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731–1768.

-
- [95] O'Brien, E., Fitzgerald, D. The history of indirect blood pressure measurement. In: O'Brien E, O'Malley K, editors. Blood pressure measurement. In: Birkenhager WH, Reid JL, editors. Handbook of hypertension. Amsterdam: Elsevier; 1991. pp. 1–54.
- [96] Parati, G., Mancia, G. History of blood pressure measurement from the pre-Riva-Rocci era to the twenty-first century. In: Birkenhager WH, Reid JL, editors. Handbook of hypertension. The Netherlands: Elsevier B.V; 2004. pp. 3–32; vol. 22.
- [97] O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51:1435–1441.
- [98] O'Brien E. 24-h ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation. *J Int Med* 2011; 269:478–495.
- [99] M. Doménech, J. Sobrino, M. Camafort. MAPA y toma de la presión arterial clínica. Capítulo 22. Procedimientos en Medicina Interna. Elsevier, 2014. Capítulo 22, 1-6.
- [100] Kikuya, M., Hansen, TW., Thijs, L. et al., International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 24:2145–2152.
- [101] Fagard, R., Brguljan, J., Thijs, L. et al., Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14:557–563.
- [102] Omboni, S., Parati, G., Palatini, P. et al., Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733–78.
- [103] Stenehjem, AE., Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214–224.

-
- [104] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127; 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127.
- [105] Stergiou, GS., Baibas, NM., Gantzarou, AP. Et al., Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens*. 2002;15(2 Pt 1):101–104.
- [106] Mancia, G., Bertinieri, G., Grassi, G. et al., Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695–698.
- [107] Parati, G., Ulian, L., Santucci, C. et al., Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185–1189.
- [108] Fagard, RH., Cornelissen, VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
- [109] Pickering, TG., Miller, NH., Ogedegbe, G. et al., American Heart Association; American Society of Hypertension; Preventive Cardiovascular Nurses Association. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52:1–9.
- [110] Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R. et al., A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011; 141:1140-5.
- [111] Elosua, R., Garcia, M., Aguilar, A. et al., Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1431-7.

-
- [112] Elosua, R., Marrugat, J., Molina, L. et al., Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol* 1994;139:1197- 209.
- [113] Fernández-Ballart, JD., Piñol, JL., Zazpe, I. et al., Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808-16.
- [114] Stamler, R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension*.1991;17(1 Suppl):I16–I20.
- [115] Müller-Nordhorn, J., Binting, S., Roll, S, et al., An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*.2008;29:1316–1326.
- [116] Fung, TT., Rexrode, KM., Mantzoros, CS. et al., Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119:1093–1100.
- [117] Bulló, M., Lamuela-Raventós, R., Salas-Salvadó, J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem*. 2011;11:1797–1810.
- [118] Casas-Agustench, P., López-Uriarte, P., Ros, E. et al. Nuts, hypertension and endothelial function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(Suppl 1):S21–S33.