



**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**Departamento de Medicina**

**EFECTO DEL CONSUMO A LARGO PLAZO DE DOS MODELOS  
DE DIETA CARDIOSALUDABLE EN LA PROGRESIÓN DE LA  
ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA**

***EFFECT OF A LONG-TERM CONSUMPTION OF TWO HEALTHY  
DIETARY MODELS ON THE PROGRESSION OF CAROTID  
ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART  
DISEASE***

**Programa de doctorado en Biomedicina.**

**Línea de Nutrigenómica: Interacción gen-ambiente**

**Directores: José López Miranda, Elena M<sup>a</sup> Yubero Serrano,**

**Autor: José Jiménez Torres**



Córdoba, a 6 de abril de 2022

TITULO: *EFFECTO DEL CONSUMO A LARGO PLAZO DE DOS MODELOS DE DIETA CARDIOSALUDABLE EN LA PROGRESION DE LA ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA*

AUTOR: *José Jiménez Torres*

---

© Edita: UCOPress. 2022  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---





**TÍTULO DE LA TESIS: EFECTO DEL CONSUMO A LARGO PLAZO DE DOS MODELOS DE DIETA CARDIOSALUDABLE EN LA PROGRESIÓN DE LA ATROSCLOEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA**

**DOCTORANDO/A: JOSÉ JIMÉNEZ TORRES**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El doctorando José Jiménez Torres ha desarrollado el plan de investigación y de formación de manera adecuada. Los objetivos planteados se han desarrollado de manera íntegra, evaluando el efecto del consumo a largo plazo de dos dietas cardiosaludables, una dieta Mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra y una dieta baja en grasa, en la progresión de la aterosclerosis, evaluada mediante el grosor de la íntima-media carotídea y del número de placas y grosor de las mismas en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

En relación a la actividad investigadora derivada del proyecto de tesis, destacar que el doctorando ha publicado un artículo de investigación, como primer firmante en la prestigiosa revista *Stroke* (Jimenez-Torres J, et al., *Stroke*. 2021 Nov;52(11):3440-3449. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033214. 1<sup>er</sup> decil; factor de impacto 7.714 según JCR 2021).

Así mismo, el doctorando ha completado satisfactoriamente las diferentes actividades propuestas en el plan de formación, incluyendo la asistencia y participación en las Jornadas de Jóvenes Investigadores organizadas por el IMIBIC; asistencia a diversos cursos de formación relacionados con su área de investigación así como a diferentes congresos regionales y nacionales e internacionales.

Todas las actividades se han justificado debidamente con documentos acreditativos.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 24 de MARZO de 2022

Firma del/de los director/es

LOPEZ  
MIRANDA JOSE  
- 30477760T

Firmado digitalmente por  
LOPEZ MIRANDA JOSE -  
30477760T  
Fecha: 2022.04.05 19:51:08  
+02'00'

Fdo.: JOSÉ LÓPEZ MIRANDA

YUBERO  
SERRANO MARIA  
ELENA -  
30802917Y

Firmado digitalmente  
por YUBERO SERRANO  
MARIA ELENA -  
30802917Y  
Fecha: 2022.03.23  
09:39:07 +01'00'

Fdo.: ELENA M YUBERO SERRANO

*“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”*

***Santiago Ramón y Cajal***

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis doctoral ha supuesto un punto de inflexión para mi formación, un importante esfuerzo y dedicación que no ha sido exclusivo de su autor, sino de muchas personas que han contribuido, de un modo u otro, a la realización de esta tesis. Por ello, me gustaría mostrar mi total agradecimiento por su labor, su apoyo y su confianza, facilitando el largo recorrido hasta llegar a esta meta.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis su apoyo durante la dirección de esta tesis doctoral. Al doctor **José López Miranda**, ejemplo de aunar los grandes pilares de la medicina: la clínica, la docencia y la investigación. Gracias por haberme permitido formar parte de este gran equipo. A la doctora **Elena M<sup>a</sup> Yubero Serrano**. Has supuesto un apoyo incondicional, una dedicación absoluta para permitirme culminar este camino. Me has enseñado la importancia de hacer buenos equipos de investigación, de poder potenciar nuestras cualidades y la importancia de la constancia.

Mi agradecimiento también a los doctores **Antonio García Ríos** y **Juan Francisco Alcalá Díaz**. Habéis sido todo un apoyo para mantener viva mis ganas de mantenerme en el camino hasta llegar a esta meta. Antonio, demostración de una persona de corazón, ejemplo del trato amable a los pacientes, de dedicación constante hacia ellos; Juan Francisco, como visión de un médico de futuro, que ha mostrado especial interés en ayudarme a formarme, un buen compañero y gran mentor.

Al doctor **Francisco Fuentes Jiménez**, timón para los residentes, compañero e incansable en solucionar los revés que nos ha surgido en nuestra etapa de formación. A los doctores **Javier Delgado Lista** y **Pablo Pérez Martínez**, habéis demostrado ser grandes compañeros, facilitando mi incorporación al mundo de la investigación.

A la doctora **Ángeles Blanco Molina** y a todos los compañeros de la **Unidad de Medicina Interna** con los que he tenido la suerte de compartir mi formación como internista. Gracias por hacerme ver “lo que no está en los libros” y por permitirme entender el papel que formamos en los equipos multidisciplinares.

Agradecer también a los doctores **Antonio P. Arenas de Larriva**, **Laura Limia Pérez**, **Juan Luis Romero Cabrera**, y a todos mis compañeros y residentes de la Unidad de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía. Hemos pasado

grandes momentos, la aventura de adentrarse en grandes retos durante nuestra formación, pero lo más importante, nos hemos formado como profesionales y como personas, siempre en equipo.

A mis padres, **José y M<sup>a</sup> Antonia**, ejemplo de constancia y trabajo, de familia, porque cada paso en la vida os lo debo a ustedes. A mis hermanos **Ana, Inmaculada y Juan Antonio**, siempre estando ahí cuando se ha necesitado, formando una familia. “Mil y una gracias”.

A mi querida **Lucía**, mi esposa y motor de mi vida, incansable apoyo, gracias por todo nuestro tiempo, por nuestro proyecto juntos, gracias por compartir tu felicidad. Porque lo mejor de nosotros aún está por llegar.

A todas esas personas, incontables, que han pasado de alguna manera por mi vida y por aquellos que están empezando en estos momentos. A los pacientes, sin los cuales no tendría sentido mi dedicación y este proyecto. Gracias.

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	9
<b>Antecedentes</b> .....	9
<b>Hipótesis</b> .....	9
<b>Objetivos</b> .....	10
<b>Población,</b> .....	10
<b>Resultados</b> .....	11
<b>Conclusiones</b> .....	11
<b>SUMMARY</b> .....	12
<b>Background</b> .....	12
<b>Hypothesis</b> .....	12
<b>Objectives</b> .....	13
<b>Population, design and methodology</b> .....	13
<b>Results</b> .....	13
<b>Conclusions</b> .....	14
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	15
<b>1. Enfermedad cardiovascular.</b> .....	15
<b>2. Aterosclerosis.</b> .....	16
2.1. Factores de riesgo cardiovasculares .....	20
<b>3. Marcadores de riesgo cardiovascular.</b> .....	25
3.1. Evaluación de la aterosclerosis carotídea como marcador de riesgo cardiovascular. .....	27
3.2. Metodología de la evaluación del GIM-CC. ....	31
3.3. Ventajas e inconvenientes de la evaluación del GIM-CC. ....	35
3.4. Aplicación en la práctica clínica de la evaluación del GIM-CC. ....	37
<b>4. Dieta y enfermedad cardiovascular.</b> .....	37
4.1. Dieta mediterránea. ....	39
4.2. Dieta baja en grasas.....	45
<b>III. HIPÓTESIS</b> .....	48
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	49
<b>1. Objetivo principal.</b> .....	49



<b>2. Objetivos secundarios.</b> .....	<b>49</b>
<b>v. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>50</b>
<b>1. Diseño del estudio</b> .....	<b>50</b>
<b>2. Población de estudio</b> .....	<b>50</b>
<b>3. Dieta: evaluación dietética y visitas de seguimiento.</b> .....	<b>51</b>
3.1. Modelos dietéticos.....	53
3.2. Dieta mediterránea. ....	54
3.3. Dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos. ....	57
<b>4. Visitas durante la intervención.</b> .....	<b>59</b>
4.1. Visita basal. ....	59
4.2. Visita de seguimiento y sesiones grupales. ....	60
<b>5. Evaluación antropométrica.</b> .....	<b>61</b>
<b>6. Determinaciones analíticas.</b> .....	<b>62</b>
<b>7. Determinación de ácidos grasos plasmáticos.</b> .....	<b>63</b>
<b>8. Estudio de ecografía carotídea.</b> .....	<b>64</b>
8.1. Determinación del GIM-CC.....	66
8.2. Valoración de placas carotídeas. ....	67
<b>9. Análisis estadístico</b> .....	<b>67</b>
<b>10. Revisión bibliográfica.</b> .....	<b>68</b>
<b>vi. RESULTADOS</b> .....	<b>69</b>
<b>1. Características basales.</b> .....	<b>69</b>
1.1. Características basales clínicas y metabólicas.....	69
1.2. Características basales ecográficas.....	69
1.3. Evaluación de las características de los pacientes que completaron el estudio y aquellos que no completaron el seguimiento mediante ecografía. ....	69
1.4. Evaluación de los regímenes terapéuticos de ambos grupos de intervención a lo largo del seguimiento. ....	73
<b>2. Efecto de la intervención dietética en el grado de aterosclerosis carotídea.</b> .....	<b>74</b>
2.1. Efecto de la intervención dietética en el GIM-CC. ....	74
2.2. Efecto de la intervención dietética sobre la presencia y altura de placas carotídeas. ....	75
<b>3. Cambios en la ingesta de energía y nutrientes tras la intervención dietética.</b> .....	<b>76</b>

<b>4. Cambios en los niveles y perfil de ácidos grasos plasmáticos como biomarcadores de adherencia dietética. ....</b>	<b>77</b>
<b>5. Determinantes independientes de cambios en el grosor de la íntima-media carotídea a través del análisis de regresión múltiple.....</b>	<b>79</b>
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>84</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>96</b>
<b>IX. ABREVIATURAS .....</b>	<b>97</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>99</b>
<b>XI. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS .....</b>	<b>115</b>

# I. RESUMEN

## **Antecedentes**

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de mortalidad en los países desarrollados siendo, la enfermedad coronaria, la principal causa de todas sus manifestaciones.

Aunque el manejo de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o el tabaquismo, juega un papel crucial en la prevención de eventos primarios y recurrencias de ECV, no se logra, en la práctica clínica, reducir por completo el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes que presentan enfermedad coronaria ya establecida. Por tanto, la búsqueda de biomarcadores de enfermedad que permitan mejorar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes, así como el desarrollo de nuevas terapias, constituyen los principales objetivos de investigación cardiovascular. En este sentido, el estilo de vida y los hábitos dietéticos han demostrado ser un potente modulador en el riesgo cardiovascular. Sin embargo, actualmente no existe un consenso sobre el mejor patrón dietético en el contexto de prevención secundaria ECV. La dieta mediterránea es un modelo de dieta reconocido por sus beneficios para la salud. Si bien, la eficacia de la dieta mediterránea en la reducción del riesgo cardiovascular se ha demostrado, hasta la fecha, sólo en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular.

La evaluación del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes (GIM-CC), a través de técnicas de ultrasonido en modo B, constituye un método clínico no invasivo y bien validado, considerado un marcador subrogado de aterosclerosis subclínica y un buen predictor de eventos cardiovasculares.

## **Hipótesis**

En este proyecto de tesis doctoral, nuestra **hipótesis de estudio** es que el consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta cardiosaludable baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, produciría una mejoría en el grado de aterosclerosis carotídea, evaluada mediante la determinación del GIM-CC, en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Este efecto podría explicarse por el potencial beneficio de los componentes de la dieta mediterránea en la patogénesis de la aterosclerosis. La hipótesis nula es que

nuestro estudio no logre demostrar diferencias en el GIM-CC entre ambos modelos dietéticos.

## **Objetivos**

Determinar si el consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, reduciría el grado de aterosclerosis carotídea, mediante la evaluación del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes, en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

### **Objetivos secundarios:**

- Analizar el efecto del consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, en marcadores relacionados con la progresión de la aterosclerosis, como el número y la altura de placas carotídeas en pacientes con enfermedad coronaria establecida.
- Evaluar la contribución de diferentes factores, tanto relativos a la dieta (composición en macronutrientes e ingesta energética) como inherentes al propio paciente (parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos) en los cambios en el grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes tras la ingesta de ambas intervenciones dietéticas.

## **Población, diseño y metodología**

El estudio CORDIOPREV es un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Del total de pacientes incluidos en el estudio (n = 1002), 939 completaron la evaluación del GIM-CC al inicio del estudio, siendo aleatorizados a seguir una dieta mediterránea (35% de grasas, 22% ácidos grasos monoinsaturados y < 50% de carbohidratos) o una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos (28% de grasas, 12% ácidos grasos monoinsaturados y > 55% de carbohidratos). Se realizaron medidas del GIM-CC a los 5 y a los 7 años de seguimiento, así como la cuantificación del número y altura de placas carotídeas. Durante el seguimiento se evaluaron cambios antropométricos, bioquímicos, así como

la cuantificación plasmática de ácidos grasos como biomarcador de adherencia a ambos modelos dietéticos.

## **Resultados**

El consumo a largo plazo (5 años) de un modelo de dieta mediterránea produjo una reducción del GIM-CC, en comparación con los valores basales, con un descenso medio de  $-0,027 \pm 0,008$  mm; ( $p < 0,001$ ), que se mantuvo a los 7 años (descenso medio de  $-0,031 \pm 0,008$  mm;  $p < 0,001$ ). La dieta baja en grasas no produjo ningún efecto en el GIM-CC. Además, la dieta mediterránea produjo una mayor reducción del GIM-CC y de la altura de las placas carotídeas en comparación con la dieta baja en grasas durante todo el seguimiento (5 y 7 años). Análisis de regresión lineal múltiple mostraron que el GIM-CC basal presentaba la asociación más fuerte con los cambios en el GIM-CC tras la intervención dietética.

## **Conclusiones**

El consumo a largo plazo de una dieta mediterránea, rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, reduce la aterosclerosis carotídea induciendo una reducción del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Estos resultados refuerzan los beneficios clínicos de la dieta mediterránea en el contexto de la ECV en prevención secundaria.

## SUMMARY

### **Background**

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality in developed countries, including coronary heart disease (CHD), being the main cause of all its manifestations.

Despite the management of traditional cardiovascular risk factors, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM2) or smoking, plays a crucial role in the prevention of primary and recurrent CVD events, the risk of recurrence of cardiovascular events in CHD patients is not completely reduced in clinical practice. Therefore, the search for disease biomarkers to improve the diagnosis and prognosis of these patients, as well as the development of new therapies, constitute the main objectives of cardiovascular research. In this regard, lifestyle and dietary habits have been shown to be a powerful modulator of cardiovascular risk. However, there is currently no consensus on the best dietary pattern in the context of secondary CVD prevention. The Mediterranean diet is a dietary pattern recognised for its health benefits. Although, to date, the efficacy of the Mediterranean diet in reducing cardiovascular risk has been demonstrated, only in primary prevention.

The assessment of the intima-media thickness of both common carotid arteries (IMT-CC), using B-mode ultrasound technique, is a non-invasive and well-validated clinical method, considered a surrogate marker of subclinical atherosclerosis and a good predictor of and a good predictor of cardiovascular events.

### **Hypothesis**

**Our study hypothesis** in this doctoral thesis project is that long-term consumption of a Mediterranean diet rich in extra virgin olive oil, compared to a low-fat diet and rich in complex carbohydrates, would reduce the degree of carotid atherosclerosis, as assessed by measurement of carotid IMT-CC, in patients with CHD. This effect could be explained by the potential benefit of the components of the Mediterranean diet in the pathogenesis of atherosclerosis. The null hypothesis is that our study would fail to demonstrate differences in IMT-CC between the two dietary models.

## Objectives

To determine whether long-term consumption of a Mediterranean diet rich in extra virgin olive oil, compared to a low-fat diet rich in complex carbohydrates, would reduce the degree of carotid atherosclerosis, as assessed the intima-media thickness of both common carotid arteries, in patients with established coronary heart disease.

### Secondary objectives:

- To analyse the effect of long-term consumption of a Mediterranean diet rich in extra virgin olive oil, compared to a low-fat diet rich in complex carbohydrates, on markers related to the progression of atherosclerosis, such as the number and height of carotid plaques in patients with established coronary artery disease.
- To assess the contribution of different factors, both diet-related (macronutrient composition and energy intake) and patient-inherent (anthropometric, clinical, and biochemical parameters) on the changes in intima-media thickness of both common carotid arteries after the intake of both dietary interventions.

## Population, design and methodology

The CORDIOPREV study is a randomised, single-blind, clinical, and controlled trial comprising patients with CHD. Of the total patients included in the study (n = 1002), 939 completed the IMT-CC assessment at baseline and were randomised to follow either a Mediterranean diet (35% fat, 22% monounsaturated fatty acids and < 50% carbohydrate) or a low-fat, complex carbohydrate-rich diet (28% fat, 12% monounsaturated fatty acids and >55% carbohydrate). Measurements of IMT-CC were performed at 5 and 7 years of follow-up, as well as quantification of carotid plaque height and number. During follow-up, anthropometric and biochemical changes were assessed, as well as plasma fatty acid quantification as a biomarker of adherence to both dietary models.

## Results

Long-term consumption of a Mediterranean diet pattern (5 years) resulted in a reduction in IMT-CC, compared to baseline, with a mean decrease of  $-0.027 \pm 0.008$  mm; ( $p < 0.001$ ), which was maintained at 7 years (mean decrease of  $-0.031 \pm 0.008$  mm;  $p < 0.001$ ). The low-fat diet had no effect on IMT-CC. In addition, the

Mediterranean diet resulted in a greater reduction in carotid IMT-CC and carotid plaque height compared to the low-fat diet during the follow-up (5 and 7 years). Multiple linear regression analyses showed that baseline IMT-CC had the strongest association with changes in IMT-CC after dietary intervention.

## **Conclusions**

Long-term consumption of a Mediterranean diet, rich in extra virgin olive oil, compared to a low-fat diet rich in complex carbohydrates, reduces carotid atherosclerosis by inducing a reduction in the intima-media thickness of both common carotid arteries in patients with established coronary artery disease. These results reinforce the clinical benefits of the Mediterranean diet in the context of CVD in secondary prevention.



## II. INTRODUCCIÓN

### 1. Enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye un problema de salud pública asociado a una alta tasa de morbilidad y mortalidad que conlleva un alto costo socio-sanitario (1). En los países occidentales, la ECV representa la primera causa de muerte y de discapacidad. De todas las manifestaciones de ECV, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte, mientras que los accidentes cerebrovasculares se sitúan como primera causa mundial de discapacidad (2,3). A pesar del aumento en el conocimiento y control de los principales factores de riesgo de esta enfermedad en las últimas décadas, la mortalidad global por ECV continúa en ascenso, estimándose que en el año 2030 se produzcan aproximadamente 23 millones de defunciones anuales (4).

La aterosclerosis es el proceso subyacente de la ECV, que se inicia en edades tempranas de la vida, en torno a la segunda década, y que presenta una progresión a lo largo de la misma. Este proceso se encuentra especialmente acelerado en aquellos pacientes que presentan varios factores de riesgo cardiovascular (5,6). Sin embargo, diversos estudios han demostrado que estos factores de riesgo tradicionales solo explican, aproximadamente, el 60-65% de eventos cardiovasculares (7,8). Además, la intervención sobre estos factores de riesgo, a través de un tratamiento intensivo y de medidas preventivas, no ha logrado reducir completamente el riesgo de presentar alguna manifestación clínica de ECV, especialmente en aquellos pacientes que ya han presentado un evento cardiovascular (9,10). De hecho, se estima que hasta un 30% de los pacientes con enfermedad coronaria previa (prevención secundaria) presentarán un nuevo evento cardiovascular (11-13). Se trata, por tanto, de una población con un riesgo mayor de recurrencia de evento cardiovascular que aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular que se encuentren en prevención primaria. Por ello, la búsqueda de biomarcadores de enfermedad que permitan mejorar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes, así como el desarrollo de nuevas terapias, constituyen los principales objetivos de investigación cardiovascular.

La intensificación del estilo de vida constituye la base del tratamiento en la ECV (11,14). Entre las principales modificaciones se incluyen el ejercicio físico, la dieta y el abandono del hábito tabáquico. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado de

forma robusta que los cambios en el estilo de vida que se han producido a lo largo del desarrollo de la industrialización, como son el alto consumo de alimentos procesados con un alto contenido en sal y grasas saturadas y trans, el bajo consumo de alimentos vegetales y el sedentarismo se asocian con un aumento en la mortalidad por ECV (15,16). Por el contrario, grandes estudios poblacionales han asociado el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados (AGM), vegetales y cereales con una disminución en la mortalidad por ECV (13,17). En este sentido, cada vez existe mayor evidencia del papel que juegan los cambios en la dieta en la reducción del riesgo cardiovascular a través de la modulación sobre diferentes vías implicadas en el proceso aterosclerótico (18). Los resultados derivados del consumo de determinados patrones dietéticos, como el caso de la dieta mediterránea, en ensayos clínicos realizados en el contexto de prevención primaria han demostrado una disminución en la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (19). Sin embargo, hasta la fecha, no existen ensayos clínicos a gran escala y a largo plazo sobre la eficacia de la dieta mediterránea en prevención cardiovascular secundaria.

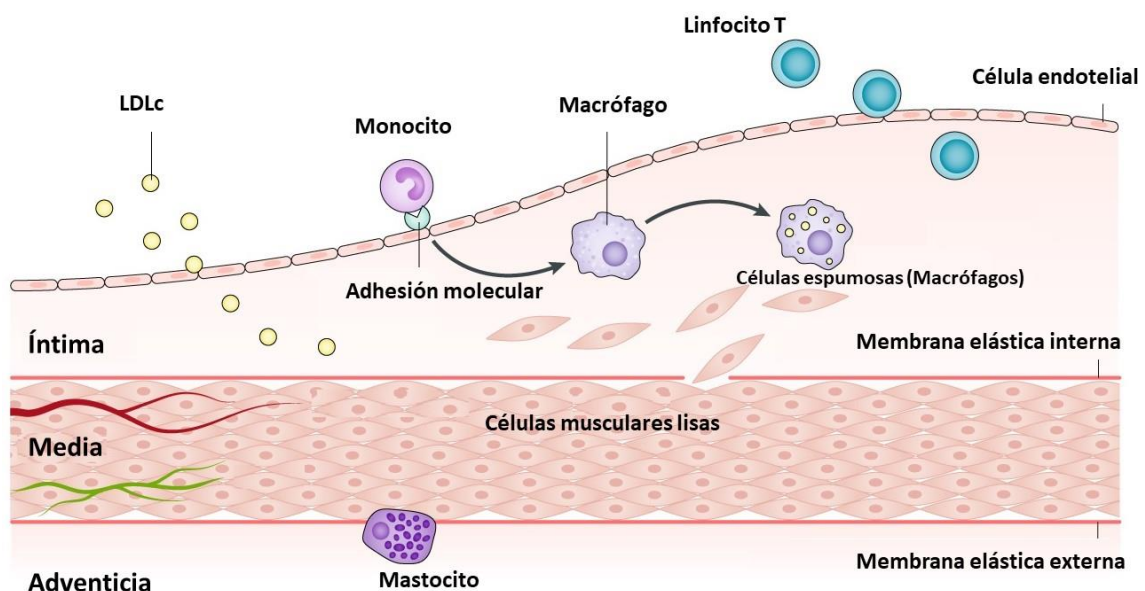
## **2. Aterosclerosis.**

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica multifocal que involucra al sistema vascular, afectando a la estructura de la pared de los distintos vasos sanguíneos de forma similar. Se trata de un proceso inflamatorio de bajo grado que produce un engrosamiento progresivo de vasos de pequeño y mediano calibre, constituyendo la base de la ECV. La primera evidencia de los cambios histopatológicos que se producen en esta enfermedad se remonta al siglo XIX (20), si bien la dilucidación sobre los mecanismos patogénicos, tanto a nivel celular como molecular, se han obtenido en las últimas décadas (1,3).

El endotelio juega un papel crucial en el inicio y formación de la aterosclerosis. Las células endoteliales, los leucocitos y las células musculares lisas representan los principales factores implicados en la formación de la placa de ateroma. La placa aterosclerótica es el resultado del acúmulo de colesterol y otras partículas en la pared vascular, produciendo la distorsión del mismo y representando la principal lesión de este proceso. En estadios iniciales este proceso puede presentar una regresión

espontánea, si bien en estadios más avanzados parece que el proceso tiende a aumentar de forma progresiva (21).

La lesión aterosclerótica comienza a desarrollarse en zonas en las cuales el endotelio se encuentra disfuncional, determinado por un desequilibrio en las sustancias participantes en la regulación del tono vascular, inflamación y la permeabilidad vascular (22), de forma que las partículas de lipoproteínas se extravasan hacia el espacio subendotelial. En dicho espacio las lipoproteínas potencialmente aterogénicas, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) u otras aquellas que contengan apolipoproteína B (Apo-B), se retienen y modifican a través de reacciones como la oxidación, volviéndose citotóxicas, proinflamatorias, quimiotáxicas y proaterogénicas (23) (**Figura 1**). La activación del endotelio modifica la expresión y secreción de citocinas, tales como la interleucina-1, factor de crecimiento plaquetario o la proteína quimioatrayente de monocitos (IL-1, PDGF y MCP-1, respectivamente) y moléculas de adhesión celular como la proteína 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), selectina P y selectina E, produciendo reclutamiento de monocitos y linfocitos T, y activando la fase de respuesta inmune.



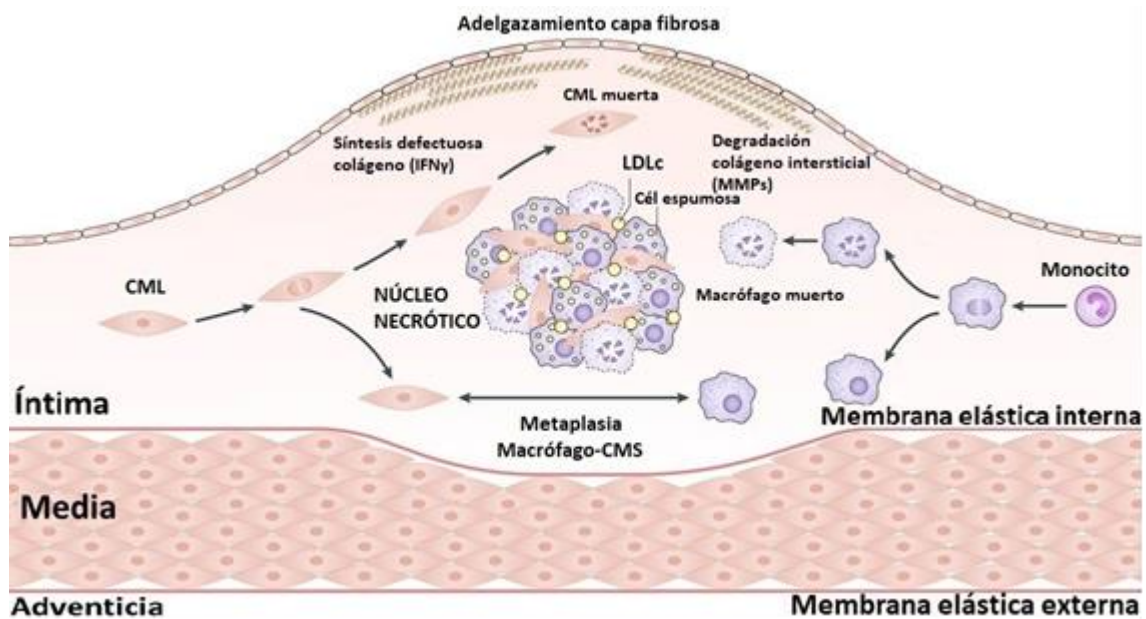
**Figura 1.** Esquema gráfico del inicio y progresión del proceso aterosclerótico. Imagen obtenida y traducida de Libby *et al* (25).

La pared arterial se encuentra formada por 3 capas: adventicia (que contiene vasa vasorum o vasos que nutren la parte externa de la capa media, terminaciones nerviosas y mastocitos); capa media, formada principalmente por células musculares lisas y una matriz extracelular compuesta por elastina, colágeno y otras moléculas; y capa íntima, en la cual se forma la placa aterosclerótica. Al inicio de la lesión se depositan y acumulan partículas de LDL-colesterol (LDLc), donde pueden sufrir modificaciones oxidativas, de manera que actúan como partículas proinflamatorias e inmunogénicas. Los monocitos circulan por el torrente sanguíneo y pueden unirse a las moléculas de adhesión expresadas por las células endoteliales activadas. Las citocinas quimioatrayentes pueden promover la migración de los monocitos unidos a la pared arterial. Una vez en la íntima, los monocitos pueden madurar hasta convertirse en macrófagos y adquirir funciones de reparadores o menos proinflamatorios. Estas células expresan receptores “scavenger” que les permiten unirse a partículas de lipoproteínas y convertirse en células espumosas. Los linfocitos T, aunque numéricamente menos abundantes que los monocitos, también entran en la íntima y regulan las funciones de las células inmunitarias innatas, así como de las células endoteliales y del músculo liso. Las células musculares lisas de la túnica media pueden migrar a la íntima en respuesta a los mediadores elaborados por los leucocitos acumulados.

Los monocitos circulantes en el torrente sanguíneo se adhieren al endotelio gracias a la presencia de moléculas de adhesión, y pueden posteriormente diferenciarse en macrófagos, adquiriendo funciones de reparación. Éstos, ante un ambiente de rico en partículas de lípidos modificadas, las fagocitan gracias a la presencia en su superficie de receptores “scavenger”, incorporándolas a su citoplasma para su procesamiento. Cuando existe un desequilibrio entre la captación y el eflujo de estas partículas terminan formándose las denominadas células espumosas (“foam cells”), pudiendo formar las características “estrías grasas” que se observan como manifestaciones precoces de la aterosclerosis. Así mismo, en este contexto se produce la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias, como la interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) entre otras, así como citocinas antiinflamatorias, principalmente interleucina-10 y factor de crecimiento transformante beta (IL-10, TGF- $\beta$  respectivamente), con lo que se potencia la respuesta inflamatoria y se regula al alza la infiltración de linfocitos y monocitos en la placa aterosclerótica (24,25).

Los macrófagos, a su vez, interactúan con las células musculares lisas, de manera que inducen la proliferación y la síntesis de componentes de la matriz extracelular (como colágeno intersticial, elastano, así como proteoglicanos) en la capa íntima, generando así una placa fibromuscular con el consecuente engrosamiento de la capa íntima. La remodelación estructural progresiva de las lesiones en desarrollo da lugar a la formación de una cubierta fibrosa, la cual recubre un núcleo necrótico rico en lípidos

compuesto por lipoproteínas oxidadas, cristales de colesterol y restos celulares (placa aterosclerótica), acompañándose de diversos grados de remodelación de la matriz y calcificación. Los bordes laterales de estas placas contienen gran parte de las células inflamatorias, que perpetúan el estado proinflamatorio endotelial y contribuyen a la inestabilidad estructural de la placa mediante la producción de enzimas con capacidad proteolítica (metaloproteinasas) de los componentes de la matriz extracelular (26) (**Figura 2**).



**Figura 2.** Progresión del proceso aterosclerótico. Imagen obtenida y traducida de Libby *et al* (25).

En la evolución de la placa carotídea, las células musculares lisas (CML) procedentes de la capa media producen moléculas de matriz extracelular (colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos y glucosaminoglicanos entre otros, que contribuyen al engrosamiento de la capa íntima. Los mediadores de las células T, como el IFN $\gamma$ , pueden perjudicar la capacidad de las CML para sintetizar colágeno intersticial y, por tanto, disminuir la capacidad de estas células para reparar y mantener la capa fibrosa que recubre el núcleo necrótico. La formación de este núcleo es el resultado del acúmulo de restos de las células muertas y rico en lípidos. Además, los macrófagos activados muestran una mayor producción de enzimas de la familia de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) que degradan el colágeno intersticial que da fuerza a la capa fibrosa. El adelgazamiento y el debilitamiento estructural de la cubierta fibrosa aumentan la susceptibilidad de la placa a la rotura y exposición del contenido del núcleo necrótico. Las CML y las células mononucleares también pueden intercambiarse mediante un proceso de metaplasia. *cLDL*: colesterol unido lipoproteína de baja densidad

La formación de placas ateroscleróticas puede permanecer silente durante décadas, mientras que las principales manifestaciones clínicas, como son el ángor, infarto agudo

de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular. Estas manifestaciones clínicas de carácter agudo suelen ocurrir con la presencia de placas inestables, pudiendo desencadenarse eventos tromboticos a través de dos situaciones diferentes: la primera de ellas, mediante la rotura de la placa, con la liberación luminal del contenido altamente trombogénico del núcleo necrótico desencadenando una oclusión aterotrombótica aguda. De forma alternativa, también pueden producirse eventos clínicos a partir de erosiones superficiales de la capa íntima, sin llegar a producirse la rotura de la placa aterosclerótica, a través de la erosión superficial de las lesiones, desencadenando la formación de trombos. Estas erosiones superficiales suelen producirse en la superficie de las lesiones que contienen abundantes células musculares lisas y proteoglicanos, pero pocos macrófagos, y se asocian característicamente con regiones de flujo sanguíneo alterado (27).

Por otra parte, la presencia de placas estables, caracterizadas por una capa fibrosa gruesa y un menor contenido de lípidos y células inflamatorias, pueden progresar de manera que logren ocupar de forma significativa la luz vascular y dando lugar, en ocasiones, a clínica sugerente de isquemia, si bien normalmente no precipitan eventos tromboticos (26). Esta clínica se produce cuando existe estenosis luminal que compromete el flujo sanguíneo de forma significativa en situaciones que requieren un aumento de la demanda de oxígeno, como el que se puede producir por el miocardio con la realización de ejercicio físico (25).

## **2.1. Factores de riesgo cardiovasculares**

Los factores de riesgo cardiovasculares son hábitos o características que sirven para predecir la probabilidad de desarrollar un evento cardiovascular. La detección y modificación de estos factores de riesgo pueden contribuir a la prevención de eventos cardiovasculares y recurrencias de manera precoz. Desde la identificación de los primeros factores de riesgo a raíz de los resultados del estudio *Framingham* en los años sesenta (28), se ha producido una continua identificación de diferentes factores de riesgo, los cuales se pueden clasificar en factores de riesgo causales, condicionales o predisponentes (**Tabla 1**) (29).

**Tabla 1.** Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.

- **Factores de riesgo causales**
  - Tabaco
  - Hipertensión arterial
  - Aumento del colesterol total o del c-LDL
  - c-HDL bajo
  - Diabetes Mellitus
  - Edad avanzada
- **Factores de riesgo condicionales**
  - Hipertrigliceridemia
  - Partículas de LDL pequeñas y densas
  - Homocisteína sérica elevada
  - Lipoproteína (a) sérica elevada
  - Factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-I)
  - Inflamación (marcadores como proteína C reactiva)
- **Factores de riesgo predisponentes**
  - Obesidad (IMC > 30)
  - Inactividad física
  - Insulinorresistencia
  - Obesidad abdominal (diámetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)
  - Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura
  - Características étnicas
  - Factores psicosociales
  - Factores socioeconómicos
  - Contaminación ambiental

Adaptado de Lahoz *et al.* (29,30).

*c-LDL*: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *c-HDL*: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *PAI-I*: inhibidor del activador del plasminógeno I; *IMC*: índice de masa corporal.

Los **factores de riesgo causales** promueven el desarrollo de la aterosclerosis, y su efecto se ha demostrado a través de grandes estudios poblacionales. Se incluye en esta clasificación a:

- **Hipertensión arterial.** Las cifras elevadas de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la aparición de eventos cardiovasculares,

especialmente con el desarrollo de accidente cerebrovascular, por una mayor aterosclerosis carotídea. En el caso de España, se estima que más del 45% de la población tiene una presión arterial > 140/90 mmHg o está tomando fármacos hipotensores de forma regular, siendo más frecuente en la población mayor de 60 años (29).

El verdadero papel de la hipertensión en la aterosclerosis no está bien definido, pero se estima que el aumento de la presión arterial produce modificaciones en el endotelio, de forma que aumenta su permeabilidad y su disfuncionalidad además de poder estimular la proliferación de células musculares lisas o inducir la rotura de las placas ateroscleróticas. Diferentes estudios han logrado demostrar que la reducción de la presión arterial se asocia con una disminución en la tasa de mortalidad de origen cardiovascular, de forma que reducciones de 5 mmHg en la presión arterial diastólica reducen un 23% la probabilidad de mortalidad cardiovascular a 5 años (31,32).

- **Diabetes mellitus.** La diabetes mellitus constituye una alteración metabólica que condiciona una hiperglucemia crónica, acompañada en mayor o menor medida de una alteración en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos (33).

Las guías de la *American Diabetes Association* (ADA) (34) mantienen la clasificación etiológica principalmente entre la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo el resto de las presentaciones de diabetes más infrecuentes. La patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1 se encuentra producida por la pérdida de la funcionalidad de la célula  $\beta$  del páncreas por mecanismos autoinmunes, mientras que en el caso de la DM2 el proceso fisiopatológico viene determinado por una resistencia a la insulina, la cual conlleva con el tiempo a la pérdida de la funcionalidad de la célula  $\beta$ , acompañándose de otras patologías como son la hipertensión arterial o la dislipemia, con concentraciones altas de c-LDL, bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) e incluso elevación de triglicéridos, condicionando un riesgo de ECV mayor (35).

El daño vascular a largo plazo producido por la DM2 da lugar a diferentes complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabética (periférica y autonómica) y complicaciones



macrovasculares, entre las que destacan la cardiopatía isquémica, la enfermedad coronaria y la arteriopatía periférica, que representan las principales manifestaciones de la ECV y la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos.

- **Tabaco.** Representa el mayor factor de riesgo modificable de todos los causales. El hábito tabáquico es causa de diversas enfermedades, representando la causa del 50% de la mortalidad evitable en pacientes fumadores siendo, la mitad de éstas, debido a ECV (2). A pesar del descenso en la tasa de fumadores en Europa, el estudio EUROASPIRE IV (36), realizado en pacientes con enfermedad coronaria, mostró que el 16% de los pacientes seguían siendo fumadores tras un seguimiento medio de 16 meses.
- **Edad y género.** La incidencia de ECV aumenta progresivamente con la edad, siendo excepcional su aparición en menores de 40 años. En el caso del género femenino, la aparición de ECV suele retrasarse en torno 10-15 años respecto a los varones, hasta la aparición de la menopausia, si bien es cierto que nunca suele igualar el riesgo que poseen éstos (29).
- **Hipercolesterolemia.** El principal factor de riesgo descrito para la formación de la placa aterosclerótica es el colesterol. El colesterol y los triglicéridos en el plasma son transportados por lipoproteínas, de entre las cuales las más abundantes son las c-LDL y las c-HDL. En ausencia de otros factores de riesgo, la presencia de un colesterol elevado puede ser suficiente como para explicar dicho proceso (29). Respecto al papel de las concentraciones de c-HDL se establece que niveles < 40 mg/dL representan un factor de riesgo.

La evidencia actual indica que la reducción plasmática de c-LDL disminuye el riesgo de ECV de manera exponencial, principalmente gracias a los estudios realizados con estatinas, y a los recientes estudios con el uso de inhibidores de PCSK9. Se estima que la reducción de 1 mmol/L de c-LDL se asocia con una disminución en la mortalidad por ECV e IAM no mortal en un 20-25% (37). Todos estos datos han propiciado que en las últimas guías publicadas por la *European Society of Cardiology* (ESC) y *European Atherosclerosis Society* (EAS) se modificaran los objetivos terapéuticos en el control de c-LDL, volviéndose más estrictos, con el objetivo de lograr un c-LDL cuanto más bajo y

cuanto antes se logre, mejor, llegando a recomendar en pacientes que ya han presentado un evento cardiovascular en prevención secundaria o, aquellos con muy alto riesgo en prevención primaria, un objetivo de c-LDL < 55 mg/dL (38).

Los *factores de riesgo condicionales* se asocian con un mayor riesgo de ECV, si bien su relación causal no ha podido ser documentada hasta la fecha, probablemente por presentar un menor efecto aterosclerótico respecto los factores de riesgo causales. Cabe destacar el papel que juega la lipoproteína a, lipoproteína de síntesis hepática cuyas concentraciones se encuentran mayormente determinadas genéticamente, estimándose que hasta un 20% de la población presenta niveles superiores a 42 mg/dL. Las altas concentraciones de estas lipoproteínas se han asociado de forma independiente con un mayor riesgo de ECV, especialmente con la enfermedad coronaria (39). Por otro lado, las partículas pequeñas y densas de c-LDL se caracterizan por presentar modificaciones en la composición química (disminución ésteres de colesterol o un aumento en la relación proteína/lípido en la partícula), lo cual les confiere una mayor susceptibilidad a ser oxidadas y por tanto, un mayor poder aterogénico que la c-LDL nativa. Estas partículas, al igual que la hipertrigliceridemia, formando la denominada dislipemia aterogénica, la cual resulta determinante en el riesgo cardiovascular residual, asociado en diversos estudios la incidencia de enfermedad coronaria y la enfermedad arterial periférica (40,41).

Respecto a los *factores de riesgo predisponentes*, suelen contribuir y empeorar a los factores de riesgo causales. Entre ellos cabe destacar la obesidad y el sedentarismo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad contribuye de forma importante al desarrollo de enfermedad coronaria, representando el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de la DM2. Así mismo, condiciona un estado inflamatorio sistémico y protrombótico, con el consecuente aumento del riesgo cardiovascular, puesto que en el tejido adiposo visceral pueden producirse múltiples mediadores de la inflamación. Por tanto, la distribución del acúmulo de grasa corporal también va a condicionar un aumento del riesgo, principalmente por su almacenaje en el abdomen (grasa abdominal o visceral). Se considera obesidad abdominal cuando la circunferencia es igual o superior a 102 cm en el caso de los hombres e igual o superior a 88 cm en las mujeres. El acúmulo de grasa condiciona la aparición de otras patologías tales como el síndrome de apnea-hipoventilación, contribuyendo a la hipoxia celular, así como un aumento del gasto cardíaco con una remodelación cardíaca, lo cual contribuye

a la aparición de fallo cardíaco y eventos coronarios (42). De igual forma, el comportamiento sedentario, el cual se define por cualquier comportamiento de vigilia que se caracterice por un gasto energético  $\leq 1,5$  equivalentes metabólicos (METs) mientras se está sentado, reclinado o tumbado, se ha asociado de forma negativa con la salud cardiovascular. Se ha evidenciado que el aumento del sedentarismo está íntimamente con otros factores de riesgo cardiovasculares, principalmente con la obesidad, la DM2 así como la resistencia a la insulina. Un metaanálisis recientemente publicado, en cual incluía datos de 9 cohortes con 720.425 pacientes observó un aumento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular 1,14 veces mayor en aquellos que presentaban mayor tiempo sedentario ( $>12$  horas/día) respecto aquellos con menor tiempo de sedentarismo ( $< 2,5$  horas/día) (43,44). La contaminación del aire representa otro factor de riesgo predisponente que cada vez está adquiriendo mayor relevancia. Se compone de una mezcla compleja de partículas y gases derivados de la combustión de residuos fósiles, metales pesados y otros compuestos como los hidrocarburos halogenados. En 2019, el estudio *Global Burden of Disease* estimó que la contaminación fue responsable de 9 millones de muertes en el mundo, siendo el 61,9% de ellas de origen cardiovascular. También se ha relacionado con un incremento en el desarrollo de otros factores de riesgo como son la DM2, obesidad y una disfunción autonómica que puede empeorar el control de la presión arterial (45).

### **3. Marcadores de riesgo cardiovascular.**

La evaluación del riesgo cardiovascular constituye una herramienta decisiva para la toma de decisiones clínicas para los evaluar el riesgo cardiovascular y monitorizar a aquellos pacientes con ECV establecida. Por ello, las diferentes sociedades científicas han ido elaborando, a lo largo de los años, diferentes escalas de riesgo para poder tomar la mejor estrategia para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares. En Europa, para la predicción de eventos cardiovasculares a 10 años en prevención primaria se usa el sistema SCORE (46), mientras que, en el caso de EE.UU. (14), se utilizan ecuaciones propias de riesgo derivadas de diferentes cohortes agrupadas, siendo las más usadas aquellas derivadas del grupo de *Framingham Heart Study*. Estas tablas recogen diferentes factores de riesgo de forma conjunta para permitir determinar el riesgo vascular de una determinada población. La mayoría de estas tablas tiene en

consideración factores de riesgo tales como el género, el tabaco, los niveles de colesterol total o de presión arterial.

No obstante, estas puntuaciones no son perfectas, observándose que no se ajustan completamente a la incidencia de ECV en la realidad, como ya describieron Cushman *et al.*(47) en el *Cardiovascular Health Study*. Dicho estudio, de diseño observacional, realizó un seguimiento a 3971 hombres y mujeres mayores de 65 años con el objetivo de identificar los factores relacionados con la aparición y evolución de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular. En este caso, el uso de un biomarcador, como la determinación de los niveles de proteína C reactiva (PCR), logró mejorar la predicción de riesgo cardiovascular al riesgo evaluado a través de la escala de riesgo de Framingham a 10 años en hombres y mujeres mayores. Hay que tener en cuenta que la calibración de estas escalas puede variar ampliamente en poblaciones diferentes. A pesar de intentar incluir otros factores de riesgo conocidos a estas tablas, como los representados por la presencia de enfermedad renal crónica, las enfermedades inflamatorias crónicas o los antecedentes familiares de ECV prematura, se sigue encontrando una disyuntiva con la predicción y la incidencia de ECV. Este hecho se debe a que en ocasiones la mejora que proporciona la adición de estos factores de riesgo en la predicción de eventos cardiovasculares tiene un efecto muy pequeño a estas escalas (48).

En prevención secundaria todos los pacientes se consideran de alto y muy alto riesgo cardiovascular. La existencia de determinados factores de riesgo acumulativos se ha demostrado que puede ayudar a mejorar la predicción de nuevos eventos (presencia de enfermedad polivascular, DM2, tabaquismo, etc). Para intentar mejorar el control se realiza un seguimiento de factores de riesgo conocidos estableciéndose unos objetivos terapéuticos, como a través de los niveles de cLDL, para intentar identificar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de una terapia más intensiva (49).

La investigación de la etiopatogenia de la aterosclerosis con mayor profundidad, sumado a la necesidad de hallar nuevos biomarcadores diagnósticos y predictivos de enfermedad que puedan estratificar mejor el riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes, constituye uno de los objetivos primordiales en este campo (50). De hecho, el desarrollo de los nuevos biomarcadores se deriva de los avances que se están consiguiendo en el estudio de la etiopatogenia aterosclerótica. Dentro de estos

biomarcadores se incluyen la determinación de marcadores séricos circulantes, como los micro-ácidos ribonucleicos (mi-ARN) y la mieloperoxidasa, o bien la evaluación vascular morfológica a través de pruebas de imagen. En lo referente a éstas, cabe destacar la ecografía carotídea de alta resolución, con la evaluación del grosor de la íntima-media carotídea, concretamente el grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes (GIM-CC) y la detección de presencia de placas carotídeas. También resultan de gran relevancia en la evaluación de aterosclerosis subclínica la cuantificación de calcio coronario a través de la tomografía axial computarizada cardíaca y la función endotelial dependiente de flujo (50,51).

La valoración de la presencia de ECV subclínica a través de pruebas de imagen no invasivas se encuentra cada vez más extendida en la práctica clínica. En los últimos consensos y guías de manejo de dislipemias (38) se recomienda la evaluación de presencia de placas de ateromas, con el fin de modificar la intensidad de tratamiento hipolipemiente en pacientes sin ECV conocida. Estos avances están permitiendo que las unidades especializadas en riesgo vascular tengan estandarizado la evaluación de ECV subclínica, así como la disposición de equipos de ecografía para su aplicabilidad a la práctica clínica, además de su uso investigador (52), de forma que pueda utilizarse en otras indicaciones, como podría ser valorar la respuesta a distintos tratamientos en pacientes de alto riesgo o con ECV establecida.

### **3.1. Evaluación de la aterosclerosis carotídea como marcador de riesgo cardiovascular.**

#### ***3.1.1. Fundamento teórico, anatómico y fisiopatología.***

Las lesiones precursoras de la aterosclerosis se producen en la capa íntima, para posteriormente progresar al resto de la pared respetando, inicialmente, al lumen vascular. El acúmulo del daño ocasionado en la pared va provocando una distorsión y engrosamiento de la capa íntima del vaso sanguíneo, si bien estos cambios pueden no acompañarse de síntomas en los pacientes hasta que se produce la obstrucción completa del vaso. Estos cambios pueden ser visibles a través de pruebas de imagen vascular, por lo que podemos evaluar el desarrollo de cambios morfológicos en los vasos sanguíneos accesibles en pacientes asintomáticos y poder prevenir futuras complicaciones.

Las arterias carótidas comunes son vasos sanguíneos homogéneos tanto en estructura como por sus características hemodinámicas. La arteria carótida común izquierda se origina directamente del arco aórtico, mientras que la carótida común derecha se inicia en la bifurcación del tronco braquiocefálico. Ambas discurren de forma ascendente en el interior del paquete vasculo-nervioso del cuello, acompañadas por la vena yugular interna y el nervio vago, hasta el borde superior del cartílago tiroideos, a nivel de la 4ª vértebra cervical, punto en el cual se produce la bifurcación de ambas carótidas comunes en arteria carótida externa y arteria carótida interna (la cual es la irrigación del sistema nervioso central) (53). Esta zona presenta una mayor heterogeneidad entre pacientes, puesto que la remodelación secundaria al proceso de aterosclerosis se produce de forma variable en función del diámetro, ángulos y curvatura de la arteria carótida, modificando pues el espesor de la pared vascular independientemente de la presencia de factores de riesgo. A pesar de que el estudio sobre las carótidas comunes constituye el *gold estándar* en los estudios realizados en ecografía carotídea y ECV, el proceso aterosclerótico parece que se inicia en el bulbo (o seno) carotideo, zona en la que se produce un ensanchamiento del vaso y el cual se encuentra previo a la bifurcación de ambas carótidas. Debido a estas variaciones el estudio ecográfico debe de incluir también la valoración de estas estructuras anatómicas (54).

El engrosamiento del GIM-CC está íntimamente relacionado con la edad, de forma que algunas fuentes indican que puede multiplicar hasta en 3 veces su diámetro en el tiempo transcurrido desde los 20 hasta los 90 años de vida (55). Todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos o causales también han demostrado relacionarse con el engrosamiento y progresión del GIM-CC.

La ecografía carotídea de alta resolución constituye una técnica que permite la evaluación de la morfología y la determinación de presencia de placas ateroscleróticas o realizar mediciones de la pared carotídea como el GIM-CC. La principal característica que posee la realización de esta prueba reside en la correlación que presentan los pequeños cambios en la pared vascular con fases precoces de la aterosclerosis, de manera que permite anticipar el diagnóstico a la presentación de un evento clínico (54). Así mismo, recientemente se ha observado como la elevación del GIM-CC precede y se asocia con la incidencia de placas carotídeas (56).

### ***3.1.2. Evidencias del uso del GIM-CC como biomarcador.***

La evaluación del GIM-CC como marcador de presencia y progresión de aterosclerosis se encuentra ampliamente usado a nivel mundial, llegando a ser probablemente uno de los parámetros más usados con tal fin en gran cantidad de ensayos clínicos (57).

La primera propuesta de su uso como biomarcador de ECV fue en 2005, en base a los resultados obtenidos por Espeland *et al.* en un metaanálisis que incluyó 7 ensayos clínicos que habían evaluado el uso de estatinas y el impacto en la progresión del GIM-CC (mm/año) como resultado primario, con una evaluación sobre la eficiencia, vinculación y congruencia del uso de esta herramienta (58). Posteriormente, Goldberger *et al.* (59) publicaron una revisión en la que identificaron ensayos clínicos realizados con nuevas terapias para el control del riesgo cardiovascular y el desarrollo de IAM que evaluaran cambios en el GIM-CC entre diferentes grupos de tratamiento frente a grupos de control. Dicha revisión incluyó 28 ensayos clínicos con 15.598 pacientes con diferente grado de riesgo cardiovascular (pacientes en prevención primaria con factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia familiar y diversos estudios con pacientes con ECV establecida), identificando entre sus resultados que una menor progresión del GIM-CC anual se relacionó con un menor desarrollo de IAM, con una razón de probabilidad del 0,82 (intervalo de confianza 0,69-0,96) por cada 0,01 mm. A pesar de estas evidencias positivas, en cuanto al uso generalizado de esta técnica, también ha sufrido cierta incertidumbre a raíz de la publicación de algunos ensayos clínicos en los que no encontraba asociación con la aparición de eventos cardiovasculares. Algunos de estos estudios han sido incluidos en otras revisiones publicadas con posterioridad, en las cuales no se muestra relación en la progresión del GIM-CC con eventos cardiovasculares. Este hecho puede justificarse por los métodos utilizados en estos análisis posteriores, dado que estos ensayos clínicos no se encontraban diseñados para evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares como objetivo primario, además de utilizar tamaños muestrales limitados (31,60,61).

La asociación entre el riesgo de ECV y la cuantificación del GIM-CC también se ha asociado como valor añadido a los factores de riesgo tradicionales de forma independiente, como se evidencia tras un análisis de 2.965 participantes de la cohorte del *Framingham Offspring Study*, con un seguimiento de 7,2 años, en los que tanto el

GIM-CC medio como el GIM-CC máximo fueron capaces de predecir la aparición de un evento cardiovascular (62). En dicho estudio también se observó que tanto la evaluación del grosor de la íntima-media de la arteria carótida interna como la presencia de placa mejoraban levemente la clasificación del riesgo de ECV medida a través de la escala de riesgo de *Framingham* a 10 años. Esta mejoría en la predicción del riesgo cardiovascular se ha logrado refrendar nuevamente en un metaanálisis con 14 cohortes que incluyeron más de 45.000 pacientes sin ECV previa, con una mediana de 11 años de seguimiento. En dicho metaanálisis la incorporación de la medición del GIM-CC en pacientes con un riesgo intermedio logró una mejoría del 3,6% al reclasificar el riesgo cardiovascular que presentaban a través de la escala de riesgo de *Framingham* (63). En la misma línea, recientemente se ha publicado un metaanálisis (64) el cual analiza 119 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta febrero de 2020, incluyendo 100.667 pacientes con un seguimiento medio de 3,7 años. El objetivo principal de dicho estudio fue corroborar si la progresión del GIM-CC resultaba ser un marcador subrogado de ECV, mientras que en sus objetivos secundarios trató de cuantificar la reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares derivados de los cambios en el GIM-CC a través de las diferentes intervenciones terapéuticas realizada en cada ensayo clínico incluido. La definición de evento cardiovascular se definió como un resultado compuesto de aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización o muerte de causa cardiovascular. Entre los resultados obtenidos se observó que los efectos logrados sobre la progresión del GIM-CC fueron capaces de predecir el grado de reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, con un descenso medio del 9% por cada reducción de 0,01 mm al año. Otro aspecto a destacar en el análisis de este metaanálisis constituye el hecho de que una pequeña parte del descenso del riesgo cardiovascular observado no se encuentra totalmente explicado por el efecto que ejercen las diferentes terapias evaluadas sobre la progresión del GIM-CC (tratamientos antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos), pudiendo justificarse por otras vías fisiopatológicas involucradas en el proceso de la aterosclerosis, como la trombogénesis endógena o la fibrinólisis.

En lo referente a la opinión de las principales sociedades científicas en riesgo vascular, las guías publicadas por la *American Heart Association* (AHA) en 2013 defendían el uso del GIM-CC. Dicha recomendación se limitaba a la evaluación del riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con un nivel de riesgo intermedio que



permanecían asintomáticos (14). En el caso de las guías de la *European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* en su última versión publicada recientemente en 2021, consideran que la predicción de ECV es inferior respecto a otras técnicas como la cuantificación de calcio coronario, recomendando considerar el uso de dichas técnicas en aquellos pacientes con un riesgo bajo o moderado. El motivo de esta diferencia se ha justificado por la falta de estandarización en los métodos para la realización de la técnica. En consecuencia, se desplaza la posibilidad de evaluar la presencia de placas carotídeas y GIM-CC como factor modificador de riesgo cardiovascular en pacientes de riesgo intermedio en el caso de no ser factible la realización de la cuantificación de calcio coronario (65).

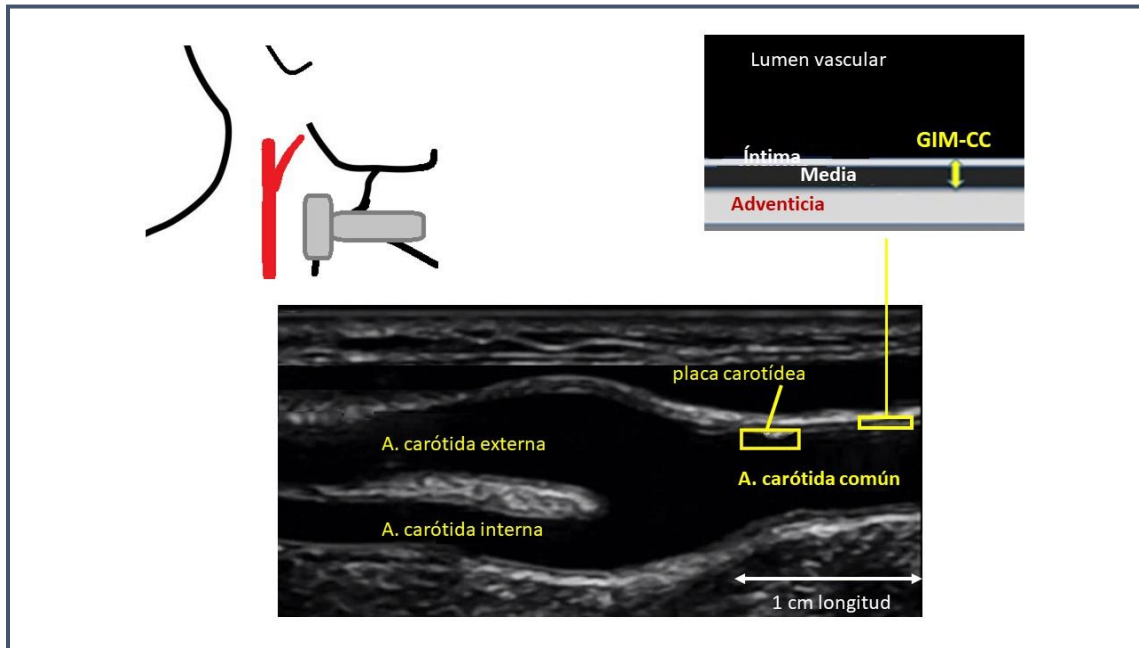
### **3.2. Metodología de la evaluación del GIM-CC.**

Las normas para poder desarrollar la correcta realización de la determinación del GIM-CC se encuentran descritas en las guías publicadas por la *American Society of Echocardiography Carotid Intima-media thickness Task Force* (66). Así mismo, se incluyen algunas de las recomendaciones recogidas en *Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus* en su actualización de 2012 (54) (**Figura 3**).

#### **3.2.1. Preparación previa a la evaluación del GIM-CC.**

En primer lugar, hay que asegurar la realización de la técnica en un ambiente tranquilo y facilitar el correcto posicionamiento tanto del ecografista como del paciente, ajustando correctamente la altura de la camilla en la cual se situará el paciente, y el sistema ecográfico.

El paciente debe permanecer en decúbito supino con la cabeza adecuadamente apoyada en el cabecero, manteniéndola hiperextendida levemente y girando el cuello en dirección opuesta a la sonda. Para ayudar a mantener dicha posición se puede utilizar una almohada como cuña en un ángulo de 45°. Durante la exploración, el ecografista puede ir ajustando la posición del cuello con el fin de optimizar la obtención de imágenes. El uso de puntos de referencias externos, como el arco de Meijer u otro dispositivo similar, puede servir de ayuda para poder estandarizar el ángulo del transductor.



**Figura 3.** Representación adquisición de imagen e interpretación de las estructuras ecográficamente.

En la parte superior a la izquierda se representa, mediante un esquema, la proyección y posición del cuello del paciente y el transductor del ecógrafo. En la parte superior, a la derecha, se representa, también mediante esquema, la relación de las estructuras de la pared vascular en función de la ecogenicidad a valorar durante la realización de esta técnica. Finalmente, en la parte baja de la figura se muestra la imagen que debe localizarse para la identificación de placas y proceder a la medición del grosor íntima-media carótida común (GIM-CC).

### 3.2.2. *Equipo de soporte.*

Las arterias carótidas deben examinarse en la zona carotídea de ambos lados a través de un equipo de ultrasonido Doppler de alta resolución en modo B, con un transductor lineal con una frecuencia de al menos 7 MHz. Normalmente los pacientes pueden ser escaneados superficialmente con un plano de profundidad de hasta unos 4 cm, excepto aquellos que presenten dificultades para la localización anatómica de los vasos sanguíneos. Esto puede suceder en pacientes que presenten obesidad, en los que hay que tener especial cuidado puesto que el uso del *zoom*, para poder aumentar la profundidad de la imagen, puede disminuir de forma significativa la resolución y el pixelado, pudiendo modificar sustancialmente la medida del GIM-CC como consecuencia, al manejarse en medidas muy pequeñas.

La ventaja que presenta la realización de las imágenes en modo B, respecto al modo M, se basa en la posibilidad de considerar la realización de medidas en distintos puntos, ya que el engrosamiento del GIM-CC no es uniforme a lo largo del vaso sanguíneo. Por tanto, se recomienda realizar medidas repetidas de varios segmentos longitudinales, tal y como se realiza en la mayoría de los estudios que han incluido la realización de esta técnica, usando un segmento promedio en torno a 1 cm para poder mejorar la precisión de la medida. Lo recomendable es utilizar un *software* que pueda mejorar la calibración y eliminar posibles errores que se podrían tener lugar con las mediciones manuales.

El ecografista que realice la técnica debe ser un profesional que haya recibido una formación teórica y práctica suficiente como para poder comprender los hallazgos obtenidos, así como ser capaz de solventar algunos de los problemas que puedan surgir durante la prueba.

### **3.2.3. Adquisición de imágenes.**

La toma de imágenes de ambas carótidas comunes se realiza de forma longitudinal a lo largo del estudio de imagen, recomendándose que se incluya el bulbo carotídeo, así como los segmentos correspondientes a las arterias carótidas internas, con el fin de mejorar la interpretación y visualización de las placas carotídeas y uniformar la medición del GIM-CC. La imagen debe obtenerse del segmento más distal de la arteria carótida común, con una longitud de 1 cm. El ángulo idóneo para la obtención de dicho segmento es el plano que además incluya la bifurcación de la carótida interna y externa. Se trata de un segmento relativamente fácil de localizar, por su cercanía a la superficie y su morfología recta, pudiendo ser localizado durante la exploración con la ayuda de un plano transversal para la orientación de ambas carótidas. La idoneidad es mantener la imagen de la arteria carótida común de forma horizontal en el monitor, con la visualización de líneas dobles simultáneas en ambas paredes, también denominado signo de la “doble línea”. Una vez definido este ángulo, es necesario realizar la toma de imágenes desde otros 2 ángulos complementarios, aproximadamente 45° anterior y 45° posterior al inicial, de manera que se abarque un rango representativo de la circunferencia cervical. Se debe grabar durante un tiempo de 3 a 5 segundos en cada segmento seleccionado, obteniendo 3 fotogramas que coincidan con la onda R, o lo que es lo mismo, durante la fase de diástole, la cual coincide con el menor diámetro del lumen vascular. Sobre dichos fotogramas se realizarán a posteriori las distintas medidas,

recomendándose realizar 3 medidas de cada segmento para mejorar la precisión de la medida. La duración total de la prueba puede realizarse en 20 minutos de media aproximadamente.

#### **3.2.4. Interpretación del GIM-CC.**

El concepto de GIM-CC fue descrito por primera vez por Pignoli *et al.* (67) y comprende, durante la exploración con ecografía, el espacio hipoecoico existente entre las líneas que representan la unión luz vascular-íntima y la unión medio-adventicia, ambas de intensidad hiperecoicas, descrito clásicamente como signo de la “doble línea”, y que se muestra representado en la **Figura 3**.

El uso de *softwares* semiautomáticos para la cuantificación del GIM-CC está ampliamente recomendado con el fin de mejorar la selección de los segmentos en los cuales se van a realizar las medidas, así como mejorar la precisión de las mismas. La cuantificación del GIM-CC se obtiene tras calcular el valor medio obtenido de diferentes medidas realizadas de cada una de las carótidas comunes, siguiendo la metodología realizada en la mayoría de los estudios y las recomendaciones y consensos de expertos realizados hasta la fecha. La mayoría de estos *softwares* informan de la media-media, la cual resulta del valor medio obtenido de los valores medios segmentarios en los cuales se ha realizado la medida, así como la media-máxima o lo que es lo mismo, la media obtenida de los valores máximos en los segmentos seleccionados. Ambos parámetros presentan diferencias técnicas notables, puesto que la media-máxima es un parámetro más sensible a los cambios y errores que se pueden producir a la hora de realizar esta determinación, aunque se trata de una medida que resulta menos reproducible que la media-media por su mayor complejidad para su realización.

El uso de otras medidas adicionales, como el uso del grosor íntima-media de la arteria carótida interna debe reservarse a centros con mayor experiencia, existiendo gran heterogeneidad en los diferentes estudios (59). De hecho, existen diferentes estudios en los que se muestra como el GIM máximo de la arteria carótida interna se asocia con mayor precisión la ECV sintomática que con el uso del segmento distal de las carótidas comunes (68). A pesar de ello, existe recomendación de realizar la medición del grosor de la íntima-media en todos los segmentos (arteria carótida común, bulbo carotídeo y arteria carótida interna) de ambos lados (izquierdo y derecho) (69).

El valor medio del GIM-CC, en personas adultas, oscila en un rango comprendido entre los 0,65-0,90 mm, con un incremento promedio de 0-0,04 mm por año (70). En diferentes análisis se ha observado diferencias en las medidas de ambos lados, siendo mayor en el lado izquierdo independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular, con un promedio aproximado de 0,03 mm (71). Normalmente, un valor de GIM-CC mayor de 0,90 mm se considera anormal o indicador de presencia de aterosclerosis subclínica (72), correspondiéndose con valores de GIM-CC mayores del percentil 75. Estos valores se asocian con un índice de riesgo cardiovascular alto, mientras que los valores comprendidos entre los percentiles 75 y 25 se consideran en rango promedio o ECV sin progresión.

### ***3.2.5. Evaluación de placas carotídeas.***

La evaluación de la presencia de placas carotídeas puede aportar a la determinación del GIM-CC una mejoría de la evaluación de la aterosclerosis subclínica. La definición de placa carotídea incluye la presencia de un engrosamiento de la pared focal de al menos un 50% mayor que el de la pared del vaso circundante, una invasión de la luz arterial de 0,5 mm o como un engrosamiento del GIM-CC mayor de 1,2 mm que sobresale hacia la luz arterial, si bien existen algunos estudios que usan un engrosamiento mayor a 1,5 mm (73). Para la caracterización de las placas pueden utilizarse tanto planos transversales como longitudinales para poder diferenciarlas de posibles artefactos. No existe consenso a la hora de realizar mediciones en las placas, pudiendo realizarse bien por diámetro o por delimitación de las áreas, ya que presentan una irregularidad que a veces puede dificultar la evaluación de las mismas. Por tanto, el objetivo principal es describir la presencia o ausencia de placas, la localización de éstas (o segmento afectado) y, de forma opcional, la presencia de sombra acústica (la cual indicará mayor evolución/calcificación).

### **3.3. Ventajas e inconvenientes de la evaluación del GIM-CC.**

Entre las principales ventajas que presenta la realización de esta técnica se encuentran:

- La evaluación del GIM-CC a través de la ecografía carotídea constituye una técnica de estudio no invasiva y accesible.

- Las imágenes que se obtienen a través de la ecografía tienen una alta correlación con el grosor de la pared del vaso medida a través de muestras histológicas (67) así como una alta correlación con el grado de aterosclerosis en otros lechos vasculares (74).
- Los equipos que se utilizan para su determinación presentan un costo asequible y pueden ser aprovechados para el estudio de otras estructuras anatómicas.
- Presenta una relativa facilidad en la realización de la técnica dada su aceptable reproductibilidad (75).
- Se trata de una prueba con carácter dinámico, puesto que permite la posibilidad de evaluar de forma prospectiva los cambios que se producen en el GIM-CC a lo largo del tiempo y evaluar por tanto los diferentes efectos que ejercen las intervenciones terapéuticas (76).
- A diferencia de otras técnicas utilizadas para modificar el riesgo cardiovascular, como la tomografía computarizada para medir el calcio de las arterias coronarias, en la ecografía carotídea no es necesario la administración de contrastes iodados ni existe una exposición a radiación ionizante.
- Posibilidad de encontrar hallazgos incidentales que no han dado lugar a ninguna clínica en los pacientes, como la presencia de una estenosis significativa de la arteria carótida, bien por compromiso de una placa aterosclerótica, disecciones de la pared o bien más raramente de otra naturaleza como un tumor carotídeo, si bien hay que tener en cuenta que esta técnica no reemplaza la realización de otras como es la realización de un Doppler de arterias carótidas.

Por otra parte, en cuanto a las limitaciones de esta técnica nos encontramos que:

- A pesar de las recomendaciones realizadas por expertos no existe un protocolo estandarizado e inequívoco reconocido por las diferentes sociedades.
- Los resultados derivados de los metaanálisis y estudios no permiten inferir en el grado de afectación de otros territorios arteriales, como es el coronario, cuya afectación representa la principal causa de mortalidad por ECV.
- Las edades extremas pueden infravalorar o sobrevalorar la medida del GIM-CC, puesto que la edad representa el principal condicionante del GIM-CC. Adultos

jóvenes, a pesar de presentar algún factor de riesgo, pueden presentar un GIM-CC no patológico, de forma contraria a pacientes ancianos, que pueden presentar un GIM-CC patológico a pesar de tener menor carga aterosclerótica.

### **3.4. Aplicación en la práctica clínica de la evaluación del GIM-CC.**

Actualmente el uso de esta técnica se encuentra confinado al campo de la investigación, mejorando la caracterización de la población a estudio y usándose como variable para estudiar el efecto que producen las intervenciones que se realizan. Diferentes autores recalcan su aplicabilidad a la hora de disminuir el tiempo necesario para ver efectos de intervenciones terapéuticas sobre la ECV dado que el diseño de los estudios, en este campo de la investigación, requiere de largos periodos de observación con un alto gasto de recursos asociados (54,64).

Las referencias para su uso aplicado a la asistencia clínica se basan en la posibilidad de reclasificar el riesgo de ECV en pacientes con riesgo intermedio calculado y que no presenten alguna manifestación de ECV. No se recomienda su uso en pacientes con ECV en los que se pretenda monitorizar la respuesta terapéutica. Otras circunstancias en las que podría considerarse su uso podrían ser (66):

- Antecedentes familiares de primer grado de ECV prematura (hombres < 55 años y mujeres < 65 años).
- Mujeres < 60 años con 2 factores de riesgo.
- Pacientes < 60 años con un solo factor de riesgo grave que no sea candidato a terapia farmacológica.

## **4. Dieta y enfermedad cardiovascular.**

El estilo de vida se está transformando en un factor fundamental en la prevención y tratamiento de las ECV, estimándose que puede llegar a reducir el riesgo de IAM en un 81-94% (77–79) a través de la modulación de los factores de riesgo cardiovasculares, tales como la DM2, la obesidad o la hipertensión arterial entre otras.

La dieta conforma uno de los pilares del estilo de vida. Tradicionalmente, la investigación nutricional se ha centrado en el estudio de nutrientes de forma aislada. Sin embargo, este estudio no proporciona una imagen global que puede ejercer un patrón dietético, puesto que el impacto cardiovascular que un nutriente puede ejercer está íntimamente relacionado con el resto de los nutrientes contenidos en los alimentos que conforman un patrón dietético (80,81). Consecuentemente, las organizaciones médicas internacionales autorizadas proporcionan una serie de pautas dietéticas, centrando sus recomendaciones en patrones alimentarios o recomendaciones sobre ciertos grupos alimentarios con el fin de mejorar la prevención de ECV. Por ejemplo, la *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) (82) emitió una serie de recomendaciones nutricionales, entre las que se incluyen dietas vegetarianas como patrón dietético con el fin de evitar el consumo de grasas saturadas y carbohidratos simples, con una ingesta elevada de carbohidratos complejos (50-55% respecto aporte calórica total de la ingesta), mientras que la *National Lipid Association* (NLA) (83), recomienda también patrones dietéticos tales como la dieta mediterránea, dietas vegetarianas/vegana o la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), caracterizada por un bajo consumo de sal principalmente.

En general, todas las recomendaciones presentan denominadores comunes, enfatizando el aumento del consumo de verduras, frutas, cereales integrales y legumbres, limitando el consumo de carnes rojas, alimentos procesados con alto contenido de azúcar, sal y bajos en fibra, como los que representan los dulces y bebidas azucaradas. Respecto al consumo de carbohidratos complejos, siguiendo las recomendaciones de la AHA y gracias a los datos arrojados por el estudio *ARIC* (84), se ha mostrado que un consumo bajo en carbohidratos (< 40%) incorporando proteínas y grasas de origen animal se asoció con un aumento del 18% de la mortalidad, mientras que ingestas muy elevadas de carbohidratos (> 70%) se asociaron de igual forma con un incremento en la mortalidad de un 23%. Los resultados derivados de dicho estudio mostraron que el menor riesgo de mortalidad se observó con una ingesta ≈50-55% respecto a la ingesta total.

A pesar de las similitudes que presentan las diferentes dietas en referencias a grupos alimentarios, existen diversos matices derivados de la composición de cada dieta que les permite diferenciarse entre ellas. Estos cambios les permiten ser subsidiarias de ejercer efectos diferentes en los pacientes, lo cual las hacen un objeto de estudio de relevancia



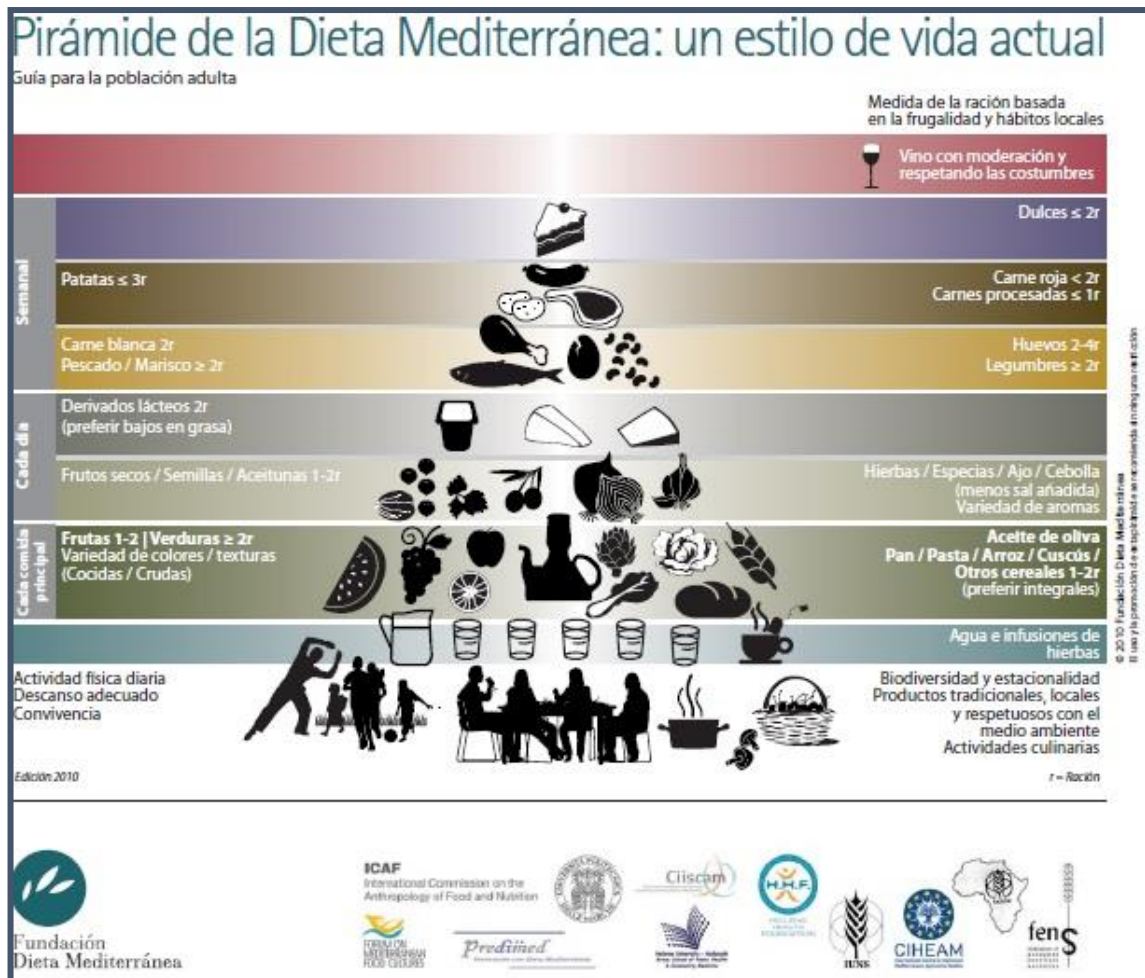
para la ECV. En la actualidad, la dieta mediterránea y la dieta baja en grasas representan los dos patrones dietéticos con efecto potencialmente beneficioso para la prevención y tratamiento de la aterosclerosis (17,85,86), los cuales se van a detallar a continuación.

#### **4.1. Dieta mediterránea.**

El estilo de vida mediterráneo ha caracterizado a lo largo de los siglos tanto los hábitos como la cultura de los pueblos que conforman la cuenca mediterránea, lo que le ha llevado en la actualidad a estar considerado como patrimonio cultural de la humanidad por la UNESCO en 2010 (87). Dentro de este estilo de vida, el patrón alimentario mediterráneo tradicional se compone de una amplia variedad de nutrientes con un perfil cardiosaludable demostrado.

A pesar del largo recorrido temporal-espacial el desarrollo del concepto actual de dieta mediterránea no se inicia hasta mediados del siglo pasado en la zona de la costa griega y del sur de Italia (88).

La principal característica de esta dieta reside en la composición de la grasa. Presenta un consumo total relativamente alto de grasas que constituye  $\approx 35-45\%$  del aporte calórico total, pero con un contenido bajo en ácidos grasos saturados (AGS), en torno al 7%, y colesterol, por su bajo consumo de carnes rojas, carnes procesadas y lácteos, así como un contenido alto en AGMs, los cuales representan la mitad o más del contenido graso total, procedentes del aceite de oliva virgen y aceite de oliva virgen extra (AOV y AOVE, respectivamente). Éstos presentan, además, una alta concentración en ciertos compuestos minoritarios, los cuales presentan un perfil saludable cada vez mejor definidos. Por otra parte, la dieta mediterránea también se caracteriza por su bajo contenido en proteínas de origen animal y presenta un alto consumo de carbohidratos complejos (aproximadamente 50% del aporte calórico total), fibra alimentaria y antioxidantes (como vitaminas C y E,  $\beta$ -caroteno y flavonoides) por la abundancia de alimentos de origen vegetal, así como un alto consumo de cereales integrales, verduras, frutas, legumbres, frutos secos y un consumo moderado de vino (**Figura 4**). Por todo ello se trata de una dieta recomendada, a lo largo de décadas, por nutricionistas y que ha sido relacionada con una mayor longevidad, menor incidencia de ECV y menor desarrollo de deterioro cognitivo (88,89).



**Figura 4.** Pirámide de la dieta mediterránea, realizada por la Fundación Dieta Mediterránea, 2010. Imagen obtenida de la Fundación Dieta Mediterránea.

Las primeras evidencias de la relación dieta-ECV se pusieron de manifiesto en el *Seven Country Study* (90), en el cual se observó un aumento de la mortalidad cardiovascular en relación con el consumo de una dieta rica en grasas saturadas, en comparación con el consumo de AGMs. A partir de estos resultados nace posteriormente el concepto de dieta mediterránea definido en los años 60 por Willet *et al.* (91). Desde entonces se han publicado un gran número de estudios observacionales (92–94), revisiones y metaanálisis, que asocian el consumo de una dieta mediterránea con una disminución en el riesgo cardiovascular (86,95–97), así como una mejoría en el control o la aparición de algunos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (98–100).

Los primeros datos derivados de ensayos clínicos de intervención dietética realizados con el consumo de dieta mediterránea que mostraron una disminución en el

resultado compuesto de mortalidad y desarrollo de eventos cardiovasculares provienen del estudio *Lyon* (101). En dicho estudio se aleatorizó a 605 pacientes en prevención secundaria tras un IAM a seguir una dieta mediterránea rica en ácido linoleico frente a una dieta control pobre en grasas, similar a la recomendada por la AHA, con un seguimiento medio de 46 meses. Los resultados mostraron una reducción en la recurrencia de eventos cardiovasculares, con una recurrencia del 8% en el grupo de intervención en comparación con el grupo control, con una mortalidad del 20%. Sin embargo, la dieta mediterránea en este estudio estuvo caracterizada por el uso de aceite de canola como fuente de grasa principal, alimento que no es común en los países con tradición de dieta mediterránea. El aceite de canola presenta una mayor presencia de ácido linolénico, un ácido graso poliinsaturado (AGP), lo que llevó a sugerir en un primer momento que los cambios observados en el estudio no se encontraban determinados por el aumento de AGMs que suele caracterizar a la dieta mediterránea por su contenido en AOVE.

Recientemente, los datos publicados por el estudio PREDIMED (*PRE*venición con *DI*eta *MED*iterránea) en el año 2018 han demostrado de forma consistente que el consumo de una dieta mediterránea, suplementada con AOVE o frutos secos, reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (19). Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, diseñado para valorar los efectos del consumo a largo plazo de una dieta mediterránea en comparación con una dieta control en la que se recomendaba un consumo bajo en grasas. En el estudio se reclutaron 7.447 pacientes de alto riesgo cardiovascular que no habían presentado, hasta su inclusión, ningún evento cardiovascular los cuales fueron aleatorizados en tres brazos de tratamiento: una dieta mediterránea suplementada con AOVE, una dieta mediterránea suplementada con nueces y una dieta control. El análisis por intención de tratar mostró una disminución del riesgo de sufrir un evento del 31% en aquellos pacientes que siguieron la dieta suplementada con AOVE y del 28% en aquellos que siguieron la dieta suplementada con nueces en comparación con la dieta control. Así mismo, diferentes subanálisis de este estudio han mostrado una mejoría no sólo sobre los factores de riesgo clásicos (102) como la DM2 o los parámetros lipídicos, sino también sobre los factores de riesgo emergentes como la disfunción endotelial (103), la inflamación, la oxidación y en la aterosclerosis carotídea (104).

La composición de la dieta mediterránea incluye una serie de nutrientes que han sido ampliamente estudiados en ECV, como es el caso de la ingesta de frutos secos, los cereales o las legumbres. Estos nutrientes han mostrado a lo largo de diferentes metaanálisis (105–108) efectos beneficiosos sobre la ECV, a través de la modulación del proceso aterosclerótico como mejorando el control de determinados factores de riesgo, como el caso de la DM2. Los resultados derivados de estos estudios, en conjunción con las evidencias expuestas a través de los ensayos clínicos mencionados anteriormente, hacen pensar que la sinergia que presentan los diferentes nutrientes cardioprotectores y los alimentos que componen la dieta mediterránea pueden explicar el perfil beneficioso cardiovascular (109).

#### ***4.1.1. Aceite de Oliva Virgen Extra.***

Como se ha mencionado anteriormente, el AOVE constituye el pilar básico sobre el que se sustenta la dieta mediterránea. A pesar de que tradicionalmente se le han atribuido diversos beneficios sobre la salud, las bases científicas de estos beneficios han empezado a dilucidarse desde mediados del siglo XX (110) a través de diversos estudios que señalan el efecto positivo que ejerce el consumo de AOVE sobre las enfermedades crónicas y degenerativas (111).

A diferencia de otras dietas occidentales, donde la grasa es de origen animal, el AOVE tiene origen vegetal exclusivo. Diversas investigaciones indican que tanto el AOV como el AOVE proporciona aproximadamente hasta el 85% del contenido total de grasa de la dieta mediterránea. Así mismo, conforma la base de la preparación de los distintos alimentos en esta dieta, proporcionando de forma característica el olor, color y sabor a estas comidas, resultando un estímulo más apetecible para el consumo de alimentos saludables, como la verdura, los cereales integrales o las legumbres, con un alto porcentaje de carbohidratos con índice glucémico bajo (109,112,113).

El AOVE está compuesto mayormente por dos fracciones: saponificable y no saponificable. La parte saponificable representa del 98-99% del aceite, formada por triglicéridos esterificados con ácido oleico (del 55-83% del total de los ácidos grasos) así como cantidades menores de otros ácidos grasos, como el ácido linoleico (3,5-21% del total). Respecto la parte no saponificable (1-2% del aceite), a diferencia de otros aceites de origen vegetal así como del aceite de oliva obtenido a través de procesos de refinado, el AOVE presenta la característica de ser un jugo directo de la oliva obtenido a

través del prensado directo sobre la aceituna, resultando en un producto natural que contiene cientos de componentes no grasos con un gran potencial biológico, incluyendo la vitamina E (tocoferol), hidrocarburos tales como carotenos, escualeno y clorofila, fitoesteroles, así como una serie de compuestos fenólicos (112,114,115) (**Tabla 2**). Estos compuestos pertenecen a 3 grupos: fenoles simples (tirosol e hidroxitirosol), los secoiridoides (oleuropeína y sus formas conjugadas) y los lignanos (pinoresinol y 1-acetoxipinoresinol) (116), y se caracterizan por presentar *in vitro* una alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria (117–119), que resultan factores clave en el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

En lo que respecta a los beneficios clínicos que aporta el consumo de AOVE los datos aportados de diversos estudios apoyan una disminución en los niveles c-LDL (121,122), así como una mayor resistencia a la oxidación de las c-LDL gracias al efecto que ejercen los polifenoles sobre la actividad de las enzimas antioxidantes (123). Benkhalti *et al.* (124) indicaron que los polifenoles procedentes del AOVE son capaces de limitar la actividad de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) y, por tanto, descender los niveles de colesterol mientras que Covas *et al.* (125) mostraron que el consumo a lo largo de tres semanas era capaz de aumentar los niveles de c-HDL. De igual forma se ha demostrado que el AOVE puede disminuir las respuestas posprandial de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en comparación con el consumo de aceite de girasol, sugiriendo que estos efectos no se deben en exclusiva al alto porcentaje de ácido oleico, sino que se debe a otros factores como puede ser el contenido de ácido linoleico (126).

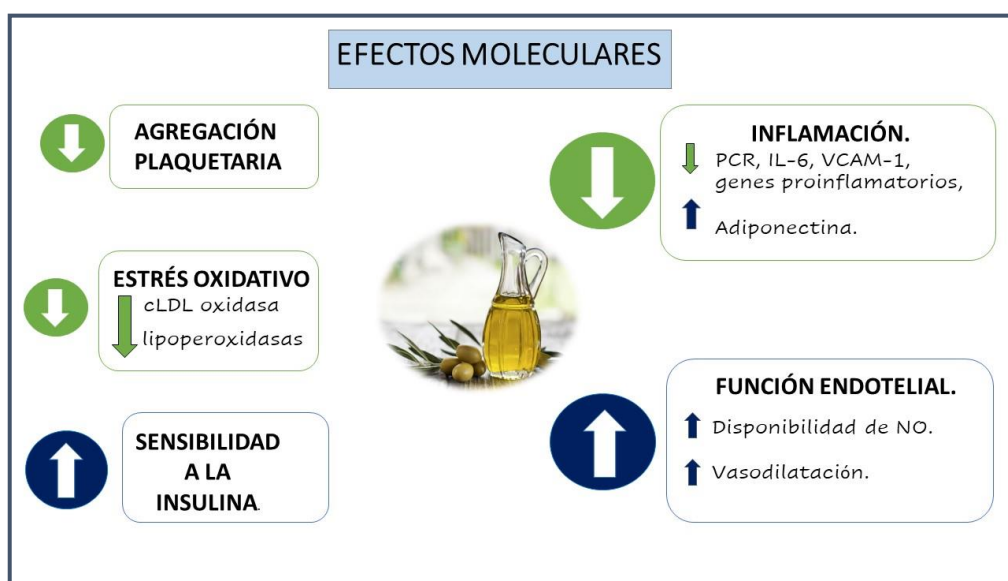
Los beneficios del AOVE sobre el riesgo cardiovascular no se limitan al control del perfil lipídico en exclusiva, sino que también se ha demostrado que su consumo reduce las cifras de presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica (127), así como una mejoría sobre el control glucémico en pacientes diabéticos, como aquellos con riesgo de inicio de DM2 (128,129), reduciendo las necesidades de insulina (130), mejorando la sensibilidad a la insulina (131). En la misma línea se sitúan las evidencias acerca de la modulación en las fases iniciales de la aterosclerosis como la que representa la disfunción endotelial, mejorando la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y reduciendo marcadores de oxidación como son las lipoperoxidasas (117), contribuyendo también al mantenimiento de la homeostasis (113,115). En otro estudio (102) en el cual se reclutaron a 700 pacientes con alto riesgo cardiovascular, aquellos pacientes que

siguieron una dieta mediterránea rica en AOVE o suplementada con nueces mostraron un descenso en los mecanismos mediadores de la respuesta inflamatoria a nivel endotelial como son los niveles de PCR, IL-6, VCAM-1 y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), en contraposición a una dieta baja en grasas (**Figura 5**).

**Tabla 2.** Composición del AOVE.

Fracción saponificable (99%)		Fracción no saponificable (1%)	
Compuestos mayoritarios (ácidos grasos)	Concentración (%)	Compuestos minoritarios	Concentración (mg/Kg)
Oleico	55-83	Hidrocarburos	1500-8000
Palmítico	7-20	Escualeno	1250-8000
Linoleico	3-21	Carotenos	0,5-5
Estearico	0-5	Clorofilas a y b	0,2-5
$\alpha$ -Linolénico	0-1	Compuestos terpénicos	1000-3000
		Esteroles	800-2600
		Compuestos fenólicos	20-900
		Tocoferoles	50-300

Modificado de Piravi-Vanak *et al.* y Lou-Bonafonte *et al.* (114,120).



**Figura 5.** Efectos moleculares derivados del consumo de AOVE. Elaboración propia.

*cLDL*: colesterol unido lipoproteína de baja densidad; *PCR*: proteína C reactiva; *IL-6*: interleucina 6; *VCAM-1*: molécula 1 de adhesión celular vascular; *NO*: óxido nítrico

## 4.2. Dieta baja en grasas.

A raíz de los resultados presentados por Keys *et al.* (132) se estableció el efecto que ejercen los AGS elevando el colesterol plasmático total y el c-LDL, considerándose desde entonces sus efectos aterogénicos. Los beneficios clínicos que ejercen los ácidos grasos en la modificación del colesterol plasmático en aquellos pacientes con antecedentes de un IAM quedaron patentes en *The Oslo diet-heart study* (133). En este estudio se aleatorizaron 412 hombres a consumir dos tipos de dieta; una dieta rica en grasas (39%) frente a una dieta rica en grasa poliinsaturada (8,5% AGS, 10,1% AGMs y 20,7% AGPs). A los 5 años de intervención se produjo una reducción de infartos fatales y no fatales, registrándose a los 11 años 32 muertes por infartos en el grupo dieta frente al grupo control con 52 decesos, pero sin llegar a modificarse la mortalidad total. Estudios posteriores han puesto de manifiesto que el alto consumo de AGP puede disminuir la concentración de c-HDL (134), lo cual, añadido a la ausencia de patrones dietéticos habituales que presenten un alto consumo de este tipo de grasa, ha propiciado que las organizaciones médicas recomienden un límite en el consumo de las mismas. Por ello, tanto la AHA como la NCEP-USA han elaborado una serie de recomendaciones dietéticas generales enfatizando la reducción en el consumo de grasas, especialmente de AGS, sustituyéndose en este caso por hidratos de carbono complejos. De esta forma se busca una reducción en la concentración de c-LDL y favorece la pérdida de peso. Las últimas recomendaciones de la AHA sugieren un consumo de AGS inferior al 7% de la ingesta calórica total (preferiblemente un 6% en pacientes con alto riesgo cardiovascular) (14). Estas recomendaciones se encuentran avaladas con los resultados de diferentes estudios de intervención que han demostrado una reducción en la aparición de eventos coronarios.

Entre los resultados de estudios con pacientes en prevención primaria cabe destacar *the Oslo study* (135), en el cual se realizó una intervención dietética y la recomendación del abandono del hábito tabáquico a 1.232 hombres de 40-49 años con alto riesgo cardiovascular durante 5 años, con una reducción del consumo de grasa total de un 44% del aporte calórico total hasta un 28% (en el caso de AGSs una reducción del 18% al 8%). Al final del periodo de observación la incidencia de IAM y muerte súbita resultaron un 47% menor en el grupo de intervención respecto el grupo de control. En el análisis de Cox realizado en dicho estudio se mostró que la reducción de la incidencia se

correlacionaba en mayor medida con la reducción del colesterol total y, en menor medida, con la reducción del tabaquismo.

Respecto al uso de una dieta baja en grasas en prevención secundaria existe una mayor evidencia derivada de diversos estudios que recomiendan su consumo en este tipo de pacientes. Entre dichos estudios hay que destacar:

- *St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS)* (136,137). Se trata de un estudio en el cual se investigó la relación entre los nutrientes y la progresión de la aterosclerosis en 90 hombres con cardiopatía isquémica a través de angiografía cuantitativa. Se usaron dos tipos de dieta, una pobre en grasas (27% del total de la ingesta calórica) frente a una dieta habitual, con el mismo contenido calórico, pero con una mayor proporción de AGS y AGM, demostrándose que la grasa saturada era el principal determinante en la progresión de la aterosclerosis, con un aumento del 6% de las lesiones en el grupo control frente al grupo de la dieta (descenso del 1%).
- *The DART study* (138), estudio prospectivo en 2.033 hombres con antecedente de cardiopatía isquémica, en el cual se compararon 3 tipos de dieta; una dieta con una reducción del aporte graso total (33,2%), otra en la que se potenció el consumo de pescado (aumentando a 2,3 gr/día de ácido eicosapentaenoico) y una tercera dieta en la que se añadieron cereales (aumentando el consumo de fibra al doble respecto las otras dietas). En dicho estudio se observó una reducción del 29% de la mortalidad coronaria y por cualquier causa en el grupo de dieta pobre en grasa en la que se aumentó el consumo de pescado a los 2 años de seguimiento.
- *Life Style Heart Study* (139). Estudio de intervención multifactorial que investigó el efecto que ejerce una dieta baja en grasas junto a ejercicio físico y técnicas de relajación sobre la evolución en las lesiones coronarias mediante angiografía coronaria. Se aleatorizaron a 48 pacientes: 28 pacientes a seguir una dieta vegetariana baja en grasas, dejar de fumar, entrenamiento para el estrés y ejercicio físico y a 20 pacientes a grupo de control. Tras 1 año de seguimiento se observó que en el 82% de los pacientes en el grupo de intervención mostraron tendencia de regresión en las lesiones en las arterias coronarias analizadas, con



una mejoría del porcentaje de estenosis frente al grupo control. Estos efectos fueron más marcados en el grupo con mayor adherencia a la dieta.

### III.HIPÓTESIS

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de mortalidad en los países desarrollados siendo la enfermedad coronaria la principal causa de todas sus manifestaciones.

Aunque el manejo de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o el tabaquismo, juega un papel crucial en la prevención de eventos primarios y recurrencias de ECV, no se logra, en la práctica clínica, reducir por completo el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes que presentan enfermedad coronaria ya establecida. Por tanto, la búsqueda de biomarcadores de enfermedad que permitan mejorar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes, así como el desarrollo de nuevas terapias, constituyen los principales objetivos de investigación cardiovascular. En este sentido, el estilo de vida y los hábitos dietéticos han demostrado ser un potente modulador en el riesgo cardiovascular. Actualmente, no hay consenso sobre el mejor patrón dietético en prevención secundaria de ECV. La dieta mediterránea es un patrón dietético reconocido por sus beneficios para la salud. Sin embargo, la eficacia de la dieta mediterránea para en la reducción del riesgo cardiovascular se ha demostrado, hasta la fecha, en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular.

La evaluación del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes (GIM-CC), a través de técnicas de ultrasonido en modo B, constituye un método clínico no invasivo y bien validado, considerado un marcador subrogado de aterosclerosis subclínica, y un buen predictor de eventos cardiovasculares.

En este proyecto de tesis doctoral, nuestra **hipótesis** es que el consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta cardiosaludable baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, produciría una mejoría en el grado de aterosclerosis carotídea, evaluada mediante la evaluación del GIM-CC en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Este efecto podría explicarse por el potencial beneficio de los componentes de la dieta mediterránea en la patogénesis de la aterosclerosis. La hipótesis nula es que nuestro estudio no logre demostrar diferencias en el GIM-CC entre ambas dietas cardiosaludables.

## IV. OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal.

Determinar si el consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, reduciría el grado de aterosclerosis carotídea, mediante la evaluación del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes, en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

### 2. Objetivos secundarios.

**Objetivo 1.** Analizar el efecto del consumo a largo plazo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, en marcadores relacionados con la progresión de la aterosclerosis, como el número y la altura de placas carotídeas en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

**Objetivo 2.** Evaluar la contribución de diferentes factores, tanto relativos a la dieta (composición en macronutrientes e ingesta energética) como inherentes al propio paciente (parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos) en los cambios en el grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes tras la ingesta de ambas intervenciones dietéticas.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño del estudio

El trabajo se ha realizado dentro del marco del estudio CORDIOPREV (NCT00924937). El estudio CORDIOPREV es un ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego que incluye 1.002 pacientes con enfermedad coronaria, y, por tanto, en prevención secundaria. El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de una dieta mediterránea rica en grasa monoinsaturada procedente del AOVE, en comparación con una dieta baja en grasa y rica en carbohidratos complejos, para reducir la recurrencia de eventos cardiovasculares y disminuir la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Los pacientes fueron reclutados desde noviembre de 2009 hasta febrero de 2012, principalmente en el Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España, pero también de otros hospitales de la provincia de Córdoba y Jaén. Los detalles del estudio se encuentran recogidos en la web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), habiendo sido también publicados previamente (142).

El protocolo del ensayo y todas sus enmiendas han sido aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba siguiendo las indicaciones de la Declaración de Helsinki y el código de buenas prácticas clínicas. Para asegurar que la principal fuente de grasa en la dieta mediterránea fuese el AOVE, a todos los pacientes incluidos en esta dieta se les proporcionó este alimento donado por Hojiblanca® y la Fundación Patrimonio Comunal Olivarero®. Por otro lado, a los pacientes incluidos en el grupo de la dieta baja en grasa y rica en carbohidratos complejos se les proporcionaron lotes de alimentos ricos en carbohidratos complejos, aconsejándose reducir al mínimo el consumo de aceite. Ninguno de los sponsors mencionados tiene ninguna intervención en el diseño, análisis y obtención de resultados del estudio.

### 2. Población de estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados si tenían edades entre los 20 y los 75 años, un evento coronario de más de 6 meses de evolución con respecto a la

fecha de su inclusión en el estudio, y disposición para seguir el ensayo durante la duración de éste. Los criterios de inclusión y exclusión se describen en la **tabla 3**.

El diagrama de flujo de pacientes del el estudio CORDIOPREV (140,141) se muestra en la **Figura 6**. Las variables usadas para la aleatorización fueron: 1) género (hombre / mujer); 2) edad ( $\leq 60$  años / mayor 61 años) y 3) historia de IAM previo (si / no). Con las combinaciones posibles de esas 3 categorías se crearon 8 grupos con los que se aleatorizó a los pacientes en los 2 grupos de intervención. Este proceso se llevó a cabo por la Escuela Andaluza de Salud Pública, expertos en el proceso de aleatorización de pacientes en estudios de intervención. La dieta asignada al paciente fue comunicada por teléfono utilizando un sistema de codificación por el que el grupo de la Escuela Andaluza de Salud Pública encargado de la aleatorización asignaba al paciente a uno u otro grupo para mantener el ciego simple.

### **3. Dieta: evaluación dietética y visitas de seguimiento.**

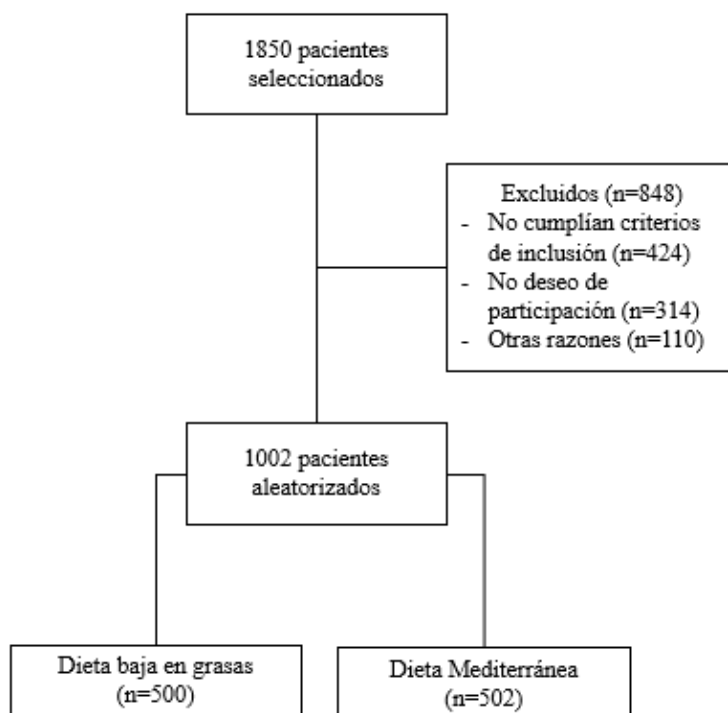
La intervención dietética del estudio CORDIOPREV fue llevada a cabo por dietistas que se encargaron de proporcionar las directrices a seguir en cada grupo de intervención, de la elaboración del material escrito para proporcionarlo en las sesiones grupales periódicas a los participantes en el estudio y de la revisión de los cuestionarios de adherencia a la dieta. De este modo, durante el primer año de estudio se diseñaron varias sesiones de grupo con el fin de realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, así como proporcionar soluciones a problemas encontrados durante el seguimiento con el fin de lograr adaptar los hábitos dietéticos de cada individuo al patrón dietético por encima de nutrientes concretos.

**Tabla 3.** Criterios de inclusión y exclusión del estudio CORDIOPREV.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>
<p><b>1. Firma de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.</b></p> <p><b>2. Criterios diagnósticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Síndrome coronario agudo:</b><ul style="list-style-type: none"><li><b>a. Infarto agudo de miocardio.</b> Existencia de al menos dos de los tres signos siguientes: dolor torácico tipo angina (o equivalentes anginosos), cambios típicos del ECG (aparición de nuevas ondas Q y/o cambios en el segmento ST y/u ondas T) y, un aumento de las enzimas cardíacas: creatina quinasa (CK) y/o creatina quinasa MB (CPK-MB) &gt; 2 veces los límites normales de laboratorio).</li><li><b>b. Angina inestable.</b> Ingreso hospitalario por dolores torácicos tipo angina de al menos 15 minutos, tanto en reposo como después del ejercicio, que han aumentado en frecuencia y duración en los últimos días o semanas. El último episodio debe haber ocurrido al menos 48 horas antes del ingreso y debe ir acompañado de al menos uno de los siguientes cambios electrocardiográficos o analíticos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Depresión del segmento ST de al menos 0,5 mm en 2 derivaciones contiguas.</li><li>- Elevación del segmento ST de al menos 1 mm en 2 derivaciones contiguas.</li><li>- Inversión de la onda T de al menos 2 mm en 2 derivaciones contiguas.</li><li>- Resultado positivo de troponina.</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Enfermedad coronaria crónica de alto riesgo.</b> Pacientes que hayan sido hospitalizados por un evento coronario y/o angina estable, al menos una vez en los últimos 2 años y que hayan sido sometidos a coronariografía diagnóstica con evidencia de enfermedad coronaria grave, que está definida como la existencia de un vaso epicárdico mayor de 2,5 mm de diámetro con una estenosis superior al 50%.</li></ul>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
<p><b>1. Edad &lt; 20 o &gt; 75 años (o esperanza de vida inferior a 5 años).</b></p> <p><b>2. Pacientes con una revascularización programada hace menos &lt; 6 meses.</b></p> <p><b>3. Insuficiencia cardíaca grado II-IV. Disfunción ventricular izquierda con una FE &lt; 35 %.</b></p> <p><b>4. Incapacidad o impedimento para seguir el protocolo.</b></p> <p><b>5. Pacientes con diabetes tipo 2 no controlada, o aquellos con insuficiencia renal con creatinina plasmática por encima de 2 mg/dl.</b></p> <p><b>6. Otras patologías crónicas: enfermedades psiquiátricas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasia activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades digestivas.</b></p> <p><b>7. Participantes en otros estudios.</b></p>

Modificado de *Delgado-Lista J. Am Heart J. 2016;177: 42–50 (143).*

*CORDIOPREV: Coronary Diet Intervention with Olive Oil and Cardiovascular Prevention Study; ECG: electrocardiograma, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.*



**Figura 6.** Diagrama de flujo de pacientes del estudio CORDIOPREV. Modificado y adaptado de Alcalá-Díaz JF *et al.* (144).

### 3.1. Modelos dietéticos.

Los patrones dietéticos del estudio CORDIOPREV incluyen alimentos de todos los grandes grupos alimenticios sin presentar restricciones específicas sobre el consumo calórico. La principal diferencia entre los 2 grupos de intervención dietética se encuentra en la ingesta de grasa total, así como en su composición cualitativa. De este modo, en la dieta mediterránea el contenido graso viene representado por alimentos ricos en AGM, como el aceite de oliva, mientras que en la dieta baja en grasas el aporte de grasa está limitado (**Tablas 4 y 5**), principalmente determinado por la restricción en AGS.

**Tabla 4.** Composición energética de los dos modelos de dieta.

<b>Nutrientes</b>	<b>Dieta baja en grasas</b>	<b>Dieta mediterránea</b>
<b>Energía</b>	Sin restricción	Sin restricción
<b>Hidratos de carbono</b>	> 55 % calorías totales	< 50 % calorías totales
<b>Proteínas</b>	15 % calorías totales	15 % calorías totales
<b>Grasa total</b>	< 30 % calorías totales	> 35 % calorías totales
<b>Ácidos grasos saturados</b>	< 10 % calorías totales	< 10 % calorías totales
<b>Ácidos grasos monoinsaturados</b>	12-14 % calorías totales	22 % calorías totales
<b>Ácidos grasos poliinsaturados</b>	6-8 % calorías totales	6 % calorías totales
<b>Colesterol</b>	< 300 mg	> 300 mg

### **3.2. Dieta mediterránea.**

La composición cualitativa de esta dieta se basa en un aporte calórico total de grasas superior al 35% (22% AGM, 6% AGP, < 10% AGS), < 50% de hidratos de carbono y un 15% de proteínas. Las recomendaciones de este grupo de intervención están basadas fundamentalmente en el cuestionario de 14 ítems de adherencia a la dieta mediterránea. Las recomendaciones suministradas a los participantes de este grupo se encuentran detalladas en el proyecto completo del estudio, disponible en la web [www.cordioprev.es](http://www.cordioprev.es), son:

- Consumo abundante de aceite de oliva virgen extra ( $\geq 4$  cucharadas diarias; 20 g) para los fritos (pescado, berenjenas, patatas, huevos, etc.), para rehogar las verduras frescas una vez cocidas, para añadirlo a las verduras frescas y a las ensaladas. También se utilizará el aceite de oliva en la preparación de platos típicos de la cocina mediterránea (salmorejo, gazpacho, etc.), dulces (buñuelos, magdalenas, pestiños, etc.) y en la preparación de todos los platos y guisos (cocido, alubias, lentejas, paella, etc.).
- Consumo de 2 o más raciones diarias de vegetales (1 ración = 200 g) y al menos una de las raciones debe ser cruda. Lechuga, maíz, guisante, judías verdes, brócoli, zanahorias, col, apio, tomate, espinacas, calabaza, berenjenas, guisantes, setas, etc.
- Incluir al menos 3 piezas de fruta (tamaño medio = 125 g, Cada ración corresponde a 1 pieza mediana de fruta, ½ taza de fruta cortada o ¾ de taza de



zumo de fruta) al día (naranja, manzana, pera, plátano, uva, ciruela, melocotón, fresas, melón sandía y cualquier fruta del tiempo). Como norma general se deberá consumir el equivalente a una pieza de fruta como mínimo en cada una de las dos comidas principales como postre.

- Comer legumbres en al menos 3 comidas a la semana (150 g por ración cocinada).
- Consumir más de 3 raciones (1 ración = 100-150 g) por semana de pescado variado incluyendo pescado graso.
- Consumo de nueces semanalmente en pequeñas cantidades, aproximadamente (30 g).
- Ingesta de pan integral y cereales en las comidas.
- Uso de productos lácteos bajos en grasa, con una preferencia por los productos lácteos fermentados.
- Reducir el consumo de carne y tomar preferiblemente carnes blancas (sin piel). Tanto el pescado como la carne de ave se pueden consumir o bien fritos con aceite de oliva o bien a la plancha, aunque el pescado se consumirá preferentemente frito con aceite de oliva. Evitar carnes rojas o procesadas: debe eliminarse toda la grasa visible antes de consumirse y antes de la cocción. Consumir solo de forma ocasional o esporádicamente, es decir varias veces al mes, no más de una vez por semana y por término medio dos veces (150 g cada ración) al mes. Consumo de huevos varias veces a la semana (2 a 4 unidades).
- Incluir platos que usen "sofrito" (tomate, cebolla, ajo, especias y todo ello cocinado a fuego lento con aceite de oliva).

La dieta mediterránea incluye una cantidad moderada de vino durante las comidas solo si el paciente es consumidor habitual de vino. Esta cantidad no debe superar una 1 copa de vino al día (8 g de alcohol) para las mujeres y no más de 2 copas diarias (16 g de alcohol) para los hombres.

**Tabla 5.** Consumo general de los distintos alimentos en ambas dietas.

<b>Alimentos</b>	<b>Dieta baja en grasas</b>	<b>Dieta mediterránea</b>
<b>Aceite de oliva</b>	No	≅ 50 cc/día
<b>Aceite de girasol</b>	< 30cc/día	No
<b>Margarina</b>	12 g/día	No
<b>Mermelada</b>	50 g/día	No
<b>Galletas</b>	50 g/día	No
<b>Cereales y derivados (1)</b>	6-11 raciones/día	6-11 raciones/día. Pan en todas las comidas. Legumbres (5-4 veces/semana)
<b>Verduras (2)</b>	3-5 raciones/día	3-5 raciones/día, frescas
<b>Frutas (3)</b>	2-4 raciones/día	3-4 raciones/día, frescas
<b>Lácteos desnatados (4)</b>	2-3 raciones/día	2-3 raciones/día
<b>Carnes rojas (5)</b>	< 180 g/día	150 g/2 veces mes
<b>Carne de pollo (5)</b>	< 180 g/día	150 g/2 veces semana
<b>Pescado (5)</b>	< 180 g/día	150 g/2 veces mes
<b>Frutos secos</b>	Esporádicamente, de cualquier tipo	Castañas y nueces en temporada
<b>Huevos</b>	2-4 yemas/semana	2-4 yemas/semana
<b>Postres</b>	Fruta, gelatinas, sorbetes, mermeladas, helados con leche desnatada etc.	Frutas frescas del tiempo
<b>Otros postres</b>	4-5 veces/semana. Yogur, sorbetes, gelatinas, helados desnatados	Muy ocasional. En las celebraciones
<b>Alcohol</b>	No	2 copas de vino/día en hombre 1 copa de vino/día en mujer
<b>Costumbres culinarias</b>	Vapor, plancha, horneado, hervidos	Fritos, condimentos (ajo, cebolla, tomate) con aceite de oliva

cc: centímetros cúbicos; g: gramos

(1) Una ración equivale a 15-20 g de pan, 30 g de cereales en seco o media taza de legumbres, arroz, fideos o patatas.

- (2) Una ración equivale a una taza de verdura cruda o media taza de otras verduras (maíz, guisantes, etc)
- (3) Una ración equivale a una pieza mediana de fruta, media taza de fruta cortada o tres cuartos de zumo de fruta.
- (4) Una ración corresponde a una taza de leche desnatada o 30 g. de queso bajo en grasa o queso fresco.
- (5) A elegir por parte de los paciente uno de ellos para consumir en el día.

Se recomendó eliminar el consumo de otras grasas diferentes a las mencionadas procedentes de: mantequilla, margarina, aceites de semillas, y por otro lado alimentos ricos en azúcares o grasas no saludables (bollería industrial, alimentos precocinados, postres industriales, etc.).

Para evaluar el grado de adhesión a esta dieta, se realizó el *Mediterranean Diet Adherence Screener* o cuestionario MEDAS, cuestionario validado de 14 ítems que valora la adherencia a la dieta mediterránea (19) (**Tabla 6**). Consta de 2 preguntas sobre hábitos alimenticios, 8 preguntas sobre la frecuencia de consumo de alimentos propios de la dieta mediterránea y 4 acerca del consumo de alimentos no recomendados. Cada pregunta se puntúa 0 o 1. Una puntuación  $\geq 9$  puntos corresponden a una alta adherencia a la dieta mediterránea.

### **3.3. Dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos.**

En este grupo de intervención, el aporte calórico graso no supera el 30% del total de la ingesta (12% AGM, 8% AGP, < 10% AGS), siendo el 57% aporte de hidratos de carbono y 15% de proteínas, siguiendo las recomendaciones del NCEP (142). Las diferencias con el grupo de dieta mediterránea se basan también en el cuestionario 9 ítems de adherencia a la dieta baja en grasa y son:

- Reducir la cantidad de aceite usado para cocinar y ensaladas ( $\leq 2$  cucharadas al día, 10 g). Utilizar aceites de semillas (girasol, maíz, soja, etc.).
- Eliminar la grasa visible (o la piel) del pollo, pato, cerdo, cordero etc. antes o después de cocinar (sopas y platos cocinados).
- No comer más de 1 porción de carne roja (1 ración = 150 g) por semana.

**Tabla 6.** Cuestionario 14 ítems de adherencia a la dieta mediterránea (MEDAS).

<b>Preguntas</b>	<b>Puntuación</b>
<b>¿Utiliza el aceite de oliva principalmente como aceite culinario?</b>	Si =1 punto
<b>¿Cuánto aceite de oliva consume a diario (incluido para freír, ensaladas, desayunos, etc.)?</b>	≥ 4 cucharas = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones vegetales consume a diario? (1 ración=200g)</b>	≥ 2 = 1 punto
<b>¿Cuántas piezas de fruta, incluido zumos de frutas naturales consume a diario?</b>	≥ 3 = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones de carne roja, hamburguesa o salchichas consume por semana? (1 ración=100-150g).</b>	Menos de 1 = 1 Punto
<b>¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume por día? (ración=12g)</b>	Menos de 1 = 1 punto
<b>¿Cuántas bebidas azucaradas consume al día?</b>	Menos de 1= 1 punto
<b>¿Cuántos vasos de vino consume a la semana?</b>	≥ 7 vasos = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones de legumbre consume por semana? (1 ración=150g)</b>	≥ 3 = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones por semana consume pescado o marisco consume? (1 ración = 100-150 g de pescado, o 4-5 unidades de marisco)</b>	≥ 3 = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones de bollería industrial, como tarta, galletas o natillas consume por semana? (ración de tarta = 80g; 6 galletas = 40g)</b>	< 2 = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones de frutos secos (incluidos cacahuetes) consume por semana? (1 ración = 30 g)</b>	≥ 3 = 1 punto
<b>¿Consume preferentemente pollo, pavo o carne de conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesa o salchicha?</b>	Sí = 1 punto
<b>¿Cuántas raciones por semana de vegetales, pasta, arroz u otros platos preparados con sofrito (aceite de oliva, tomate, cebolla, puerro y ajo) consume?</b>	≥ 2 = 1 punto

- Consumir productos lácteos bajos en grasa y en especial fermentados Se debe consumir 2-3 porciones por día.
- Consumo de pescado magro en lugar de pescado graso o en conserva (< 1 porción por semana, 50 g).
- Limitar el consumo de frutos secos (< 1 porción por semana, 10 g).
- Suprimir el consumo de bollería industrial.
- Emplear técnicas de cocinado sin aceite.

En lo que respecta a las técnicas de preparación de los alimentos debe tenderse a los métodos de menor cocción de las grasas (hervido, horneado, parrilla, hervido al vapor, escaldado sin añadir grasas, eliminación de la grasa de la carne, vertido de las grasas tras la cocción y eliminación de la piel de las aves). En caso de uso de aceite que sea rico en ácidos grasos no saturados (girasol, maíz, soja, etc.) con moderación. La sal ha de limitarse en la preparación de sopas, caldos y otros platos sustituyéndola por otras especies.

Las recomendaciones sobre el consumo de vegetales, huevos y carnes blancas son las mismas que las que se utilizan en el grupo de la dieta mediterránea. En este caso, para evaluar el grado de cumplimiento de esta dieta se realizó el cuestionario de 9 ítems de adherencia a la dieta pobre en grasa elaborado en el estudio PREDIMED (19) (**Tabla 7**).

## **4. Visitas durante la intervención.**

### **4.1. Visita basal.**

Las valoraciones basales de los participantes se realizaron en dos visitas. En la primera, el paciente se entrevistó con la dietista durante 1 hora aproximadamente, y se llevó a cabo una valoración por un especialista en Medicina Interna realizándose un cuestionario clínico, exploración física y la firma de los consentimientos informados. Posteriormente, se realizó la extracción de una analítica general, un test de resistencia a la insulina y una lipemia postprandial tras una sobrecarga grasa. Además de una explicación detallada acerca de la intervención con cada una de las dietas se realizaron los siguientes cuestionarios:

- Cuestionario de frecuencia de consumo (FFQ) (143) que permite determinar la ingesta dietética del año previo a la inclusión del paciente.
- Cuestionario para valorar la adherencia a la dieta baja en grasa y la dieta mediterránea.
- Versión española del “*Minnesota physical activity questionnaire*” (144) que evalúa la actividad física.
- Cuestionario SF36 (145), para la valoración de la calidad de vida de los participantes.

En esta visita se llevó a cabo la toma de medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal y perímetro de cintura.

En la segunda visita, se revisaron los cuestionarios realizado previamente y se suministraron recomendaciones dietéticas específicas a cada grupo de intervención dietética, adaptando estas recomendaciones a las características clínicas de los participantes. De forma adicional, a los participantes se les proporcionó documentación informativa con recomendaciones dietéticas (consumo, porciones y tamaño de las raciones), así como estrategias para lograr modificar los hábitos dietéticos.

#### **4.2. Visita de seguimiento y sesiones grupales.**

El objetivo de estas visitas es garantizar un consumo calórico adecuado y reforzar la adherencia a la dieta. Cada visita de seguimiento incluyó el cuestionario médico, la evaluación de la intervención, la antropometría y provisión de alimentos en cada grupo de intervención.

Se llevaron a cabo sesiones de grupo periódicas organizadas por separado para cada grupo de intervención. Los especialistas en nutrición del estudio CORDIOPREV se encargaban de explicar diversos temas relacionados con su grupo de intervención, resolvieron dudas de los pacientes y realizaron recordatorios de las recomendaciones dietéticas de cada grupo. Estas sesiones estaban compuestas por, aproximadamente, unos 20 participantes, con una duración aproximada de 2 horas.

**Tabla 7.** Cuestionario 9 ítems de adherencia a la dieta baja en grasas.

<b>Preguntas</b>	<b>Puntuación</b>
¿Cuánto aceite consume a diario (incluido para freír, ensaladas, desayuno, etc.)? (1 cucharada = 10ml)	Menos de 2 cucharas = 1 punto
¿Elimina la grasa visible (o la piel) del pollo, pato, cerdo, cordero, etc. ¿Antes o después de cocinar (sopas y platos cocinados)?	Si = 1 punto
¿Cuántas comidas rucas en grasa tipo hamburguesa, salchicha, embutido, bacón, etc., consume por semana? (ración carne = 100g; embutido o bacón = 30g)	1 o menos = 1 punto
¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina, manteca de cerdo, mayonesa, nata o helado consume por semana (ración = 12g; helado = 100g)	1 o menos = 1 punto
¿Consumes productos bajos en grasa de forma exclusiva?	Si = 1 punto
¿Cuántas veces por semana prepara pasta, arroz, patatas, legumbres utilizando “sofrito” (aceite de oliva), bacón, salami o carnes grasas como la de cerdo o cordero?	2 o menos = 1 punto
¿Cuántas veces por semana consume pescado graso o pescado o conservas de pescado en aceite?	1 o menos = 1 punto
¿Cuántas raciones de bollería industrial, como tarta, galletas o natillas consume por semana? (ración de tarta = 80g; 6 galletas = 40g)	1 o menos = 1 punto
¿Cuántas veces por semana consume frutos secos (incluyendo cacahuètes), patatas fritas u otros snacks?	1 o menos = 1 punto

## **5. Evaluación antropométrica.**

El peso y la estatura fueron medidos por dietistas usando una báscula (BF511 *Body Composition Analyzer / Scale*, OMRON, Japón) y un tallímetro (Seca 242, HealthCheck Systems, Brooklyn, Nueva York), respectivamente. La circunferencia de la cintura se midió a mitad de camino entre la última costilla y la cresta ilíaca usando una cinta antropométrica. El índice de masa corporal se calculó como el peso por metro

cuadrado ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ). Las medidas de estatura y peso se tomaron tanto al inicio del estudio como en el seguimiento.

## **6. Determinaciones analíticas.**

Las determinaciones bioquímicas de los pacientes se realizaron tras un ayuno de 12 horas al comienzo del estudio de cada uno de los modelos dietéticos. A los pacientes se les pidió que se abstuvieran de fumar durante el período de ayuno y de ingesta de alcohol durante los 7 días anteriores. También se les pidió que evitaran la actividad física vigorosa el día antes de la prueba. Para la determinación de insulina, glucosa, lípidos y lipoproteínas se tomaron muestras de sangre venosa de la vena antecubital y se recogieron en tubos vacutainer que contenían EDTA evitando la exposición a la luz o al aire. Se separó el plasma de la sangre total por centrifugación a  $1.500 \times g$  durante 15 min a  $4^\circ\text{C}$ . Para minimizar la degradación proteolítica, se suplementó el plasma con cóctel de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostic, Alemania)  $40 \mu\text{L}$  por mL de plasma. Las muestras fueron almacenadas a  $-80^\circ\text{C}$  hasta su análisis de laboratorio.

Los parámetros séricos, glucosa, colesterol total, cHDL y triglicéridos, se midieron utilizando un analizador Architect c-16000 (Abbott®, Chicago, Illinois, EE. UU.) mediante técnicas espectrofotométricas (métodos colorimétricos enzimáticos): el método de la hexoquinasa para la glucosa y la oxidación-peroxidación para cHDL y triglicéridos. El cLDL se calculó usando la fórmula de Friedewald (siempre que el nivel de triglicéridos fuera inferior a  $400 \text{ mg} / \text{dL}$ ). Las concentraciones de apolipoproteínas (ApoA y ApoB) se determinaron mediante inmunturbidimetría por medio de anticuerpos específicos de ratón para cada magnitud. Los niveles plasmáticos de la insulina se midieron mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes usando un analizador (i-2000 Abbott Architect R®, Chicago, Illinois, EE. UU.). Las concentraciones plasmáticas de PCR en alta sensibilidad fueron determinadas mediante técnica ELISA de alta sensibilidad (BioCheck, Inc., Foster City, CA, USA). Finalmente, para la determinación de HbA1c se realizaron las mediciones mediante cromatografía líquida de alta eficacia en el instrumento Variant II TURBO (Bio-rad, Hercules, California).



## 7. Determinación de ácidos grasos plasmáticos.

Para la identificación de biomarcadores de adherencia a largo plazo de ambos modelos de dieta se realizó la cuantificación plasmática de los niveles de ácidos grasos mediante cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas (GC–MS), con derivatización previa a sus correspondientes ésteres metílicos (FAMEs) mediante transesterificación (146). Para su determinación se procedió a realizar el promedio de 3 medidas para los niveles cuantificados tanto al inicio del estudio como a los 3 años de la intervención dietética. La cuantificación se realizó en modo relativo considerando todos los ácidos grasos identificados y expresando el contenido en porcentaje.

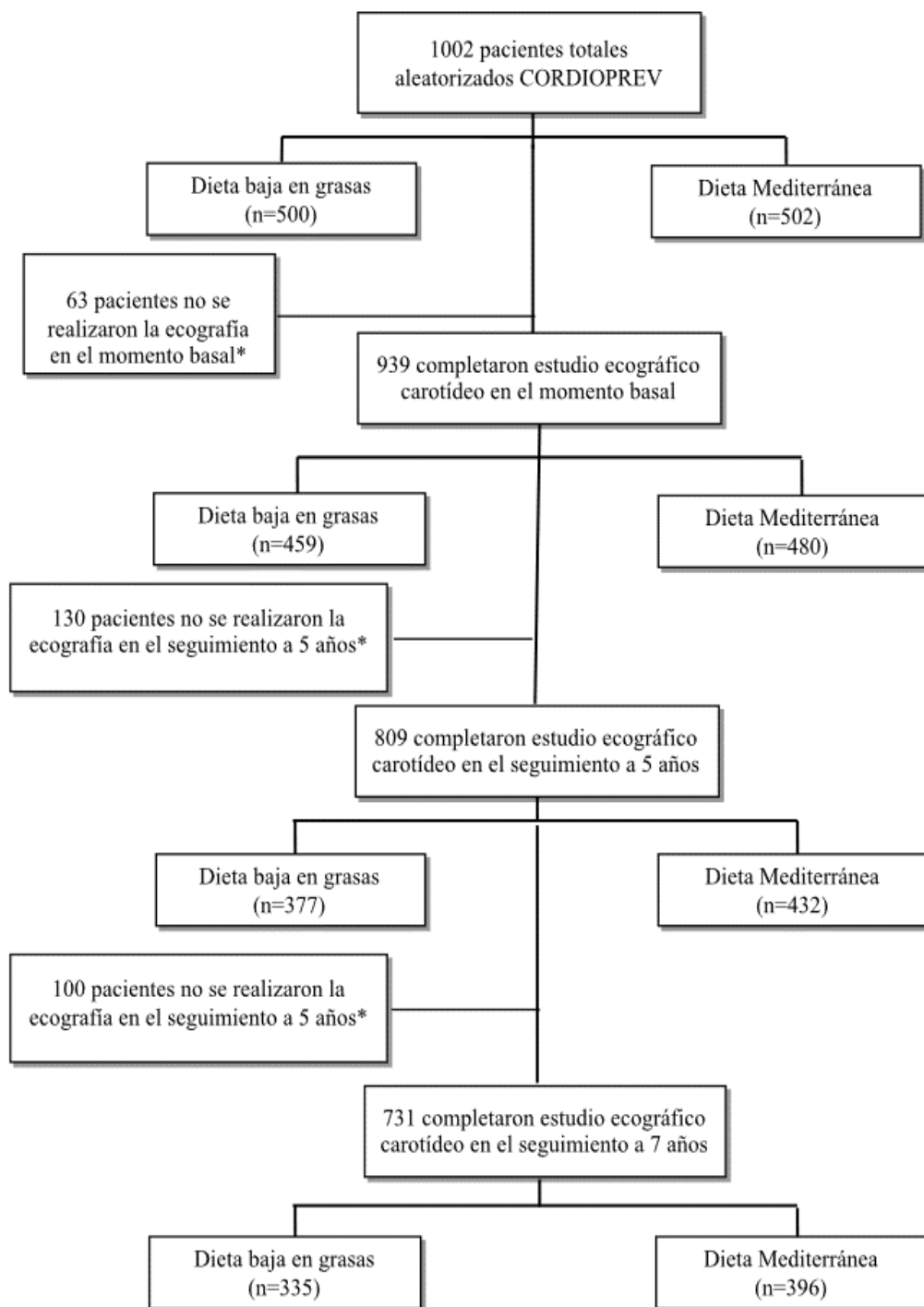
El protocolo consistió en añadir a 100  $\mu\text{L}$  de cada muestra de suero 1 mL de hidróxido de potasio metanólico para convertir los ácidos grasos en sus derivados FAMEs, mucho más volátiles, como requisito para conseguir la separación individual por cromatografía de gases. La mezcla se agitó durante 1 minuto y se equilibró durante 10 minutos para completar el proceso de derivatización. Posteriormente, se añadió 1 mL de hexano y se agitó en vórtex durante 5 minutos para la separación de las fases acuosa (inferior) y orgánica (superior). La fase superior, que contenía los derivados FAMEs, se evaporó y el residuo se reconstituyó con 50  $\mu\text{l}$  de hexano antes de la inyección en el sistema GC–MS.

La separación cromatográfica se llevó a cabo mediante un cromatógrafo de gases (Agilent 7890B) acoplado a un espectrómetro de masas (Agilent 5977A), utilizando una columna de sílice fundida SPT<sup>TM</sup> 2560 (100 m  $\times$  0,25 mm, espesor de película de 0,25  $\mu\text{m}$ ) de Supelco (*Bellefonte, PA, EE.UU.*). El análisis se realizó bajo las siguientes condiciones: temperatura del inyector, 250  $^{\circ}\text{C}$ ; inyección en modo sin división de flujo; flujo de gas, 0,6  $\text{mL min}^{-1}$  y volumen de inyección, 1  $\mu\text{L}$ . La temperatura del horno se programó de la siguiente manera: temperatura inicial 100  $^{\circ}\text{C}$ , mantenimiento durante 5 minutos; rampa a 4  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  hasta 240  $^{\circ}\text{C}$ , mantenimiento durante 20 minutos. El tiempo total de análisis fue de 60 minutos, con 4 minutos adicionales para restablecer las condiciones iniciales. El espectrómetro de masas fue un analizador de cuadrupolo simple que trabajó en modo de barrido en un rango de masa/carga de 45 a 750  $\text{m/z}$  a una velocidad de 2 espectros  $\text{s}^{-1}$ . Las temperaturas instrumentales se fijaron a 250, 250 y 180  $^{\circ}\text{C}$  para la línea de transferencia, la fuente y el cuadrupolo, respectivamente. La ionización fue por impacto electrónico con una energía de 70 eV.

El procesamiento de los datos obtenidos por GC–MS se realizó mediante un software de análisis cualitativo (versión 7.0, Agilent Technologies, *Santa Clara, CA, EE.UU.*) para la identificación y análisis confirmatorio de los ácidos grasos. El tratamiento de los archivos de datos brutos comenzó con la deconvolución de las potenciales entidades moleculares, que consideró todos los iones que superaban las 3000 cuentas para el parámetro de área absoluta. Para la búsqueda espectral se utilizó el programa NIST Mass Spectral Search v.11.0 (*NIST, Washington, DC, USA*) (bibliotecas Mainlib y Replib). Se informó de una identificación tentativa cuando la correlación entre los espectros experimentales y los de la base de datos fue superior a 0,85 en el modo de búsqueda normal. El análisis de confirmación se llevó a cabo mediante el análisis de un multiestándar de FAMEs de Sigma-Aldrich (Supelco 37 componentes FAME mix) (147).

## **8. Estudio de ecografía carotídea.**

La ecografía carotídea se evaluó en al inicio del estudio y tras 5 y 7 años de seguimiento respectivamente. En el momento basal se aleatorizaron a 1.002 pacientes de los cuales 939 pacientes completaron el estudio ecográfico inicial (459 en el grupo que consumió la dieta baja en grasas y 480 en el grupo de dieta mediterránea). En el año 5 se realizaron el estudio ecográfico 809 pacientes (377 y 432 para dieta baja en grasas y dieta mediterránea, respectivamente) mientras que en el año 7 fueron 731 pacientes (335 y 396 para dieta baja en grasas y dieta mediterránea, respectivamente). Los motivos de los pacientes que no completaron el estudio ecográfico fueron el rechazo a la realización de la prueba, pérdida de seguimiento o muerte. La distribución de los pacientes que completaron los diferentes estudios se muestra en la **Figura 7**.



**Figura 7:** Diagrama de flujo del estudio mediante ecografía carotídea durante el estudio CORDIOPREV.

\* Los pacientes no completaron el estudio ecográfico carotídeo por las siguientes razones: rechazo de la misma, problemas técnicos de la prueba, muerte o pérdida durante el seguimiento.

Todos los pacientes fueron examinados en posición decúbito supino, con el cuello hiperextendido y con el mentón ligeramente orientado hacia la dirección opuesta a explorar. Las arterias carótidas fueron examinadas bilateralmente utilizando técnicas de ultrasonido Doppler de alta resolución en modo B (*Envisor C Ultrasound System, Phillips, EE.UU.*), con un transductor de al menos 7 MHz, siguiendo las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force* (66). Los observadores no eran conocedores de la información de los pacientes durante la evaluación (datos demográficos y de riesgo cardiovascular).

### **8.1. Determinación del GIM-CC.**

Las mediciones se realizaron utilizando software semiautomático (*QLAB Advance Ultrasound Quantification Software, v5.0, Phillips, EE.UU.*). Se eligió una imagen transversal de ambas carótidas comunes, incluyendo el bulbo carotídeo, para mejorar la interpretación y visualización de las placas carotídeas y uniformar la medición del grosor de la íntima-media carótida común (GIM-CC). Para el objetivo principal, evaluación del GIM-CC, se tomaron tres mediciones de varios segmentos longitudinales de 1 cm de longitud para cada paciente de forma bilateral y se obtuvo la media general del GIM-CC.

Con el objetivo de calcular la reproducibilidad intra-operador e inter-operador para las mediciones del GIM-CC, tres operadores diferentes (OP1, OP2 y OP3), examinaron ecográficamente los territorios de las arterias carótidas necesarios para la determinación del GIM-CC de 9 pacientes seleccionados al azar. Cada paciente fue analizado dos veces por cada operador en diferentes sesiones. Durante el análisis de cada paciente, los operadores no conocían la identificación del sujeto ni el grupo de intervención asignado. También se instruyó a los operadores para que se abstuvieran de contactar con los otros operadores durante este proceso en relación con esta prueba. Los coeficientes de variación (CV) se calcularon como la relación entre la desviación estándar y la media de los datos de cada medida. La reproducibilidad intra-operador (utilizando el análisis individual de cada operador – media  $\pm$  desviación estándar) fue CV Operador 1 =  $2,37 \pm 2,66$ , CV Operador 2 =  $5,00 \pm 4,13$  y CV Operador 3 =  $5,71 \pm 3,47$ . La reproducibilidad entre operadores (comparando los análisis de los tres operadores) fue: CV =  $5,13 \pm 3,10$ . Diferentes estudios apoyan que los índices de reproducibilidad reportados para esta

técnica varían desde un coeficiente de variación de 3,1% hasta 11,9% para operadores experimentados, y por lo tanto, nuestros resultados concuerdan con los estándares actuales.

## **8.2. Valoración de placas carotídeas.**

Los objetivos secundarios de este estudio incluyeron la medida de la altura máxima de la placa carotídea y el número de placas carotídeas de cada paciente. La definición de placa carotídea incluía cualquier presencia de engrosamiento de la pared focal de al menos un 50% mayor que el de la pared del vaso circundante, una invasión de la luz arterial de 0,5 mm o como un engrosamiento del GIM-CC mayor de 1,5 mm que sobresale hacia la luz arterial. La presencia de placa se definió como presente o ausente. En caso de presentar una o varias placas se tomó como referencia la placa con mayor altura. De igual forma se realizó el cálculo de la altura de la placa máxima media en ambas arterias carótidas.

## **9. Análisis estadístico.**

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables continuas se evaluaron para comprobar si seguían una distribución normal, transformando mediante log<sub>10</sub> aquellas que no mantenían dicha distribución. Los datos se presentan como media  $\pm$  error estándar (EEM) para variables continuas. Las variables continuas se compararon entre los dos grupos de intervención (dieta mediterránea y dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos) y dentro de cada grupo mediante una prueba *t* no pareada y prueba *t* pareada respectivamente. Para la evaluación de la variación de los datos en función del tipo de dieta y el tiempo se realizó el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas, y se realizó un análisis de comparaciones múltiples post-hoc mediante la prueba de Bonferroni. La edad, género, el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, presencia de DM2, la ingesta energética y el uso de tratamientos farmacológicos (uso de antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes) al inicio de la intervención se testaron como posibles factores de confusión en todos los análisis. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

En lo referente al cálculo del tamaño de la muestra, tomando un valor alfa de dos colas de 0,05, una tasa de pérdida de seguimiento del 2% (tasa de pérdida del estudio CORDIOPREV) y un error de potencia de 0,80, se necesitaban 280 sujetos para detectar cambios mínimos en el GIM-CC de 0,03 entre el momento inicial y el posterior a la intervención (de acuerdo con resultados previamente publicados (148,149)), asumiendo que había dos grupos (cada uno de los grupos de intervención dietética) y una desviación estándar de 0,12.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para examinar si los cambios que se producen en el GIM-CC durante el período de seguimiento podían ser modificados por la morfología carotídea al inicio del estudio (GIM-CC, número de placas carotídeas y altura máxima de la placa) o debido a la intervención y composición dietética de cada grupo (asignación a la dieta mediterránea o a la dieta baja en grasas, cambios en la ingesta energética y nutrientes-AGM, AGS, AGP, hidratos de carbono, proteínas totales, fibra y puntuación de adherencia a la dieta mediterránea). El análisis se realizó por pasos, ajustado por edad, género, hábito tabáquico, IMC, presencia de DM2, ingesta energética y tratamientos farmacológicos al inicio del estudio, suponiendo que todas las variables predictoras fueran cuantitativas o categóricas (dos categorías), y la variable resultado fuera cuantitativa, continua y sin límites.

## **10. Revisión bibliográfica.**

La revisión bibliográfica se realizó a través de la web *PUBMED* y el motor de búsqueda *MEDLINE*, ofrecido por la Biblioteca nacional de los Estados Unidos, utilizando palabras clave, entradas o encabezamientos MeDH del *Index Medicus*. Así mismo se empleó el proveedor de información *Ovid Technologies*, con acceso a través del *Ovid Web*, con acceso a través de *Ovid Web Gateway*. El acceso a estas plataformas, así como a determinadas revistas, se realizó a través de la Biblioteca Virtual del Servicio de Salud Público de Andalucía (<http://www.bvsspa.es/profesionales/>).

Las referencias se muestran según el estilo *Vancouver* para la publicación de manuscritos en el ámbito de las Ciencias de la Salud.

## VI. RESULTADOS

### 1. Características basales.

#### 1.1. Características basales clínicas y metabólicas.

En la **Tabla 8** se muestran las características clínicas y metabólicas, parámetros lipídicos y los regímenes de tratamiento farmacológico de los pacientes del estudio (n = 939) que completaron el estudio ecográfico, previo a la intervención dietética. De estos pacientes, 459 fueron aleatorizados, posteriormente, para consumir una dieta baja en grasas y 480 una dieta mediterránea. Como se observa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos aleatorizados para cada modelo de dieta ( $p > 0.05$ ). La edad media de los pacientes fue de 59 años, mientras que el porcentaje de varones fue del 82,4%.

#### 1.2. Características basales ecográficas.

Las características de los pacientes derivadas del estudio por imagen ecográfico carotídeo, previo a la intervención dietética, se muestran en la **Tabla 9**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de intervención tanto en el GIM-CC, presencia de placas carotídeas y número y altura máxima de las mismas ( $p > 0.05$ ). El GIM-CC basal medio de la población asignada a la dieta mediterránea fue 0,74 mm y de 0,75 mm en el grupo que recibió una dieta baja en grasas. El 82% de los pacientes presentaba alguna placa carotídea en ambos grupos de intervención (dieta mediterránea o dieta baja en grasas).

#### 1.3. Evaluación de las características de los pacientes que completaron el estudio y aquellos que no completaron el seguimiento mediante ecografía.

Durante el estudio se analizaron posibles factores de confusión que pudieran justificar la presencia de diferencias en las variables de estudio. Se realizó una comparación entre las características al inicio del estudio de aquellos pacientes que completaron el estudio ecográfico a los 7 años y los pacientes que no completaron el

seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sus características basales (antropométricas, bioquímicas, terapéuticas y estudio ecográfico) (**tabla 10**).

**Tabla 8.** Características basales clínicas y metabólicas, perfil lipídico y tratamientos farmacológicos de los pacientes que completaron la ecografía carotídea al inicio del estudio

	<b>Población total (n = 939)</b>	<b>Dieta baja en grasas (n = 459)</b>	<b>Dieta mediterránea (n = 480)</b>	<b>p valor*</b>
<b>Edad (años)</b>	59,6 ± 0,3	59,5 ± 0,4	59,7 ± 0,4	0,735
<b>Género: Varón (%)</b>	82,4	82,4	82,4	0,919
<b>Peso (kg)</b>	85,0 ± 0,4	85,2 ± 0,6	84,9 ± 0,6	0,684
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	31,1 ± 0,1	31,1 ± 0,2	31,0 ± 0,2	0,684
<b>Circunferencia de cintura (mm)</b>	105,0 ± 0,3	105,2 ± 0,5	104,9 ± 0,5	0,649
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	77,2 ± 0,3	77,2 ± 0,5	77,2 ± 0,4	0,992
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	138,8 ± 0,6	139,0 ± 6,0	138,5 ± 4,1	0,693
<b>LDL-Colesterol (mg/dL)</b>	88,5 ± 0,8	88,0 ± 1,1	88,9 ± 1,2	0,594
<b>HDL-Colesterol (mg/dL)</b>	42,2 ± 0,3	42,1 ± 0,5	42,3 ± 0,4	0,804
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	159,0 ± 1,0	158,9 ± 1,3	159,1 ± 1,5	0,950
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	135,4 ± 2,2	136,2 ± 3,2	134,6 ± 3,1	0,731
<b>PCRus (mg/mL)</b>	3,10 ± 0,11	3,30 ± 0,53	2,90 ± 0,30	0,272
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	113,6 ± 1,2	112,6 ± 1,6	114,5 ± 1,8	0,432
<b>HbA1c (%)</b>	6,64 ± 0,03	6,67 ± 0,06	6,62 ± 0,05	0,604
<b>DM2 (%)<sup>b</sup></b>	53,8	56,8	50,9	0,338
<b>Hipertensión (%)<sup>c</sup></b>	68,5	69,0	67,3	0,590
<b>Tabaquismo (%)</b>	10,0	11,3	8,80	0,810
<i>Antihipertensivos (%)</i>				
<b>IECAs o ARA II</b>	82,7	83,4	82,3	0,765
<b>Calcioantagonistas</b>	19,0	18,4	17,3	0,568
<b>Beta-bloqueantes</b>	62,4	64,4	60,5	0,213
<b>Diuréticos</b>	37,8	41,0	34,5	0,199
<i>Hipolipemiantes (%)</i>				
<b>Estatinas</b>	85,7	86,7	84,8	0,812
<b>Fibratos</b>	3,6	3,6	3,7	0,901
<i>Antidiabéticos (%)</i>	34,8	35,8	33,9	0,734



Los valores están representados como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM) o porcentaje de participantes, a menos que se indique lo contrario. Se realizó análisis de *t* test no pareado para las variables cuantitativas y el Chi-cuadrado para las variables categóricas. *PCRus*, proteína C reactiva ultrasensible; *HbA1c*, hemoglobina glicosidada; *DM2*, diabetes mellitus tipo 2; *IECAs*, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; *ARA II*, antagonista del receptor de angiotensina tipo 2.

\*dieta baja en grasas vs. dieta mediterránea,  $p < 0.05$

<sup>a</sup> Índice de masa corporal (IMC) calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

<sup>b</sup> Diabetes Mellitus (DM2) definida como diagnóstico de diabetes previo al inicio del estudio ( $n = 350$ , 34,9%), aquellos pacientes que presentaron niveles en ayunas de glucosa  $\geq 126$  mg/dL en al menos 2 ocasiones, o unos niveles de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa al inicio del estudio.

<sup>c</sup> Hipertensión definida como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mm Hg, o uso de medicación antihipertensiva.

**Tabla 9.** Características basales del estudio ecográfico.

	<b>Población total (n = 939)</b>	<b>Dieta baja en grasas (n = 459)</b>	<b>Dieta mediterránea (n = 480)</b>	<b>p valor*</b>
<b>GIM-CC (mm)</b>	0,74 $\pm$ 0,01	0,75 $\pm$ 0,01	0,74 $\pm$ 0,01	0,167
<b>Presencia de placa carotídea (%)</b>	82,3	82,3	82,4	0,811
<b>Número de placas carotídeas (n)</b>	1,56 $\pm$ 0,05	1,56 $\pm$ 0,07	1,57 $\pm$ 0,07	0,890
<b>Altura máxima de placa carotídea (mm)</b>	1,91 $\pm$ 0,04	1,89 $\pm$ 0,06	1,93 $\pm$ 0,06	0,559

Los valores están representados como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM) o porcentaje de participantes, a menos que se indique lo contrario. Se realizó análisis *t* test no pareado para las variables cuantitativas y el Chi-cuadrado para las variables categóricas.

*GIM-CC*, grosor íntima-media carótida común.

**Tabla 10.** Comparabilidad de las características basales entre aquellos pacientes que completaron el estudio ecográfico y aquellos que no completaron el seguimiento.

	<b>Pacientes que completaron el seguimiento mediante ecografía</b> (n = 731)	<b>Pacientes que no completaron el seguimiento mediante ecografía</b> (n = 208)	<b>p valor*</b>
<b>Edad (años)</b>	58,8 ± 0,3	60,9 ± 0,6	0,569
<b>Género: Varón (%)</b>	81,9	83,0	0,519
<b>Peso (kg)</b>	85,1 ± 0,5	84,8 ± 0,9	0,684
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	31,0 ± 0,1	31,2 ± 0,2	0,867
<b>Circunferencia de cintura (mm)</b>	104,9 ± 0,4	106,0 ± 0,8	0,175
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	77,6 ± 0,3	76,1 ± 0,6	0,078
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	137,9 ± 0,6	138,8 ± 1,3	0,962
<b>LDL-Colesterol (mg/dL)</b>	88,9 ± 0,8	87,4 ± 1,7	0,180
<b>HDL-Colesterol (mg/dL)</b>	42,3 ± 0,3	41,7 ± 0,7	0,351
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	158,6 ± 1,1	160,0 ± 2,1	0,514
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	135,0 ± 1,8	138,2 ± 4,2	0,082
<b>PCRus (mg/mL)</b>	3,15 ± 0,21	3,20 ± 0,89	0,199
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	112,9 ± 1,2	114,0 ± 2,6	0,132
<b>HbA1c (%)</b>	6,60 ± 0,04	6,70 ± 0,08	0,224
<b>DM2 (%)<sup>b</sup></b>	55,1	54,8	0,708
<b>Hipertensión (%)<sup>c</sup></b>	68,9	69,3	0,690
<b>Tabaquismo (%)</b>	10,2	11,5	0,623
<i>Estudio ecografía carotídea</i>			
<b>GIM-CC (mm)</b>	0,74 ± 0,01	0,76 ± 0,04	0,167
<b>Presencia de placa carotídea (%)</b>	81,9	82,5	0,811
<b>Número de placas carotídeas (n)</b>	1,49 ± 0,05	1,61 ± 0,17	0,890
<b>Altura de placa carotídea (mm)</b>	1,82 ± 0,04	1,99 ± 0,16	0,559
<b>Antihipertensivos (%)</b>			

<b>IECAs o ARA II</b>	82,7	83,4	0,765
<b>Calcio antagonistas</b>	18,5	19,0	0,483
<b>Beta-bloqueantes</b>	64,0	62,9	0,245
<b>Diuréticos</b>	37,8	41,0	0,199
<i>Hipolipemiantes (%)</i>			
<b>Estatinas</b>	85,9	86,3	0,788
<b>Fibratos</b>	3,6	3,6	0,899
<i>Antidiabéticos orales (%)</i>	33,5	35,6	0,651

Los valores están representados como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM) o porcentaje de participantes, a menos que se indique lo contrario. Se realizó análisis *t* test no pareado para las variables cuantitativas y el Chi-cuadrado para las variables categóricas. *PCRus*, proteína C reactiva ultrasensible; *HbA1c*, hemoglobina glicosidada; *DM2*, diabetes mellitus tipo 2; *IECAs*, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; *ARA II*, antagonista del receptor de angiotensina tipo 2.

\*dieta baja en grasas vs. dieta mediterránea,  $p < 0.05$

<sup>a</sup> Índice de masa corporal (IMC) calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

<sup>b</sup> Diabetes Mellitus definida como diagnóstico de diabetes previo al inicio del estudio ( $n = 350$ , 34,9%), aquellos pacientes que presentaron niveles en ayunas de glucosa  $\geq 126$  mg/dL en al menos 2 ocasiones, o unos niveles de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dL a las 2 horas tras sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa al inicio del estudio.

<sup>c</sup> Hipertensión definida como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mm Hg, o uso de medicación antihipertensiva.

#### **1.4. Evaluación de los regímenes terapéuticos de ambos grupos de intervención a lo largo del seguimiento.**

En la evaluación de factores de confusión se analizó si existían diferencias en ambos grupos en los regímenes terapéuticos que modifiquen los factores de riesgo cardiovasculares a lo largo del seguimiento ecográfico. Como se puede observar en la **tabla 11**, en el análisis a los 5 años de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los principales grupos farmacológicos para el control de los factores de riesgo cardiovasculares.

**Tabla 11.** Comparabilidad de los regímenes terapéuticos entre los grupos de intervención en el año 5 de seguimiento.

	<b>Dieta baja en grasas (n = 377)</b>	<b>Dieta mediterránea (n = 432)</b>	<b>p valor*</b>
<i>Uso de antihipertensivos (%)</i>			
<b>IECAs</b>	44,9	45,6	0,934
<b>ARA II</b>	37,3	33,6	0,346
<b>Calcio antagonistas</b>	12,9	12,7	0,998
<b>Beta-bloqueantes</b>	77,7	77,5	0,989
<b>Diuréticos</b>	35,9	39,4	0,397
<i>Uso de hipolipemiantes (%)</i>			
<b>Estatinas</b>	95,5	94,8	0,849
<b>Fibratos</b>	3,6	3,7	0,901
<i>Uso de antidiabéticos (%)</i>			
<b>Metformina</b>	34,1	33,2	0,862
<b>Otros antidiabéticos</b>	22,3	22,1	0,979

Valores representados como porcentaje total (%).

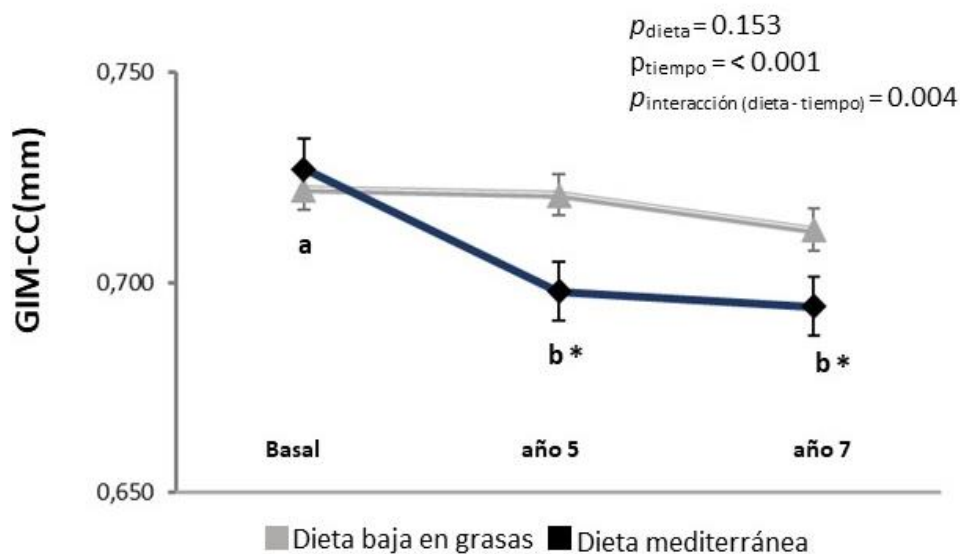
*IECAs*, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; *ARA II*, antagonista del receptor de angiotensina tipo 2.

\* dieta baja en grasas vs. dieta mediterránea,  $p < 0.05$

## **2. Efecto de la intervención dietética en el grado de aterosclerosis carotídea.**

### **2.1. Efecto de la intervención dietética en el GIM-CC.**

De acuerdo con lo establecido en el objetivo principal del estudio, en primer lugar, investigamos el efecto de ambas dietas sobre el grado de aterosclerosis carotídea tras 5 y 7 años de intervención. Los datos obtenidos muestran que la dieta mediterránea disminuyó el GIM-CC, tanto en el año 5 como en el año 7 de seguimiento, en comparación con la pre-intervención ( $\Delta$ : post-intervención – pre-intervención  $\pm$  error estándar) ( $\Delta$ :  $-0,027 \pm 0,008$  mm;  $p < 0,001$  y  $\Delta$ :  $-0,031 \pm 0,008$  mm;  $p < 0,001$ , respectivamente). Sin embargo, el consumo de un modelo de dieta baja en grasas, tras 5 y 7 años de seguimiento, no ejerció ningún efecto en el GIM-CC (**Figura 8**).



**Figura 8.** Efecto de la intervención dietética sobre el GIM-CC en el total de pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Todos los datos están expresados como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). Las variables continuas se compararon mediante el análisis de varianza (ANOVA de medidas repetidas). Datos del GIM-CC a los 5 años ( $n = 377$  tras la dieta baja en grasas y  $n = 432$  tras la dieta mediterránea) y a los 7 años ( $n = 279$  tras la dieta baja en grasas y  $n = 332$  tras la dieta mediterránea). Se usaron como co-variables la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el haber fumado alguna vez, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la ingesta de energía y los tratamientos farmacológicos (uso de fármacos hipolipemiantes, uso de fármacos antidiabéticos y uso de fármacos antihipertensivos) al inicio del estudio en todos los análisis estadísticos. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ .

\*Cambios significativos entre la dieta mediterránea y la dieta baja en grasas. Las letras diferentes representan diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

GIM-CC: grosor íntima-media de ambas arterias carótidas comunes

## 2.2. Efecto de la intervención dietética sobre la presencia y altura de placas carótidas.

Respecto a la identificación del número de placas carótidas y la altura de las mismas, tal y como se estableció en el objetivo secundario 1, no se observaron diferencias en el número de placas carótidas a lo largo del seguimiento tras la intervención dietética con ambas dietas. La dieta mediterránea produjo una disminución de la altura máxima de las placas carótidas en comparación con la dieta baja en grasas (Tabla 12).

**Tabla 12.** Efecto de la intervención dietética en la altura y el número de placas carotídeas por grupos de intervención dietética†.

	Cambios entre basal y tras 5 años			Cambios entre basal y tras 7 años		
	Dieta baja en grasas	Dieta mediterránea	<i>p</i> valor*	Dieta baja en grasas	Dieta mediterránea	<i>p</i> valor*
Altura máxima de placa carotídea (mm)	0,13 ± 0,07	-0,09 ± 0,05	0,031	0,10 ± 0,05	-0,10 ± 0,07	0,028
Número de placas carotídeas (n)	0,21 ± 0,12	-0,01 ± 0,09	0,191	0,19 ± 0,07	0,03 ± 0,06	0,235

†Los datos están representados como cambios producidos entre post- y pre-intervención ± error estándar (EEM).

\**p* < 0.05, diferencias en los cambios a los 5 y 7 años entre ambas dietas mediante ANOVA univariante.

Datos de la placa carotídea a los 5 años (n = 291 tras la dieta baja en grasas y n = 307 tras la dieta Mediterránea) y a los 7 años (n = 279 tras la dieta baja en grasas y n = 332 tras la dieta mediterránea).

### 3. Cambios en la ingesta de energía y nutrientes tras la intervención dietética.

Se evaluó si la intervención dietética produciría cambios en la ingesta de energía y nutrientes, tanto a los 5 como a los 7 años, de acuerdo con lo establecido en el objetivo secundario 2.

Como se muestra en la **tabla 13**, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes en ambos grupos aleatorizados en cuanto a la ingesta basal de energía y nutrientes, así como en cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea siguiendo el cuestionario MEDAS (19). La dieta habitual de los pacientes del estudio, previa a la intervención dietética correspondiente, era alta en grasas totales (> 35%), compuesta principalmente por AGM, con un 41% de la energía procedente de los hidratos de carbono y un 18,5% de las proteínas.

Durante el seguimiento, ambas intervenciones dietéticas (la dieta mediterránea y la dieta baja en grasas) redujeron la ingesta total de energía tras 5 y 7 años de intervención (todas  $p < 0,001$ ). En el grupo de la dieta mediterránea, los pacientes aumentaron su ingesta de fibra y grasa total debido al aumento de los AGM y los AGP, pero redujeron su consumo de AGS, carbohidratos totales y colesterol (todos  $p < 0,05$ ). Además, estos pacientes también mostraron un aumento significativo de  $2,5 \pm 0,1$  y  $2,3 \pm 0,1$  puntos después de 5 y 7 años, respectivamente, en el consumo de la dieta mediterránea con respecto al MEDAS inicial ( $p < 0,001$ ). En el grupo de la dieta baja en grasas, los participantes aumentaron la ingesta de hidratos de carbono totales y fibra, con una disminución en los niveles de colesterol y de grasa total (disminuyendo los AGM y los AGS, pero aumentando los AGP) (todos  $p < 0,05$ ). En este grupo de dieta, los pacientes mostraron una reducción significativa de  $-1,1 \pm 0,1$  y  $-0,9 \pm 0,1$  puntos después de 5 y 7 años, respectivamente, con respecto al MEDAS inicial ( $p < 0,001$ ).

#### **4. Cambios en los niveles y perfil de ácidos grasos plasmáticos como biomarcadores de adherencia dietética.**

Durante el estudio se procedió a realizar la determinación de los niveles de ácidos grasos plasmáticos y su perfil plasmático a través de la cromatografía de gases rápida como biomarcador de adherencia a ambas dietas en el año 3 de seguimiento. Los niveles basales y los cambios producidos, de acuerdo con cada grupo de intervención dietética se muestran en la **tabla 14**.

Previo a la intervención dietética no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos de pacientes aleatorizados para cada modelo de dieta. Tras la intervención dietética, ambas dietas produjeron una disminución de los niveles plasmáticos de AGS en comparación con los niveles basales ( $p < 0,001$ ), pero sin diferencias significativas entre las dos dietas. Aunque tanto la dieta baja en grasas como la mediterránea aumentaron los niveles plasmáticos totales de AGMs en comparación con los valores basales ( $p < 0,001$ ), la dieta mediterránea produjo un mayor aumento de los AGM, a expensas del ácido oleico (C18:1n-9), en comparación con la dieta baja en grasas ( $p = 0,008$ ).

**Tabla 13.** Valores medios basales y cambios en la ingesta de energía y nutrientes tras 5 y 7 años de seguimiento.

	Basal			Cambios a los 5 años			Cambios a los 7 años		
	Dieta baja en grasas	Dieta mediterránea	<i>p</i> valor*	Dieta baja en grasas	Dieta mediterránea	<i>p</i> valor*	Dieta baja en grasas	Dieta mediterránea	<i>p</i> valor*
<b>Energía (kcal/día)</b>	2250 ± 23	2229 ± 22	0,523	-556 ± 25 <sup>#</sup>	-236 ± 24 <sup>#</sup>	<0,001	-554 ± 25 <sup>#</sup>	-215 ± 24 <sup>#</sup>	<0,001
<b>Carbohidratos totales (%)</b>	41,7 ± 0,3	41,3 ± 0,3	0,345	3,8 ± 0,4 <sup>#</sup>	-3,9 ± 0,3 <sup>#</sup>	<0,001	3,9 ± 0,4 <sup>#</sup>	-1,9 ± 0,4 <sup>#</sup>	<0,001
<b>Proteínas totales (%)</b>	18,5 ± 0,1	18,5 ± 0,1	0,996	0,4 ± 0,2	-1,2 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001	0,1 ± 0,2	-1,5 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001
<b>Grasa total (%)</b>	36,7 ± 0,3	37,4 ± 0,3	0,081	-4,8 ± 0,4 <sup>#</sup>	4,1 ± 0,3 <sup>#</sup>	<0,001	-4,7 ± 0,4 <sup>#</sup>	4,1 ± 0,3 <sup>#</sup>	<0,001
<b>AGS (%)</b>	8,9 ± 0,1	9,0 ± 0,1	0,615	-1,8 ± 0,1 <sup>#</sup>	-0,9 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001	-1,8 ± 0,1 <sup>#</sup>	-1,0 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001
<b>AGM (%)</b>	18,1 ± 0,1	18,4 ± 0,2	0,060	-3,5 ± 0,2 <sup>#</sup>	3,6 ± 0,2 <sup>#</sup>	<0,001	-2,8 ± 0,2 <sup>#</sup>	3,1 ± 0,2 <sup>#</sup>	<0,001
<b>AGP (%)</b>	6,2 ± 0,1	6,4 ± 0,1	0,221	0,8 ± 0,1 <sup>#</sup>	1,1 ± 0,1 <sup>#</sup>	0,033	0,4 ± 0,1 <sup>#</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001
<b>Colesterol (mg/día)</b>	328,5 ± 4,8	328,2 ± 4,4	0,961	-83 ± 5 <sup>#</sup>	-68 ± 4 <sup>#</sup>	0,027	-83 ± 6 <sup>#</sup>	-66 ± 5 <sup>#</sup>	0,021
<b>Fibra (gr/1000 kcal)</b>	11,4 ± 0,2	11,4 ± 0,2	0,752	2,7 ± 0,3 <sup>#</sup>	1,5 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001	2,5 ± 0,4 <sup>#</sup>	1,4 ± 0,2 <sup>#</sup>	<0,001
<b>Adherencia a dieta mediterránea <sup>a</sup></b>	8,7 ± 1,9	8,9 ± 1,9	0,086	-1,1 ± 0,1 <sup>#</sup>	2,5 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001	-0,9 ± 0,1 <sup>#</sup>	2,3 ± 0,1 <sup>#</sup>	<0,001



Los datos están representados como media  $\pm$  error estándar; n = 709 (n = 321 en el grupo de dieta baja en grasas and n = 388 en el grupo de dieta mediterránea), que completaron el estudio de ecografía carotídea de referencia y de seguimiento a los 7 años.

Los datos se expresan en forma de cambios (después de la intervención a los 5 o 7 años menos el valor inicial).

*%E*: porcentaje de energía total, *g*: gramos, *AGM*: ácidos grasos monoinsaturados, *AGS*: ácidos grasos saturados, *AGP*: ácidos grasos poliinsaturados, *mg*: miligramos

\* Diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre los grupos de dieta mediterránea y de dieta baja en grasas, analizada mediante una prueba t no apareada.

# Diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre basal y después de la intervención (5 y 7 años) de seguimiento en cada variable (de cada grupo), analizada mediante una prueba t pareada.

<sup>a</sup> Basado en el test de adherencia a dieta mediterránea de 14 ítems, MEDAS (23). El rango fue de 0 -14 (mínimo-máximo) puntos

Del mismo modo, ambos modelos de dieta aumentaron significativamente los niveles plasmáticos totales de AGPs en comparación con los valores basales ( $p < 0,001$  en ambas dietas). Sin embargo, la dieta baja en grasas produjo un mayor aumento de los AGPs totales, en comparación con la dieta mediterránea, aumentando los niveles de ácido linoleico (C18:2n-6c;  $p < 0.001$ ). La dieta mediterránea produjo un mayor aumento de los niveles de  $\gamma$ -linolénico (C18:3n-6c) en comparación con la dieta baja en grasas ( $p = 0,008$ ).

## **5. Determinantes independientes de cambios en el grosor de la íntima-media carotídea a través del análisis de regresión múltiple.**

En un análisis de regresión lineal múltiple, realizado por pasos, utilizando los cambios producidos en el GIM-CC tras 5 años de intervención dietética, como variable dependiente, observamos que los valores basales de GIM-CC fue el principal determinante predictor de cambios en el GIM-CC durante el periodo de intervención dietética ( $B = -0,521$ ,  $p = 3,1 \times 10^{-66}$ ).

**Tabla 14.** Niveles y perfil de ácidos grasos plasmáticos al inicio y cambios a los 3 años en pacientes con enfermedad coronaria establecida de acuerdo con los grupos de intervención<sup>a,b</sup>.

	<b>Dieta baja en grasas</b>	<i>p<sup>c</sup></i>	<b>Dieta Mediterránea</b>	<i>p<sup>c</sup></i>	<i>p<sup>d</sup></i>	<i>p<sup>e</sup></i>
<b>Total AGS</b>						
<b>Basal</b>	36,4 ± 4,2		39,4 ± 4,0		0,619	
<b>Cambio</b>	-6,5 ± 6,0	< 0,001	-6,5 ± 5,5	< 0,001		0,949
<b>MA (C14:0)</b>						
<b>Basal</b>	0,82 ± 0,49		0,78 ± 0,39		0,419	
<b>Cambio</b>	-0,09 ± 0,61	< 0,001	-0,08 ± 0,52	< 0,001		0,782
<b>PDA C15:0</b>						
<b>Basal</b>	0,17 ± 0,14		0,16 ± 0,06		0,912	
<b>Cambio</b>	-0,04 ± 0,08	< 0,001	-0,09 ± 0,61	< 0,001		0,747
<b>PA (C16:0)</b>						
<b>Basal</b>	26,6 ± 3,4		26,5 ± 3,2		0,500	
<b>Cambio</b>	-3,2 ± 5,6	< 0,001	-3,1 ± 5,0	< 0,001		0,859
<b>MGA (C17:0)</b>						
<b>Basal</b>	0,33 ± 0,09		0,33 ± 0,10		0,384	
<b>Cambio</b>	-0,06 ± 0,12	< 0,001	-0,07 ± 0,12	< 0,001		0,068
<b>SA (C18:0)</b>						
<b>Basal</b>	11,6 ± 1,9		11,6 ± 2,2		0,778	
<b>Cambio</b>	-3,2 ± 2,4	< 0,001	-3,3 ± 2,6	< 0,001		0,591
<b>Total AGM</b>						
<b>Basal</b>	28,3 ± 5,7		28,4 ± 5,7		0,801	
<b>Cambio</b>	3,6 ± 7,7	< 0,001	4,9 ± 6,4	0,180		0,009
<b>POA (C16:1n-7t)</b>						
<b>Basal</b>	0,66 ± 0,49		0,63 ± 0,21		0,567	
<b>Cambio</b>	-0,05 ± 0,51	< 0,001	-0,02 ± 0,27	0,141		0,994
<b>POA (C16:1n-7c)</b>						
<b>Basal</b>	1,36 ± 0,59		1,29 ± 0,58		0,061	
<b>Cambio</b>	0,30 ± 0,93	< 0,001	0,31 ± 0,82	< 0,001		0,240
<b>OA (C18:1n-9)</b>						
<b>Basal</b>	24,8 ± 5,3		25,0 ± 5,3		0,563	
<b>Cambio</b>	3,0 ± 7,3	< 0,001	4,2 ± 6,2	< 0,001		0,008

<b>VA (C18:1n-7t)</b>						
<b>Basal</b>	1,21 ± 0,36		1,20 ± 0,33		0,630	
<b>Cambio</b>	0,42 ± 1,35	< 0,001	0,41 ± 1,37	< 0,001		0,916
<b>GA (C20:1)</b>						
<b>Basal</b>	0,28 ± 0,22		0,28 ± 0,15		0,072	
<b>Cambio</b>	-0,04 ± 0,24	< 0,001	-0,02 ± 0,19	0,183		0,297
<b>Total AGP</b>						
<b>Basal</b>	32,1 ± 4,7		32,1 ± 4,8		0,888	
<b>Cambio</b>	2,7 ± 6,6	< 0,001	1,5 ± 6,2	< 0,001		0,004
<b>LA (C18:2n-6c)</b>						
<b>Basal</b>	17,7 ± 3,7		17,7 ± 3,5		0,919	
<b>Cambio</b>	3,8 ± 5,4	< 0,001	2,6 ± 4,7	< 0,001		< 0,001
<b>GLA (C18:3n-6c)</b>						
<b>Basal</b>	0,29 ± 0,14		0,29 ± 0,13		0,599	
<b>Cambio</b>	0,10 ± 0,18	< 0,001	0,14 ± 0,20	< 0,001		0,008
<b>ALA (C18:3n-3)</b>						
<b>Basal</b>	0,29 ± 0,12		0,29 ± 0,09		0,183	
<b>Cambio</b>	-0,03 ± 0,19	< 0,001	-0,01 ± 0,20	< 0,001		0,145
<b>DGLA (C20:3n-6)</b>						
<b>Basal</b>	0,12 ± 0,13		0,12 ± 0,05		0,617	
<b>Cambio</b>	-0,03 ± 0,13	< 0,001	-0,02 ± 0,07	< 0,001		0,253
<b>EA (C20:3n-3)</b>						
<b>Basal</b>	2,17 ± 0,57		2,24 ± 0,56		0,069	
<b>Cambio</b>	-0,31 ± 0,73	< 0,001	-0,34 ± 0,72	< 0,001		0,467
<b>AA (C20:4n-6)</b>						
<b>Basal</b>	7,76 ± 2,20		7,74 ± 2,20		0,879	
<b>Cambio</b>	-0,51 ± 2,70	< 0,001	-0,36 ± 2,68	< 0,001		0,414
<b>EPA (C20:5n-3)</b>						
<b>Basal</b>	0,79 ± 0,63		0,78 ± 1,75		0,141	
<b>Cambio</b>	-0,07 ± 0,71	< 0,001	-0,17 ± 1,79	< 0,001		0,238
<b>6 DPA (C22:5n-6)</b>						
<b>Basal</b>	0,12 ± 0,06		0,11 ± 0,06		0,418	
<b>Cambio</b>	-0,40 ± 0,13	< 0,001	-0,02 ± 0,10	< 0,001		0,598
<b>n-3 DPA C22:5n-</b>						

3)						
<b>Basal</b>	0,40 ± 0,13		0,40 ± 0,13		0,679	
<b>Cambio</b>	-0,04 ± 0,23	< 0,001	-0,04 ± 0,25	< 0,001		0,971
<b>DHA (C22:6n-3)</b>						
<b>Basal</b>	1,75 ± 0,62		1,84 ± 0,68		0,088	
<b>Cambio</b>	-0,25 ± 1,13	< 0,001	-0,24 ± 1,23	< 0,001		0,914

<sup>a</sup> n = 1.002 pacientes con enfermedad coronaria

<sup>b</sup> Los valores se expresan como media geométrica (% de ácidos grasos totales) ± desviación estándar.

\* Cambios post-intervención a los 3 años respecto datos basales.

<sup>p<sup>c</sup></sup>: diferencias dentro del grupo con respecto a los datos basales mediante una prueba t pareada.

<sup>p<sup>d</sup></sup>: diferencias en los datos basales (pre-intervención) entre dos grupos mediante t test no pareado.

<sup>p<sup>e</sup></sup>: diferencias en los cambios a los 3 años entre ambas dietas mediante t test no pareado.

AGS: ácidos grasos saturados, AGM: ácidos grasos monoinsaturados, AGP: ácidos grasos poliinsaturados, AM, ácido mirístico; PDA, ácido pentadecanoico; PA, ácido palmítico; MGA, ácido margárico; SA, ácido esteárico; POA, ácido palmitoleico; OA, ácido oleico; VA, ácido vaccénico; GA, ácido gondoico; LA, ácido linoleico; GLA, ácido  $\gamma$ -linolénico; ALA, ácido  $\alpha$ -linolénico; DGLA, ácido dihommo- $\gamma$ -linoleico; EA, ácido eicosatrienoico; AA, ácido araquidónico; EPA, ácido eicosapentaenoico; 6 DPA, ácido osbond; n-3 DPA, ácido clupanodónico; DHA, ácido docosaheptaenoico.

Como se puede ver en la **tabla 15**, la edad (B = 0,002, p =  $7,0 \times 10^{-6}$ ), la asignación a la dieta mediterránea (frente a la dieta baja en grasas; B = -0,027, p =  $2,7 \times 10^{-4}$ ), el IMC basal (B = 0,002, p = 0,020), la ingesta de energía en el momento basal (B =  $1,5 \times 10^{-5}$ , p = 0,024), la presencia de DM2 al inicio del estudio (B = 0,017, p valor = 0,029), y el número de placas carotídeas al inicio (B = 0,008, p = 0,010) también contribuyeron de forma significativa a predecir cambios en el GIM-CC. Por tanto, el presentar una edad menor, consumir una dieta mediterránea, una ingesta menor de energía, no presentar DM2 al inicio del estudio, así como presentar valores bajos de GIM-CC basal y ausencia de placas carotídeas, contribuyeron a presentar una disminución en el GIM-CC.

**Tabla 15.** Coeficientes de regresión lineal múltiple con significación estadística para predecir cambios en el grosor íntima-media carotídea de ambas arterias carótidas comunes (GIM-CC).

Variables independientes	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p valor
	B	SE		
Edad, años	0,002	4,5 x 10 <sup>-5</sup>	7,0 x 10 <sup>-6</sup>	7,0 x 10 <sup>-6</sup>
Asignación a dieta Mediterránea (frente a dieta baja en grasas) †	-0,027	0,007	2,7 x 10 <sup>-4</sup>	2,7 x 10 <sup>-4</sup>
IMC basal, kg/m <sup>2</sup>	0,002	0,001	0,020	0,020
Ingesta calórica basal, kcal/día	1,5 x 10 <sup>-5</sup>	7,0 x 10 <sup>-7</sup>	0,024	0,024
Presencia de DM2 basal, sí	0,017	0,008	0,029	0,029
GIM-CC basal, mm	-0,521	0,027	3,1 x 10 <sup>-66</sup>	3,1 x 10 <sup>-66</sup>
Número de placas carotídeas basal, n	0,008	0,003	0,010	0,010

Constante = 0.166; R = 0.642.

VARIABLES PREDICTIVAS TESTADAS POR EL MÉTODO POR PASOS: edad, género, haber fumado alguna vez, IMC, presencia de DM2, asignación al grupo dietético (dieta Mediterránea o dieta baja en grasas), ingesta calórica y tratamientos farmacológicos (uso de terapia hipolipemiente, uso de antidiabéticos y uso de antihipertensivos), GIM-CC y número de placas carotídeas basales y los parámetros relacionados con los cambios debidos a la intervención dietética después de 5 años de seguimiento (cambios post-intervención - pre-intervención en la ingesta de energía y nutrientes -AGM, AGPI, AGS, carbohidratos totales, proteínas totales y fibra-), suponiendo que todas las variables predictoras fueran cuantitativas o categóricas (con dos categorías), y que la variable de resultado fuera cuantitativa, continua e ilimitada.

† La asignación a una dieta Mediterránea, frente a una dieta baja en grasas, contribuyó en la reducción del IMT-CC en este modelo.

## VII. DISCUSIÓN

En este ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego, en pacientes en prevención secundaria con enfermedad coronaria establecida, el consumo a largo plazo de dos dietas cardiosaludables ejerció efectos diferentes sobre el grado de aterosclerosis carotídea, determinado mediante la evaluación del GIM-CC y de las placas carotídeas. En este sentido, el consumo durante 5 años de una dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, produjo una disminución del GIM-CC, el cual se mantuvo tras 7 años de seguimiento. De igual modo, el consumo de esta dieta fue capaz de producir una reducción de la altura de las placas carotídeas, pero no en el número de las mismas. Por el contrario, el consumo de una dieta baja en grasas no produjo ningún efecto en el GIM-CC ni en la altura y el número de las placas carotídeas.

Los cambios estructurales o morfológicos que se producen en la arteria carótida común desempeñan un papel importante en la etiología del accidente cerebrovascular y el desarrollo de ECV. El GIM-CC y la placa carotídea constituyen los parámetros ecográficos más estudiados a la hora de evaluar la aterosclerosis subclínica. Estos parámetros se han asociado en diversos estudios a la enfermedad aterosclerótica prevalente de forma independiente a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (55,150) y, por tanto, pueden utilizarse como biomarcadores de aparición y evolución de la aterosclerosis mediante una técnica no invasiva y segura para los pacientes.

Diferentes estudios clínicos previos han evaluado la influencia de la dieta mediterránea sobre los marcadores relacionados con la progresión de la aterosclerosis, principalmente en pacientes sin ECV y/o que presentan alto riesgo cardiovascular, es decir, en prevención primaria. En este contexto, en un amplio estudio epidemiológico transversal y observacional de base poblacional, realizado en 1.374 pacientes mayores sin ECV de 40 años, se observó que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaba con una menor carga de placas ateroscleróticas carotídeas. En este mismo estudio se observó una ligera disminución del GIM-CC por cada aumento de 1 desviación estándar en la puntuación mediterránea, aunque no fue estadísticamente significativa (151). En la misma línea de estos resultados se encuentra un informe reciente del estudio PREDIMED (148), en una cohorte con una población de 164 pacientes sin ECV pero con alto riesgo cardiovascular, donde se evaluó el efecto del

consumo de dos modelos de dieta mediterránea, una suplementada con frutos secos (30 g en total: 15 g de nueces, 7.5 g de avellanas y 7.5 g de almendras) y otra suplementada en AOVE, en comparación con una dieta control (una dieta “reducida” en grasas), en el GIM de la arteria carótida interna y la altura de las placas carotídeas. Dicho estudio mostró que el consumo de una dieta mediterránea suplementada con frutos secos disminuyó el GIM de la arteria carotídea interna y la altura de las placas carotídeas, pero no el GIM-CC, en comparación con la dieta de control, durante un periodo medio de 2,4 años. Sin embargo, la dieta suplementada en AOVE no ejerció ningún efecto en ninguno de estos marcadores ateroscleróticos. En contraposición a estas evidencias, nuestro estudio muestra que, en pacientes con enfermedad coronaria establecida, una intervención dietética más prolongada (7 años de seguimiento) con una dieta mediterránea rica en AOVE disminuyó, en este caso, tanto el GIM-CC como la altura de las placas carotídeas, en comparación con una dieta baja en grasas. Hay que señalar que la dieta baja en grasas utilizada en nuestro estudio es un patrón dietético recomendado por la NCEP para la prevención cardiovascular secundaria (152). Una de las posibles causas en la inconsistencia de estos resultados, derivados de ambos estudios, puede tener explicación en relación con la intervención dietética, pues a los pacientes que siguieron la dieta control utilizada en el estudio PREDIMED se les recomendó consumir una dieta reducida en grasas, los cuales alcanzaron tras el periodo de intervención un 37% de grasa consumida (19). Esta dieta no es comparable con la dieta baja en grasas utilizada en nuestro estudio de intervención (CORDIOPREV) donde se estableció como objetivo consumir < 30% de las calorías totales procedentes de la grasa, logrando un 31%, a los 5 años de intervención (153). Además, en el estudio PREDIMED, los pacientes que consumieron la dieta control no fueron intervenidos de manera exhaustiva como aquellos que consumieron ambos modelos de dieta mediterránea (suplementada en frutos secos y suplementada en AOVE). En nuestro estudio CORDIOPREV, los dos grupos de pacientes (los que consumieron la dieta mediterránea rica en AOVE y aquellos que consumieron la dieta baja en grasa) fueron intervenidos con la misma intensidad por los nutricionistas/dietéticas del grupo de investigación. Por otro lado, nuestros resultados coinciden con aquellos obtenidos en un subestudio realizado en una subpoblación de pacientes (n = 187) de uno de los nodos reclutadores del estudio PREDIMED, PREDIMED-Navarra (149). El análisis de este subestudio demostró que el consumo de una dieta mediterránea suplementada con

AOVE o frutos secos disminuyó el GIM-CC sólo en aquellos pacientes que presentaban un mayor riesgo cardiovascular (pacientes con aterosclerosis carotídea, GIM-CC  $\geq$  0,9 mm al inicio del estudio). Estos pacientes presentaron una reducción de 0,07 mm del GIM-CC tras 1 año de intervención dietética, mientras que aquellos que, basalmente, tenían un GIMc  $<$  0,9 mm (asociado con menor riesgo cardiovascular) la dieta mediterránea no ejerció ningún efecto .

Los resultados de nuestro estudio también indicaron que el GIM-CC basal representaba la asociación más fuerte con los cambios en el GIM-CC después de la intervención dietética. Esto explicaría que, cuanto mayor era el GIM-CC de los pacientes al inicio del estudio, mayor fue la reducción de este parámetro mediado por los cambios en los hábitos dietéticos, en este caso, tras el consumo de una dieta mediterránea. Estos datos también sugerirían que aquellos pacientes con una elevada carga aterosclerótica podrían ser los que más se benefician de la intervención dietética en cuanto a la reducción de la progresión de la aterosclerosis, en consonancia con los resultados expuestos, anteriormente, por el subestudio del PREDIMED-Navarra (149), a pesar de que se realizara este estudio en el contexto de prevención primaria cardiovascular. En consecuencia, el presente estudio es, hasta donde sabemos, el primero en establecer una estrategia dietética eficaz para la prevención cardiovascular secundaria, reforzando el hecho de que la dieta mediterránea rica en AOVE podría prevenir la progresión de la aterosclerosis en este tipo de pacientes.

#### ***Mecanismos de modulación de la dieta mediterránea en el proceso de aterosclerosis.***

La reducción de la progresión de la aterosclerosis encontrada en nuestro estudio, determinada por una disminución del GIM-CC y de la altura de las placas carotídeas tras el consumo de la dieta mediterránea, podría deberse a la influencia de esta dieta en la mayor parte de las diferentes etapas del proceso aterosclerótico. En primer lugar, dado que la disfunción endotelial se produce en una fase temprana del desarrollo de la aterosclerosis y contribuye a la formación y progresión de la placa aterosclerótica (154), el efecto de la dieta mediterránea sobre la función endotelial podría contribuir a retrasar el desarrollo de la aterosclerosis. En este sentido, se ha establecido que el efecto del consumo de dietas ricas en AGM, como la dieta mediterránea, mejora la función



endotelial (evaluado mediante vasodilatación mediada por flujo) tanto en población sana como en pacientes con alto riesgo cardiovascular (pacientes con hipercolesterolemia) (103,155). De esta manera, en otro estudio realizado en una cohorte de pacientes hipercolesterolémicos (n = 21), la reducción del contenido de ácido fenólico (compuesto minoritario del AOVE) resultó en un empeoramiento de la función endotelial, en este caso evaluada mediante hiperemia reactiva isquémica, durante el estado postprandial. En el grupo que recibió AOVE con mayor concentración de compuestos fenólicos presentaron mayores concentraciones de NO (vasodilatador) y una menor concentración de lipoperóxidos (como marcador de oxidación lipídica) respecto a los pacientes a los cuales se les disminuyó el aporte de los mismos (117). De igual forma, Pérez-Martínez *et al.* (156) dentro del estudio *LIPGENE (Diet, genomics and the metabolic syndrome: an integrated nutrition, agro-food social and economic analysis)* también han mostrado más evidencias respecto al efecto que ejerce la dieta sobre la función endotelial. En dicho estudio, pacientes con síndrome metabólico fueron aleatorizados para consumir 4 tipos de dieta, diferenciadas en la cantidad y calidad de la grasa ingerida durante un periodo de 12 semanas. Tras la intervención se observó que los pacientes que consumieron una dieta rica en AGM (como es la dieta mediterránea), presentaron una hiperemia reactiva postprandial mayor, resultando en una mejor función endotelial, con mayores niveles de NO sintetasa y menor concentración plasmática de moléculas de adhesión como ICAM-1, que aquellos que consumieron una dieta rica en AGS o una dieta baja en grasas rica en carbohidratos complejos con o sin suplementar con ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Los efectos de la dieta mediterránea en la mejora de la disfunción endotelial también han sido descritos previamente en sujetos de edad avanzada pero sin ECV establecida (157), no sólo mejorando la capacidad regenerativa del endotelio sino además reduciendo el grado de estrés oxidativo (158) mediante la disminución de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). Así, en el contexto del estudio CORDIOPREV, el consumo de la dieta mediterránea, en comparación con una dieta baja en grasas, mejoró la función endotelial evaluada a través de la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial, incluso en pacientes con DM2, tras un año y medio de intervención dietética (159).

El equilibrio entre las micropartículas endoteliales circulantes y las células progenitoras endoteliales (EMP/EPC) juega un papel fundamental como sistema de señalización en la función y homeostasis vascular, reflejando un estado de equilibrio

entre la proliferación, la apoptosis y la muerte celular. Las propiedades funcionales de las EPCs están íntimamente relacionadas con reparación y adherencia celular, la migración, la invasión y formación de vasos sanguíneos, mientras que las EMPs se encuentran asociadas con la lesión y la disfunción endotelial. Diversas enfermedades crónicas, como enfermedades autoinmunes, cáncer y enfermedades vasculares como la enfermedad coronaria, presentan de forma mantenida una elevación en la concentración sérica EMPs, así como una atenuación en la función de las EPCs, produciendo un desbalance en la homeostasis vascular. La importancia fisiopatológica derivada de este desbalance se basa en su relación con el aumento en la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas, como en el caso de placas carotídeas, acompañándose a su vez de una elevación en los niveles séricos de PCR, IL-6 y la producción de ROS (160). La mejoría en la función endotelial, observada en los estudios de intervención dietética comentados, podría estar justificada por una mejora de la homeostasis vascular aumentando aquellos procesos relacionados con la capacidad regenerativa del endotelio, a través del aumento de las EPCs, y una reducción en los mecanismos de daño endotelial, mediado por las EMPs. Esta mejoría ya ha sido evidenciada en un análisis previo realizado dentro del estudio CORDIOPREV, diseñado para valorar el efecto del consumo de dos dietas cardiosaludables sobre la función endotelial, observándose en dicho estudio un mejor equilibrio de la homeostasis vascular (161), de tal forma que aquellos pacientes que consumieron dieta mediterránea presentaron mayores niveles de EPCs, además de la activación de mecanismos de proliferación celular y angiogénesis, así como disminución en los niveles de EMPs y ROS, y una reducción de los mecanismos de apoptosis y senescencia celular. Estas aseveraciones, por tanto, permiten dilucidar los mecanismos a través de los cuales la dieta mediterránea permite modular la homeostasis vascular y explicaría, en parte, los resultados beneficiosos que arrojan nuestros resultados en cuanto a la reducción del proceso aterosclerótico.

Otro de los mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de la aterosclerosis, en fases iniciales y a su progresión, son la formación y acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs). Estos compuestos, citotóxicos y con propiedades oxidantes e inflamatorias, se forman de manera constante en el organismo a través de reacciones de glicación no enzimática del grupo amino-terminal de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, si bien la principal fuente de AGEs en el organismo se encuentra determinada de forma exógena a través del consumo de tabaco y de la ingesta de AGEs

dietéticos. A su vez, los niveles de AGEs en la dieta se encuentran determinados por la composición de los nutrientes así como del proceso de cocinado al que se someten durante dicho proceso. La principal vía de eliminación de AGEs se produce a través de la excreción renal, intentando mantener un equilibrio entre su producción y su eliminación. En determinadas enfermedades crónicas, como el caso de la enfermedad cardiovascular, obesidad o DM2, se produce un desbalance con un aumento en las concentraciones de AGEs séricos, produciéndose una acumulación de AGEs que puede favorecer la aparición de complicaciones vasculares asociadas a esta enfermedad debido a la capacidad oxidante que presentan estos productos, capaces de desencadenar la cascada inflamatoria principalmente por activación del receptor de AGEs (RAGE) (162). Diferentes trabajos de nuestro grupo de investigación indican que el consumo de una dieta mediterránea es beneficioso en estos términos, pues gracias a la composición de esta dieta (macro y micronutrientes) y por los métodos de cocinado la caracteriza, proporciona un bajo contenido en AGEs, reduciendo de forma consecuente sus niveles plasmáticos y disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación (163,164).

La progresión de la aterosclerosis se debe principalmente al engrosamiento progresivo de la pared vascular por depósito de lípidos. Las lipoproteínas juegan un papel clave en este proceso, no sólo determinado por la elevación de las concentraciones de c-LDL, con robustas evidencias que relacionan las terapias que disminuyen los niveles plasmáticos de c-LDL con una disminución de eventos cardiovasculares (37), sino también a través de las concentraciones de c-HDL, asociándose la disminución de estas lipoproteínas con un efecto cardiovascular deletéreo. En este sentido, la dieta mediterránea ha demostrado la capacidad de modular de forma beneficiosa los niveles de ambas lipoproteínas con un descenso de las c-LDL y un aumento de las c-HDL (122,125). No obstante, el efecto cardioprotector mediado por la HDL no se debe de forma exclusiva al aumento de la concentración de las mismas, como ha quedado evidenciado en el desarrollo de fármacos que logran elevar dichas concentraciones, sugiriendo que el efecto beneficioso de las partículas de HDL se encuentra determinado mayormente por la funcionalidad. Las partículas de HDL presentan un perfil aterosclerótico protector principalmente a través de la reversión del transporte de colesterol, eliminando el exceso de colesterol de tejidos periféricos, pero también gracias a la capacidad antiaterogénicas, antioxidantes y antiinflamatorias características de estas partículas. La composición lipídica y proteica de las partículas de HDL en

pacientes sanos difiere de las HDL de los pacientes con enfermedades crónicas mediado por la inflamación, como sucede en pacientes con enfermedades vasculares, promoviendo estos cambios alteraciones en su funcionalidad y perdiendo su efecto cardioprotector (165). Los cambios observados en el GIM-CC, de nuestro estudio, también podrían explicarse por el efecto que ejerce el consumo de la dieta mediterránea en la modulación en la función de las partículas de HDL. La mejora en la funcionalidad de la HDL se ha descrito previamente tras el consumo de dieta mediterránea, tal y como se evaluó en una subestudio en el contexto del estudio PREDIMED (166), que incluyó a 296 pacientes con alto riesgo cardiovascular. Tras 1 año de intervención se observó que las partículas de HDL aumentaron su capacidad para esterificar colesterol, la actividad antioxidante mediada por la paraoxonasa-1 arilesterasa y la capacidad vasodilatadora (capacidad de inducir liberación de NO de las células endoteliales), especialmente en aquellos pacientes que siguieron una dieta mediterránea suplementada en AOVE respecto los pacientes que siguieron una dieta mediterránea suplementada con frutos secos. Otra de las potenciales explicaciones a la mejoría de la funcionalidad de la HDL puede derivarse del efecto que ejercen los compuestos minoritarios contenidos en el AOVE, principalmente los polifenoles, los cuales pueden proteger a las HDL de modificaciones oxidativas y mejorando la capacidad de captar lípidos oxidados de tejidos periféricos (167).

La inflamación juega un papel fundamental en la mediación de todas las etapas de la aterosclerosis, desde la formación de la placa a condicionar inestabilidad y rotura de las mismas. La capacidad antiinflamatoria de la dieta mediterránea podría ser otro factor que contribuya a reducir la progresión de la aterosclerosis, tal y como se ha observado en nuestros resultados. Entre los procesos descritos anteriormente, diferentes ensayos clínicos a corto plazo han mostrado que el consumo de esta dieta se asoció con una disminución de la activación del factor de transcripción nuclear kappaB (NF- $\kappa$ B) y la expresión de genes relacionados con la inflamación MCP-1, TNF- $\alpha$  e IL-6 (168,169). En un subanálisis del estudio PREDIMED, realizado en 165 pacientes sin ECV con alto riesgo cardiovascular, comparando el consumo de dos dietas mediterráneas (una suplementada con AOVE y otra con frutos secos) frente al consumo de una dieta de control, el consumo de ambas dietas mediterráneas produjo una disminución en marcadores inflamatorios como la PCR, IL-6, VCAM-1 y E- y P-selectina tras un período de 1 año (170). Otro análisis dentro del marco del estudio PREDIMED arrojó

nuevas evidencias en la modulación de la inflamación a través de la dieta. En este caso, la ingesta de ambos modelos de dieta mediterránea, durante 3 meses, produjo una disminución de la expresión de biomarcadores inflamatorios celulares, como el caso de los CD40 (proinflamatorio), tanto en monocitos como en linfocitos circulantes, así como una modulación en la expresión de genes clave involucrados en la inflamación vascular respecto la dieta control, (171). Este efecto se produjo a través de la modulación de ciclooxigenasa-1, ciclooxigenasa-2 y MCP-1, la formación de células espumosas (proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad y CD36) y la trombosis (factor tisular e inhibidor de la vía del factor tisular) (172).

### ***Evaluación de adherencia dietética y resultados cardiovasculares.***

El principal desafío a la hora de evaluar la viabilidad de ensayos clínicos con intervención dietética, donde el tamaño de la población a evaluar es grande, es el cumplimiento de los objetivos marcados en la adherencia dietética. Se trata de una población que es asignada aleatoriamente a un patrón dietético que puede alejarse de las costumbres y patrones de alimentación automatizados por estos pacientes a lo largo de su vida. En consecuencia, es habitual encontrar una adherencia alta al inicio de los estudios con un descenso gradual a lo largo del seguimiento en aquellas intervenciones que se limitan a dar instrucciones dietéticas (173). Sin embargo, aquellas intervenciones dietéticas que siguen estrategias multifactoriales, como el contacto regular, suministro gratuito de alimentos, establecimiento de objetivos y resolución de problemas que surjan a lo largo del seguimiento, pueden ayudar a mejorar la adherencia a largo plazo (174). En nuestro caso, tal y como se ha publicado previamente, se realizó un seguimiento exhaustivo, con asesoramiento dietético personalizado y visitas periódicas, lo cual derivó en los resultados en un aumento en la adherencia en ambos grupos de dieta tal y como se ha mostrado desde el primer año de seguimiento, así como el mantenimiento de esta adherencia a largo plazo (5 y 7 años) (153). La importancia de cuantificar la adherencia a dieta, a través de diferentes escalas, deriva de resultados previos. En el caso de la adherencia a dieta mediterránea, en un metaanálisis de estudios de cohortes que involucró a más de 4 millones de pacientes, se asoció con una reducción del 6-10% del riesgo de evento cardiovascular por cada aumento de 2 puntos en la adherencia a dieta mediterránea (175). Teniendo en cuenta dicha aseveración, en

nuestro estudio, el aumento medio de adherencia a la dieta mediterránea por el cuestionario MEDAS en el grupo de intervención que consumió dicha dieta fue de 2,5 puntos, lo que supone un aumento significativo clínicamente.

Por otro lado, la evaluación mediante encuestas dietéticas puede asociarse con errores de medición, dada la subjetividad que pueden conllevar. Con el fin de minimizar estos errores, el uso de biomarcadores como la determinación de ácidos grasos plasmáticos permite registrar de forma objetiva y precisa la adherencia dietética (176), puesto que la composición de ácidos grasos plasmáticos puede modularse a través del consumo de grasas procedentes de la dieta (177). Además, la determinación del perfil de ácidos grasos también puede resultar de utilidad en la valoración de riesgo cardiovascular. En este sentido, Campos *et al.* (178) en 2008 observaron en un estudio de casos y controles diseñado con 1.819 pacientes que habían sufrido un IAM no fatal emparejados con 1.819 controles por edad, género y área de residencia, que los niveles de  $\alpha$ -linoleico séricos y en la dieta se asociaron con un menor riesgo de IAM. Este efecto cardioprotector fue mayor en aquellos pacientes que presentaban previamente ingestas menores de  $\alpha$ -linoleico. Por otra parte, los resultados derivados de la elevación de la concentración de ácido oleico y el consumo de dieta mediterránea de nuestro estudio son concordantes con los resultados obtenidos en otros estudios de intervención dietética (179). Previamente, estudios de intervención dietética han apoyado también el uso de marcadores objetivos de adherencia dietética con la determinación del perfil de ácidos grasos. En una muestra del estudio PREDIMED (146) realizada en 424 pacientes tras 1 año de intervención dietética, de forma similar a lo observado en nuestros resultados, los pacientes que consumieron una dieta mediterránea aumentaron los niveles circulantes de ácido oleico y  $\gamma$ -linolénico (en el caso del estudio PREDIMED el aumento fue mayor en aquellos que siguieron una dieta mediterránea suplementada con frutos secos), los cuales se caracterizan por encontrarse presentes en el AOVE y en frutos secos respectivamente. Por otro lado, los pacientes que consumieron una dieta baja en grasas aumentaron los niveles de ácido linoleico, el cual se encuentra presente en el aceite de semillas, grasa a consumir en estos pacientes tal y como se planteó en los objetivos dietéticos al inicio del estudio. A diferencia de dicho estudio, los pacientes de ambas dietas de nuestro estudio presentaron un descenso significativo de todos los AGS determinados (ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, y ácido esteárico), consecuente con el objetivo de disminuir el consumo de AGS de

forma más rigurosa respecto al seguimiento dietético del estudio PREDIMED comentado anteriormente, el cual diferencia a ambos estudios.

### *Evaluación de factores de confusión.*

En la búsqueda de posibles factores de confusión que pudieran justificar los cambios observados en el GIM-CC, tras el consumo de ambas dietas, se realizó una comparación entre las características de los pacientes que completaron el estudio ecográfico a los 7 años y aquellos pacientes que no completaron el seguimiento (por abandono, pérdida de seguimiento o muerte). En dicha comparativa no se objetivaron diferencias entre ambos grupos que pudieran predecir los cambios observados a lo largo del seguimiento. Así mismo, se comparó los regímenes terapéuticos en el momento basal respecto al año 5 de seguimiento de los pacientes que completaron el estudio. Los pacientes incluidos en nuestro estudio mantuvieron proporciones similares de tratamiento a lo largo del seguimiento, sin observar diferencias entre ambos grupos de intervención tanto al inicio como en el año 5 de seguimiento, lo cual apoya que los cambios observados pueden justificarse por los efectos de la intervención dietética. La importancia de esta comparación radica en que diversos estudios han comparado los efectos que ejercen los diferentes tratamientos sobre el GIM-CC (y progresión de las placas carotídeas), como en el caso de la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia. En este sentido, existen pocos estudios que muestren el efecto de tratamientos específicos sobre estos cambios. En una revisión publicada recientemente, la cual se basó en 8 ensayos clínicos aleatorizados incluyendo a más de 1.000 pacientes, mostró que los bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA II) son tan efectivos como los otros tratamientos hipotensores (180). Otra revisión sistemática publicada previamente en la que se incluyeron ensayos clínicos realizados en pacientes con DM2 o enfermedad coronaria establecida, se observó que los calcio antagonistas atenuaban más la progresión del GIM-CC respecto el resto de los diferentes tratamientos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II, betabloqueantes) en comparación con placebo o sin tratamiento (181). Estos cambios, según sus autores, podrían no explicarse exclusivamente por cambios en la pared vascular sino también por cambios en el diámetro de la luz vascular, por las características vasodilatadores de los tratamientos. A pesar de los efectos observados en estos estudios, los beneficios más significativos se han observado en pacientes con valores de GIM-CC menores al inicio

de los estudios y con duraciones de tratamiento cortas (menores de 24 meses), con efectos independientes de la intensidad en la reducción de la presión arterial (182). De igual forma, el tratamiento con estatinas puede disminuir la progresión del GIM-CC, tal y como se ha demostrado en el estudio *METEOR* (183), realizado en pacientes asintomáticos con bajo riesgo cardiovascular, comparando rosuvastatina frente a placebo, durante 104 semanas de intervención.

### ***Fortalezas y limitaciones del estudio.***

Nuestro estudio presenta diferentes fortalezas. Es bien sabido que los pacientes con enfermedad coronaria establecida tienen un alto riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares. Por lo tanto, nuestros resultados proporcionan una estrategia dietética como herramienta clínica y terapéutica que podría reducir la elevada recurrencia cardiovascular de estos pacientes mediante el consumo de una dieta mediterránea, a diferencia de una dieta baja en grasas. En segundo lugar, el estudio presenta un diseño aleatorizado que incluye dos patrones dietéticos diferentes con un gran tamaño de muestra. Además, se trata de un estudio clínico cuya intervención se realiza de manera exhaustiva de forma similar en ambos grupos dietéticos. Aunque el cumplimiento de la dieta, durante un periodo tan prolongado podría ser un factor limitante, en nuestro caso, la adherencia a los patrones dietéticos recomendados fue excelente, como demuestran las rigurosas mediciones de evaluación dietética (140,153), incluyendo cuando se evalúa dicha adherencia mediante la cuantificación de biomarcadores objetivos.

Nuestro estudio también presenta una serie de limitaciones. La evaluación del riesgo de ECV (valorada mediante aterosclerosis carotídea) es un objetivo secundario del estudio CORDIOPREV. De esta manera, los resultados de este estudio deben tratarse con precaución. Además, aún no se disponen de datos clínicos de eventos cardiovasculares, los cuales podrían confirmar beneficios clínicos de acuerdo con las diferencias observadas en este estudio. De igual forma, nuestro estudio se limita a los pacientes con enfermedad coronaria establecida, hecho por el cual puede no ser adecuado para extrapolar los resultados a la población general y limitarse a este perfil de pacientes. No obstante, estos pacientes son una de las poblaciones en las que los cambios dietéticos y terapéuticos han demostrado tener un impacto significativo en la salud, dado el alto riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y la alta morbilidad que



presentan. Del mismo modo, la evaluación clínica del GIM-CC como marcador de aterosclerosis se encuentra limitada en la actualidad, quedando su uso más circunscrito a la investigación, y su uso como herramienta en la monitorización de tratamientos o toma de decisiones en la práctica clínica a aplicar sin definir de forma consensuada, a pesar de tratarse de una técnica de exploración no invasiva y reproducible, con una alta asociación con el desarrollo de ECV.

## VIII. CONCLUSIONES

### **Conclusión principal.**

El consumo a largo plazo de una dieta mediterránea, rica en aceite de oliva virgen extra, en comparación con una dieta baja en grasas y rica en carbohidratos complejos, reduce la aterosclerosis carotídea induciendo una disminución del grosor de la íntima-media de ambas arterias carótidas comunes en pacientes con enfermedad coronaria establecida.

### **Conclusiones secundarias**

1. El consumo a largo plazo de una dieta mediterránea disminuye la altura máxima de las placas carotídeas sin disminuir el número de placas en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Por el contrario, la dieta baja en grasas no modifica ni el número de placas carotídeas ni la altura de las mismas en estos pacientes.
2. El principal determinante en la predicción de los cambios en el grosor de la íntima-media de ambas carótidas comunes, tras la intervención dietética, son sus valores basales, de tal manera que cuanto mayor es el grosor basal de la íntima-media de ambas carótidas comunes, mayor será la reducción de este parámetro clínico tras la intervención dietética.
3. Otros factores determinantes en la reducción del grosor de la íntima-media de ambas carótidas comunes, tras la intervención dietética, son consumir una dieta mediterránea, presentar una menor edad y un menor índice de masa corporal, una ingesta menor de energía, no ser diabético y no tener placas carotídeas.

## IX. ABREVIATURAS

- AA:** ácido araquidónico  
**ADA:** *American Diabetes Association*  
**AG:** ácidos grasos  
**AGEs:** *advanced glycation end products* (productos finales de glicación avanzada)  
**AGM:** ácido graso monoinsaturado  
**AGP:** ácido graso poliinsaturado  
**AGS:** ácido graso saturado  
**AHA:** *American Heart Association*  
**ALA:** ácido alfa-linolénico  
**AM:** ácido mirístico  
**ANOVA:** análisis de varianza  
**APO-B:** apolipoproteína B  
**ARA II:** antagonista del receptor de angiotensina II  
**c-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  
**c-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
**CORDIOPREV:** *Coronary Diet Intervention with Olive Oil and Cardiovascular Prevention Study*  
**CV:** coeficiente de variación  
**DASH:** *Dietary Approaches to Stop Hypertension*  
**DGLA:** ácido dihomo- $\gamma$ -linoleico  
**DHA:** ácido docosahexaenoico  
**DM2:** diabetes mellitus tipo 2  
**EA:** ácido eicosatrienoico  
**ECG:** electrocardiograma  
**EEM:** error estándar de la media  
**EMPs:** micropartículas endoteliales circulantes  
**EPA:** ácido eicosapentaenoico  
**EPC:** células endoteliales progenitoras  
**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**ESC/EAS:** *European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society*  
**FAME:** éster metílico de ácido graso  
**FEVI:** fracción de eyección de ventrículo izquierdo  
**GA:** ácido gondoico  
**GC-MS:** cromatografía de gases con detección por espectrometría de masas  
**GIM-CC:** grosor íntima-media carótida común  
**GLA:** ácido  $\gamma$ -linolénico  
**HbA1c:** hemoglobina glicosilada.  
**HMG-CoA reductasa:** 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa  
**IAM:** infarto agudo de miocardio  
**ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular 1

**IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina  
**IL-1:** interleucina 1  
**IL-2:** interleucina 2  
**IL-6:** interleucina 6  
**IL-10:** interleucina 10  
**IMIBIC:** Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.  
**IMC:** índice de masa corporal.  
**ISCIH:** Instituto de Salud Carlos III  
**LA:** ácido linoleico  
**Lp(a):** lipoproteína a  
**MCP-1:** proteína quimioatrayente de monocitos 1  
**MET:** equivalente metabólico  
**MGA:** ácido margárico  
**mi-ARN:** micro-ácido ribonucleico  
**NCPEP:** *National Cholesterol Education Program*  
**NF- $\kappa$ B:** factor de transcripción nuclear kappa B  
**NO:** óxido nítrico  
**n-3 DPA:** ácido clupanodónico  
**OA:** ácido oleico  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud.  
**OR:** odds ratio  
**PA:** ácido palmítico  
**PAI-I:** inhibidor del activador del plasminógeno I  
**PCR:** proteína C reactiva  
**PDA:** ácido pentadecanoico  
**PDGF:** factor de crecimiento derivado de plaquetas  
**POA:** ácido palmitoleico  
**PREDIMED:** prevención con Dieta Mediterránea  
**RAGE:** receptor de de AGEs.  
**ROS:** especies reactivas de oxígeno  
**SA:** ácido esteárico  
**TGF- $\beta$ :** factor de crecimiento transformante beta  
**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral alfa  
**VA:** ácido vaccénico  
**VCAM-1:** molécula 1 de adhesión celular vascular  
**6-DPA:** ácido docosapentaenoico (osbond)

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Media centre - Cardiovascular Diseases (CVDs). 2015;(January):[Online].
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81.
3. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2006 Jan;6(7):3G-12G.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006 Nov;3(11):2011–30.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
6. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290(7):891–7.
7. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Annals of internal medicine*. 1999;130(11):933–7.
8. Magnus P, Beaglehole R. The Real Contribution of the Major Risk Factors to the Coronary Epidemics: Time to End the Only-50% Myth. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(22):2657–60.
9. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):1863–74.
10. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388–98.
11. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013 Oct 14;34(39):3035–87.
12. Bhatt DL, Gabriel Steg P, Magnus Ohman E, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):180–9.

13. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: New insights. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2870–91.
14. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Jul 1;129(25 suppl 2):S49-73.
15. Doughty KN, Del Pilar NX, Audette A, Katz DL. Lifestyle Medicine and the Management of Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(11).
16. Åkesson A, Weismayer C, Newby PK, Wolk A. Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women. *Archives of Internal Medicine*. 2007 Oct 22;167(19):2122–7.
17. Willet WC. Dietary fats and coronary heart disease. *Journal of internal medicine*. 2012;272(1):13–24.
18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38–48.
19. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jun 21;378(25):e34.
20. Pedro-Botet J, Jericó C. Etiopatogenia de la arteriosclerosis. Aspectos celulares y moleculares del daño vascular. *Atención Primaria*. 2005;36(Supl 2):10–8.
21. Insull W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *American Journal of Medicine*. 2009 Jan 1;122(1 SUPPL.):3–14.
22. Ruggiero D., Paolillo S., Della Ratta G., Mariniello A., Formisano T., Maria Pellegrino A. et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Archives of Chest Disease*. 2013;80(3):106–10.
23. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8 SUPPL.):C7–12.
24. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: The interplay between lipids and immune cells. *Current Opinion in Lipidology*. 2016;27(3):209–15.
25. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1. 2019 Aug 16;5(1):1–18.

26. Michael A. Gimbrone J, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016 Feb 19;118(4):620–36.
27. Quillard T, Araújo HA, Franck G, Shvartz E, Sukhova G, Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *European Heart Journal*. 2015 Jun 7;36(22):1394–404.
28. Kannel WB., Dawber TR., Kagan A., Revotskie N. SJ. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of internal medicine*. 1961;55:33–50.
29. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2007;60(2):184–95.
30. Soldevila Bacardit N, Vinyoles Bargalló E, Agudo Ugena J, Camps Vila L. Contaminación atmosférica, riesgo cardiovascular e hipertensión arterial. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2018;35(4):177–84.
31. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, et al. Effects of Lowering Average or Below-Average Cholesterol Levels on the Progression of Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1784–90.
32. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood Pressure, Systolic and Diastolic, and Cardiovascular Risks: US Population Data. *Archives of Internal Medicine*. 1993 Mar 8;153(5):598–615.
33. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1999;16(5):442–3.
34. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement 1):S13–27.
35. Weyer C., Bogardus C., Mott DM. PRE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):787–94.
36. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L JC et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(6):636–48.
37. Mihaylova B EJ, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R BC. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581–90.
38. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88.

39. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2021 Jan 8;67(1):154–66.
40. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV OA. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:1273042.
41. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM PA. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 May 5;75(17):2122–35.
42. Ortega FB. , Lavie CJ. BSN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation research*. 2016;118(11):1752–70.
43. Lavie, C J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P T., Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2019 Mar 1;124(5):799–815.
44. Pandey, A., Salahuddin, U., Garg, S., Ayers, C., Kulinski, J., Anand, V., Mayo, H., Kumbhani, D J., De Lemos, J., Berry JD. Continuous Dose-Response Association Between Sedentary Time and Risk for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2016 Aug 1;1(5):575–83.
45. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the Heart. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1881–92.
46. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987–1003.
47. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: The cardiovascular health study. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):25–31.
48. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. A Review for Clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Sep 29;54(14):1209–27.
49. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park JG, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Feb 28;69(8):911–21.
50. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507–32.
51. Huang Y, Gulshan K, Nguyen T, Wu Y. Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Disease Markers*. 2017;2017:1–2.



52. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P, et al. Standards for global cardiovascular risk management arteriosclerosis. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2019;31:1–43.
53. Drake R, Vogl W, Mitchell A. Gray. *Anatomia para estudiantes*. Elsevier; 2005.
54. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, B. *Cerebrovascular Diseases*. 2012 Nov;34(4):290–6.
55. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2053–62.
56. Tschiderer L, Klingenschmid G, Seekircher L, Willeit P. Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: Meta-analysis of seven studies involving 9341 participants. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020 Apr 1;50(4).
57. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of Carotid Artery Intima-Media Thickness , Plaques , and C-Reactive Protein With Future Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality The Cardiovascular Health Study. 2007;32–8.
58. Espeland MA, O’leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors Arteriosclerosis carotid arteries drugs meta-analysis statistics ultrasonics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005;6(1):3.
59. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *American Heart Journal*. 2010;160(4):701–14.
60. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2422–7.
61. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events?: A meta-analysis of 41 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Dec 7;56(24):2006–20.

62. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jul 21;365(3):213–21.
63. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796–803.
64. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Aug 18;142(7):621–42.
65. Eapc PC, France AB, Biffi A, Crawford C, Ireland N, France ID, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of. *European heart journal*. 2021;1–111.
66. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *American Heart Journal*. 2008;21(2):93–111.
67. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399–406.
68. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: Comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2010 Dec 1;29(12):1759–68.
69. Ravani A, Werba J, Frigerio B, Sansaro D, Amato M, Tremoli E, et al. Assessment and Relevance of Carotid Intima-Media Thickness (C-IMT) in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *Current Pharmaceutical Design*. 2014 Oct 16;21(9):1164–71.
70. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström G, Bickel H, Catapano AL, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016 Jan 1;23(2):194–205.
71. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. Vol. 42, *Hypertension*. 2003.

72. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):128–33.
73. Griffin M, Nicolaides A, Tyllis T, Georgiou N, Martin RM, Bond D, et al. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease. *Vascular Medicine*. 2009;14(3):227–32.
74. Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima–media thickness: A suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2011 Apr 28;18(2):167–74.
75. Dogan S, Plantinga Y, Crouse JR, Evans GW, Raichlen JS, O’Leary DH, et al. Algorithms to measure carotid intima–media thickness in trials. *Journal of Hypertension*. 2011 Nov;29(11):2181–93.
76. Huang R, Mills K, Romero J, Li Y, Hu Z, Cao Y, et al. Comparative effects of lipid lowering, hypoglycemic, antihypertensive and antiplatelet medications on carotid artery intima-media thickness progression: A network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2019 Jan 30;18(1):14.
77. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lananç F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
78. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: Findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition-potsdam study. *Archives of Internal Medicine*. 2009 Aug 10;169(15):1355–62.
79. Fardet A, Rock E. Toward a new philosophy of preventive nutrition: From a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Advances in Nutrition*. 2014;5(4):430–46.
80. Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and Cardiovascular Disease—an Update. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018;20(2):8.
81. Van Horn L, Carson JAS, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):e505–29.
82. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596–646.

83. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015 Nov 1;9(6):S1-S122.e1.
84. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public health*. 2018 Sep 1;3(9):e419–28.
85. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: A Critical Review. *Circulation Research*. 2019 Mar 1;124(5):779–98.
86. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition*. 2019 Feb 1;58(1):173–91.
87. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*. 2011;14(12A):2274–84.
88. Salas-Salvadó J, Papandreou C. The Mediterranean diet: History, concepts and elements. In: *The Mediterranean Diet*. Elsevier; 2020. p. 3–11.
89. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
90. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, BUZINA R, et al. The diet and 15-years death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*. 1986 Dec 1;124(6):903–15.
91. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61(6 Suppl.):1402S-1406S.
92. Perez-Jimenez F, Alvarez De Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005 Jul;35(7):421–4.
93. Feinleib M. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1981 Feb 6;245(5):511.
94. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: Results of the INTERHEART study. *Circulation*. 2008 Nov 4;118(19):1929–37.
95. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018 May 1;61(1):62–7.

96. Temple NJ, Guercio V, Tavani A. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Gaps in the Evidence and Research Challenges. *Cardiology in Review*. 2019;27(3):127–30.
97. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 92, *American Journal of Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr; 2010. p. 1189–96.
98. Salas-salvad J, Bull M, Babio N, Basora J, Estruch R, Isabel Covas M, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–9.
99. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 2011 Nov 2;14(5):575–85.
100. Aruoma OI, Deiana M, Jenner A, Halliwell B, Kaur H, Banni S, et al. Effect of Hydroxytyrosol Found in Extra Virgin Olive Oil on Oxidative DNA Damage and on Low-Density Lipoprotein Oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1998;46(12):5181–7.
101. de Lorgeril M, Renaud S, Salen P, Monjaud I, Mamelle N, Martin JL, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *The Lancet*. 1994 Jun 11;343(8911):1454–9.
102. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(1):1–11.
103. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Annals of Internal Medicine*. 2001 Jun 19;134(12).
104. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015;58(1):50–60.
105. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM. Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008 May;18(4):283–90.
106. Hu FB, Manson JAE, Willett WC. Types of Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease: A Critical Review. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001 Feb 1;20(1):5–19.
107. Mentz A, De Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*. 2009 Apr;169(7):659–69.

108. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*. 2015 Mar;128(3):229–38.
109. Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009 Jan 5;89(5):1543S.
110. Pérez-Jiménez F, Fernández Dueñas Á, López-Miranda J, Jiménez-Perepérez JA. El aceite de oliva: Alimento saludable desde la época califal al umbral del nuevo milenio. *Medicina Clinica*. 2000 Feb 19;114(6):219–21.
111. Ghanbari R, Anwar F, Alkharfy KM, Gilani AH, Saari N. Valuable nutrients and functional bioactives in different parts of olive (*Olea europaea* L.)-A review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012 Mar;13(3):1291–340.
112. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Perez-Martinez P, Lopez-Segura F, Lopez-Miranda J. The influence of olive oil on human health: Not a question of fat alone. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2007 Sep 19;51(10):1199–208.
113. Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P, López-Segura F, Fuentes F, Cortés B, et al. Olive oil and haemostasis: A review on its healthy effects. *Public Health Nutrition*. 2006;9(8A):1083–8.
114. Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2012 Jul 1;56(7):1043–57.
115. Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F, Lopez-Miranda J. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019 Jul 1;72(1):8–17.
116. Servili M, Esposto S, Fabiani R, Urbani S, Taticchi A, Mariucci F, et al. Phenolic compounds in olive oil: Antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure. *Inflammopharmacology*. 2009;17(2):76–84.
117. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Nov 15;46(10):1864–8.
118. Camargo A, Rangel-Zuñiga OA, Haro C, Meza-Miranda ER, Peña-Orihuela P, Meneses ME, et al. Olive oil phenolic compounds decrease the postprandial inflammatory response by reducing postprandial plasma lipopolysaccharide levels. *Food Chemistry*. 2014 Nov 1;162:161–71.
119. Fitó M, De La Torre R, Covas MI. Olive oil and oxidative stress. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2007;51(10):1215–24.
120. Piravi-Vanak Z, Ghasemi JB, Ghavami M, Ezzatpanah H, Zolfonoun E. Olive Oil: Chemistry and Technology, Second Edition. Vol. 89, *Journal of the American Oil Chemists' Society*. AOCS Publishing; 2006. 413–418 p.

121. Mata P, Garrido JA, Ordovas JM, Blazquez E, Alvarez-Sala LA, Rubio MJ, et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1992 Jul 1;56(1):77–83.
122. Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marín C, Ordovás JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(1):36–41.
123. Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki A, Sayadi S. Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves. *Chemico-Biological Interactions*. 2008;176(2–3):88–98.
124. Benkhalti, F., Prost, J., Paz, E., Pérez-Jiménez F et al. Effects of feeding virgin olive oil or their polyphenols on lipid of rat liver. *Nut Res*. 2002;22:1067–1075.
125. Covas MI, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJF, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(5):333–41.
126. Abia R, Pacheco YM, Perona JS, Montero E, Muriana FJG, Ruiz-Gutiérrez V. The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. *Journal of Nutrition*. 2001;131(1):59–65.
127. Fitó M, Cladellas M, De La Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: A randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*. 2005;181(1):149–58.
128. Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambón D, Gomis R, et al. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2000 Dec 1;49(12):1511–7.
129. Thomsen C, Rasmussen O, Christiansen C, Pedersen E, Vesterlund M, Storm H, et al. Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53(10):818–23.
130. Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1572–80.
131. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia*. 2001;44(3):312–9.

132. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *The Lancet*. 1957 Nov 16;270(7003):959–66.
133. Leren P. The Oslo Diet-Heart Study. *Circulation*. 1970;42(5):935–42.
134. Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Beyond low-fat diets. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(8):563–6.
135. Hjermann I, Holme I, Byre KV, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *The Lancet*. 1981;318(8259):1303–10.
136. Wats GF, Jackson P, Mandalia S, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart J LB. Nutrition intake and Progression of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994;73:328–32.
137. Watts GF, Lewis B, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR, Swan A V., et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *The Lancet*. 1992 Mar 7;339(8793):563–9.
138. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *The Lancet*. 1989 Sep 30;334(8666):757–61.
139. Ornish D, Brown SE, Billings JH, Scherwitz LW, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?. *The Lifestyle Heart Trial*. *The Lancet*. 1990;336(8708):129–33.
140. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, et al. Coronary diet intervention with olive oil and cardiovascular prevention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet. *Am Heart J*. 2016;177:42–50.
141. Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Marin C, Quintana-Navarro GM, et al. Hypertriglyceridemia influences the degree of postprandial lipemic response in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease: From the cordioprev study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96297.
142. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American heart association nutrition committee. *Circulation*. 2006;114(1):82–96.
143. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(12):1808–16.



144. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutrition*. 2005;8(7):920–7.
145. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos por los investigadores de la Red-IRYSS\*. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
146. Mayneris-Perxachs J, Sala-Vila A, Chisaguano M, Castellote AI, Estruch R, Covas MI, et al. Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS ONE*. 2014;9(3):1–11.
147. Criado-Navarro I, Mena-Bravo A, Calderón-Santiago M, Priego-Capote F. Profiling analysis of phospholipid fatty acids in serum as a complement to the comprehensive fatty acids method. *Journal of Chromatography A*. 2020 May;1619:460965.
148. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Núñez I, De La Torre R, Corella D, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a mediterranean diet: A substudy of the PREDIMED trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(2):439–45.
149. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: A randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011;219(1):158–62.
150. Wyman RA, Fraizer MC, Keevil JG, Busse KL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, et al. Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis. *American Heart Journal*. 2005 Nov 1;150(5):1081–5.
151. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, et al. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):303–10.
152. National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults - Adult Treatment Panel III. National Institutes of Health. Bethesda; 2002. Report No.: 02–5215.
153. Quintana-Navarro GM, Alcalá-Díaz JF, López-Moreno J, Pérez-Corral I, León-Acuña A, Torres-Peña JD, et al. Long-term dietary adherence and changes in dietary intake in coronary patients after intervention with a Mediterranean diet or a low-fat diet: the CORDIOPREV randomized trial. *European Journal of Nutrition*. 2020;59(5):2099–110.

154. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(12):830–4.
155. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(6):ajcn146803.
156. Perez-Martinez P, Moreno-Conde M, Cruz-Teno C, Ruano J, Fuentes F, Delgado-Lista J, et al. Dietary fat differentially influences regulatory endothelial function during the postprandial state in patients with metabolic syndrome: From the LIPGENE study. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):533–8.
157. Marin C, Ramirez R, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Carracedo J, et al. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011 Feb 1;93(2):267–74.
158. Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *AGE*. 2012 Dec 6;34(6):1309–16.
159. Torres-Peña JD, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Gomez-Luna P, Alcala-Diaz JF, Yubero-Serrano EM, et al. Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study. *Atherosclerosis*. 2018 Feb 1;269:50–6.
160. Berezin A, Zulli A, Kerrigan S, Petrovic D, Kruzliak P. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clinical Biochemistry*. 2015 Jun;48(9):562–8.
161. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, Rangel-Zuñiga OA, Gutierrez-Mariscal FM, Torres-Peña JD, et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. Rahimi K, editor. *PLOS Medicine*. 2020 Sep 9;17(9):e1003282.
162. Helen Vlassara JU. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Current diabetes reports*. 2014 Jan 1;14(1):453.
163. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Camargo A, et al. Mediterranean Diet Reduces Serum Advanced Glycation End Products and Increases Antioxidant Defenses in Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016 Apr 1;64(4):901–4.
164. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Camargo A, Jimenez-Lucena R, Delgado-Lista J, Marin C, et al. Dietary fat quantity and quality modifies advanced glycation end products metabolism in patients with metabolic

- syndrome. *Molecular nutrition & food research* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Mar 7];61(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233454/>
165. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol - Current therapies and future opportunities. *British Journal of Pharmacology*. 2012 Nov;167(6):1177–94.
  166. Hernáez Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvado J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals. *Circulation*. 2017 Feb 14;135(7):633–43.
  167. Hernáez A, Farràs M, Fitó M. Olive oil phenolic compounds and high-density lipoprotein function. *Current opinion in lipidology*. 2016 Feb;27(1):47–53.
  168. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010 May;20(4):284–94.
  169. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(3):500–8.
  170. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, et al. The Effects of the Mediterranean Diet on Biomarkers of Vascular Wall Inflammation and Plaque Vulnerability in Subjects with High Risk for Cardiovascular Disease. A Randomized Trial. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e100084.
  171. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M., Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Jan 1;89(1):248–56.
  172. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MA, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2010 Feb;208(2):442–50.
  173. Crichton GE, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Murphy KJ, Bryan J. Long-term dietary intervention trials: critical issues and challenges. *Trials* 2012 13:1. 2012 Jul 20;13(1):1–10.
  174. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(7):1134–44.
  175. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public health nutrition*. 2014 Sep;17(12):2769–82.

176. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Progress in lipid research*. 2008;47(5):348–80.
177. Warensjö E, Risérus U, Gustafsson IB, Mohsen R, Cederholm T, Vessby B. Effects of saturated and unsaturated fatty acids on estimated desaturase activities during a controlled dietary intervention. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2008 Dec;18(10):683–90.
178. Campos H, Baylin A, Willett WC.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of nonfatal acute myocardial infarction: Campos:  $\alpha$ -Linolenic acid myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Jul;118(4):339.
179. Brynes AE, Edwards CM, Jadhav A, Ghatei MA, Bloom SR, Frost GS. Diet-induced change in fatty acid composition of plasma triacylglycerols is not associated with change in glucagon-like peptide 1 or insulin sensitivity in people with type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(5):1111–8.
180. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Carotid intima-media thickness and anti-hypertensive treatment: Focus on angiotensin II receptor blockers. *Pharmacological Research*. 2018;129:20–6.
181. Wang J-G, Staessen JA, Li Y, Bortel LM Van, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Antihypertensive Treatment. *Stroke*. 2006;37(7):1933–40.
182. Tropeano A-I, Saleh N, Hawajri N, Macquin-Mavier I, Maison P. Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2011;25(3):395–404.
183. Wang Y, Wang A, Li H, Li Z, Hu B, Li X, et al. Measuring effects on intima-media thickness: an evaluation of rosuvastatin in Chinese subjects with subclinical atherosclerosis—design, rationale, and methodology of the METEOR-China study. *Trials*. 2020;21(1):921.

# XI. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS

## Stroke

### ORIGINAL CONTRIBUTION

# Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease

## An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial

Jose Jimenez-Torres<sup>1</sup>, MD<sup>\*</sup>; Juan F. Alcalá-Díaz<sup>2</sup>, MD, PhD<sup>\*</sup>; Jose D. Torres-Peña<sup>3</sup>, MD, PhD;  
Francisco M. Gutierrez-Mariscal<sup>4</sup>, PhD; Ana Leon-Acuña<sup>5</sup>, MD, PhD; Purificación Gómez-Luna, PhD;  
Carolina Fernández-Gandara<sup>6</sup>, BS; Gracia M. Quintana-Navarro<sup>7</sup>, BS; Jose C. Fernandez-Garcia<sup>8</sup>, MD, PhD;  
Pablo Perez-Martinez<sup>9</sup>, MD, PhD; Jose M. Ordovas<sup>10</sup>, PhD; Javier Delgado-Lista<sup>11</sup>, MD, PhD;  
Elena M. Yubero-Serrano<sup>12</sup>, PhD<sup>†</sup>; Jose Lopez-Miranda<sup>13</sup>, MD, PhD<sup>†</sup>

**BACKGROUND AND PURPOSE:** Lifestyle and diet affect cardiovascular risk, although there is currently no consensus about the best dietary model for the secondary prevention of cardiovascular disease. The CORDIOPREV study (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention) is an ongoing prospective, randomized, single-blind, controlled trial in 1002 coronary heart disease patients, whose primary objective is to compare the effect of 2 healthy dietary patterns (low-fat rich in complex carbohydrates versus Mediterranean diet rich in extra virgin olive oil) on the incidence of cardiovascular events. Here, we report the results of one secondary outcome of the CORDIOPREV study: thus, to evaluate the efficacy of these diets in reducing cardiovascular disease risk. Intima-media thickness of both common carotid arteries (IMT-CC) was ultrasonically assessed bilaterally. IMT-CC is a validated surrogate for the status and future cardiovascular disease risk.

**METHODS:** From the total participants, 939 completed IMT-CC evaluation at baseline and were randomized to follow a Mediterranean diet (35% fat, 22% monounsaturated fatty acids, <50% carbohydrates) or a low-fat diet (28% fat, 12% monounsaturated fatty acids, >55% carbohydrates) with IMT-CC measurements at 5 and 7 years. We also analyzed the carotid plaque number and height.

**RESULTS:** The Mediterranean diet decreased IMT-CC at 5 years ( $-0.027 \pm 0.008$  mm;  $P < 0.001$ ), maintained at 7 years ( $-0.031 \pm 0.008$  mm;  $P < 0.001$ ), compared to baseline. The low-fat diet did not modify IMT-CC. IMT-CC and carotid plaque<sub>max</sub> height were higher decreased after the Mediterranean diet, compared to the low-fat diet, throughout follow-up. Baseline IMT-CC had the strongest association with the changes in IMT-CC after the dietary intervention.

**CONCLUSIONS:** Long-term consumption of a Mediterranean diet rich in extravirgin olive oil, if compared to a low-fat diet, was associated with decreased atherosclerosis progression, as shown by reduced IMT-CC and carotid plaque height. These findings reinforce the clinical benefits of the Mediterranean diet in the context of secondary cardiovascular prevention.

**REGISTRATION:** URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NCT00924937.

**GRAPHIC ABSTRACT:** An online graphic abstract is available for this article.

**Key Words:** atherosclerosis ■ cardiovascular disease ■ fatty acids ■ diet, Mediterranean ■ olive oil

Correspondence to: Jose Lopez-Miranda, MD, PhD, IMIBIC/Lipids and Atherosclerosis Research Unit, Reina Sofia University Hospital, Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba, Spain. Email: jlopezmir@ucoc.es or Elena M Yubero-Serrano, PhD, Hospital, IMIBIC/Lipids and Atherosclerosis Research Unit, Reina Sofia University Avda. Menéndez Pidal s/n 14004 Córdoba, Spain. Email: holos35@hotmail.com

\*J. Jimenez-Torres and J.F. Alcalá-Díaz contributed equally.

†E.M. Yubero-Serrano and J. Lopez-Miranda contributed equally.

The Data Supplement is available with this article at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/STROKEAHA.120.033214>.

For Sources of Funding and Disclosures, see page xxx.

© 2021 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at [www.ahajournals.org/journal/str](http://www.ahajournals.org/journal/str)

## Nonstandard Abbreviations and Acronyms

<b>CHD</b>	coronary heart disease
<b>CORDIOPREV</b>	Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention
<b>CVD</b>	cardiovascular disease
<b>EVOO</b>	extravirgin olive oil
<b>IL</b>	interleukin
<b>IMT-CC</b>	intima-media thickness of both common carotid arteries
<b>MCP</b>	monocyte chemoattractant protein
<b>MUFA</b>	monounsaturated fatty acids
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nuclear transcription factor kappaB
<b>PREDIMED</b>	Prevención con Dieta Mediterránea
<b>PUFA</b>	polyunsaturated fatty acids
<b>SFA</b>	saturated fatty acids
<b>TNF</b>	tumor necrosis factor

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of morbidity and mortality in developed countries and imposes a significant economic burden on both the health-care system and society.<sup>1,2</sup> Lifestyle and dietary habits have been demonstrated to affect cardiovascular risk.<sup>3</sup> Evidence supports that certain individual nutrients and foods exert cardiovascular benefits. However, the study of overall dietary patterns may provide a more powerful tool for assessing dietary habits by the evaluation of the synergistic and cumulative effects of specific nutrients on cardiovascular health.

The Mediterranean diet is an increasingly popular dietary pattern, recognized for its health benefits such as CVD prevention.<sup>4,5</sup> The effectiveness of the Mediterranean diet in reducing cardiovascular risk has been seen in primary prevention. In this context, the PREDIMED study (Prevención con Dieta Mediterránea) has shown that the Mediterranean diet would provide long-term high benefits on CVD compared with a reduced-fat diet.<sup>6</sup> However, no scientific evidence is currently available to indicate which dietary pattern is more effective in secondary cardiovascular prevention. The CORDIOPREV study (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention), an ongoing dietary intervention trial, compares the rate of cardiovascular events of 2 healthy dietary patterns for secondary cardiovascular prevention.<sup>7</sup> One of these diets is low in fat and rich in complex carbohydrates, as recommended by the National Cholesterol Education Program for these type of patients.<sup>8</sup> The other diet in this study is a Mediterranean diet, rich in extravirgin olive oil (EVOO), fruit and vegetables, whole grains, fish, and nuts, and low in saturated fats.<sup>9</sup>

Evaluation of the intima-media thickness of both common carotid arteries (IMT-CC) using B mode ultrasound

is a noninvasive, well-validated clinical method. IMT-CC is considered a surrogate marker of subclinical atherosclerosis and a strong predictor of new myocardial infarction and stroke.<sup>10,11</sup> A large body of evidence supports the beneficial effect of dietary strategies in decreasing IMT-CC. In a 15-year prospective cohort study in older women, the consumption of a range of vegetables was inversely associated with IMT-CC.<sup>12</sup> Similarly, in a cross-sectional analysis, Maugeri et al<sup>13</sup> found an inverse relationship between the intake of dietary antioxidants and IMT-CC in adults. The PREDIMED study did not show changes in IMT-CC but found a decrease in internal carotid-IMT and plaque height after consumption of a Mediterranean diet supplemented with nuts (but not with EVOO), compared to a reduced-fat diet.<sup>14</sup>

Based on these previous evidence, in this secondary prevention study, we evaluated the efficacy of 2 healthy dietary patterns (a Mediterranean diet rich in EVOO compared to a low-fat diet and rich in complex carbohydrates) in decreasing IMT-CC in patients with coronary heart disease (CHD). The secondary objective was to investigate the effect of these dietary patterns on other parameters related to atherosclerosis progression, as carotid plaque number and height.

## METHODS

### Data Availability

Data are available to researchers on request for purpose of reproducing the results or replicating the procedure by directly contacting the corresponding author.

### Design and Study Population

The current work was conducted within the framework of the CORDIOPREV study. Full details of the design and methods have been reported previously.<sup>7</sup> Briefly, the CORDIOPREV study is an ongoing prospective, randomized, single-blind, controlled trial including 1002 CHD patients, who had their last coronary event >6 months before enrollment. The updated guidelines for the reporting of parallel-group randomized trials (CONSORT 2020 Statement) have been followed for this report<sup>15</sup> (please see Data Supplement). The main objective of the CORDIOPREV study is to evaluate the efficacy of a Mediterranean diet, rich in monounsaturated fatty acids (MUFA) from EVOO, as compared to a low-fat diet and rich in complex carbohydrates to prevent clinical events and mortality in patients with previous CHD, in a long-term follow-up study. The present study aims to evaluate a secondary end point of the CORDIOPREV study, the effectiveness of both healthy dietary patterns in reducing CVD risk, assessed by quantification of intima-media thickness of both common carotid arteries (IMT-CC).

Patients were recruited from November 2009 to February 2012, mostly at Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain, and other hospitals in Cordoba and Jaen. Details of the rationale, study methods, inclusion and exclusion criteria, cardiovascular risk factors, and baseline characteristics of the

patients have been recently described.<sup>7</sup> To summarize, patients were eligible if they were aged 20 to 75 years, with established CHD but without clinical events in the last 6 months, were willing to follow a long-term monitoring study, and had no other serious illnesses and a life expectancy of at least 5 years. Established CHD was defined as history of acute myocardial infarction, admission to hospital for unstable angina, or chronic high-risk ischemic heart disease (in the last two cases, a combination of clinic and lab, electrocardiography, or angiographic criteria were needed. More in detail information has been published elsewhere).<sup>7</sup> All the patients gave their written informed consent to participate in the study. Following institutional and Good Clinical Practice guidelines, the study protocol was approved by the Human Investigation Review Committee at Reina Sofia University Hospital.

### Randomization and Dietary Intervention

Randomization was performed by the Andalusian School of Public Health, as previously described (Figure 1).<sup>7</sup> The study dietitians were the only members of the intervention team to know about each participant's dietary group. Briefly, the randomization was based on the following variables: sex (male, female), age (<60 and ≥60 years old), and previous myocardial infarction (yes, no). Each patient was randomly stratified, in addition to the conventional treatment for CHD, to 1 of 2 potentially healthy diets: (1) the Mediterranean diet, with a minimum of 35% of total calories from fat (22% MUFA, 6% polyunsaturated fatty acids [PUFA], and <10% saturated fatty acids [SFA]), 15% proteins, and a maximum of 50% carbohydrates and (2) a low-fat, high complex carbohydrate diet, as recommended by the National Cholesterol Education Program, with <30% of total calories from fat (12%–14% MUFAs, 6%–8% PUFAs, <10% SFAs), ≥55% from carbohydrates and 15% from protein. In both diets, the cholesterol content was adjusted to <300 mg/day. Both study diets included foods from all major food groups, but no total calorie restriction was set. Full details on dietary assessment and follow-up visits are published elsewhere.<sup>7,16</sup> No intervention to increase physical activity or lose weight was included. The present study was performed over a follow-up period of 5 and 7 years. Details of the specific recommended diets are summarized in the Data Supplement.

In our study, although both dietary models share common characteristics in some of the major components (ie, high intake of vegetables, fruit, legumes, and whole grains), patients consuming the Mediterranean diet also had a high intake of oily fish, nuts, and extra virgin olive oil, together with a low intake of harmful foods such as red/processed meats and pastries/commercial bakery products.<sup>16</sup>

### Laboratory Tests

The measurement of the anthropometric and biochemical parameters has been previously described.<sup>7</sup> As biomarkers of the long-term adherence of the patients to both dietary models, the quantification of plasma fatty acid (FA) levels was performed by fast gas chromatography with previous derivatization to their corresponding FA methyl esters.<sup>17</sup> The results were expressed as relative percentages of the total FA. The average of 2 measurements was used to analyze the variables at baseline and after 3 years of dietary intervention.

### Carotid Ultrasonography

Out of the 1002 patients, a total of 939 completed the carotid ultrasound study at baseline (n=459, low-fat diet and n=480, Mediterranean diet; 63 patients did not complete the ultrasonography study). Of these patients, 809 completed the 5-year follow-up carotid ultrasound study (n=377, low-fat diet and n=432, Mediterranean diet; 130 patients did not complete the ultrasonography study) and 731 patients completed the 7-year follow-up carotid ultrasound study (n=335, low-fat diet and n=396, Mediterranean diet; 78 patients did not complete the ultrasonography study). To sum up, data were missing for 271 patients, mainly because they did not complete the ultrasonography study (at baseline or during follow-up) due to problems related to disapproval of the technique, refusal to participate, death, or withdrawal for other reasons (Figure 1). The estimation of the appropriate sample size used in the study is provided in the Data Supplement. Baseline characteristics of those patients with complete the ultrasonography study (during follow-up) did not differ from patients who did not complete it (Table 1 in the Data Supplement).

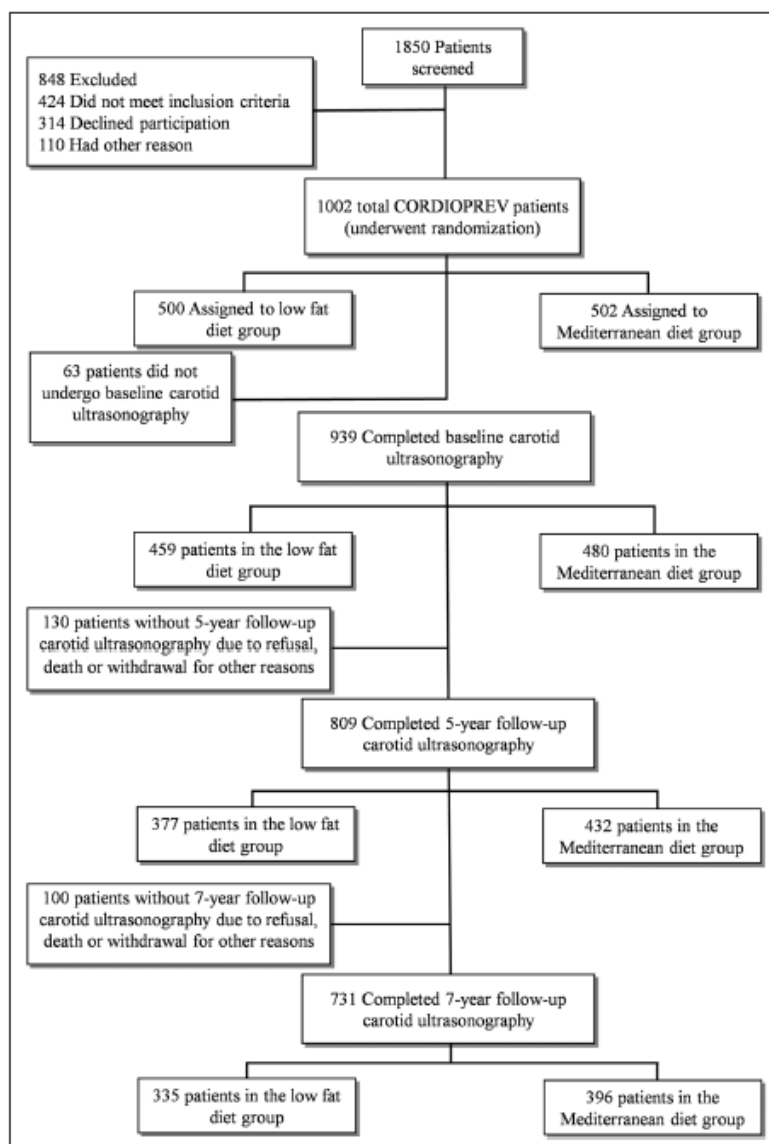
The carotid study was ultrasonically assessed bilaterally by quantification of IMT-CC and carotid plaques (number and height), at the beginning of the study and after 5 and 7 years of dietary intervention, as previously described.<sup>18</sup> Briefly, carotid arteries were examined using a Doppler ultrasound high-resolution B-mode (Envisor C Ultrasound System, Philips, Eindhoven, the Netherlands), following the recommendations of the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force.<sup>19</sup> All images were analyzed offline using dedicated analysis tools (OLAB Advance Ultrasound Quantification Software, v5.0, Philips). Analysis was performed by technicians blinded to clinical information and previous imaging. A full description of the methodology is described in the Data Supplement.<sup>18,20</sup>

### Statistical Analysis

Normal distribution was tested for all the measured variables, and log<sub>10</sub> transformation was used to normalize skewed variables. In all cases, the dataset was deemed suitable for performing the statistical parametric test. The patients' baseline characteristics, dietary intake and adherence, and carotid ultrasound variables (IMT-CC and carotid plaque height and number) were presented as mean±SEM (SE) for the continuous variables and as proportions for the categorical variables. Within- and between-group changes were assessed with a paired *t* test and unpaired *t* test, respectively. To evaluate the data variation according to diet and time (baseline to 5 and 7 years), repeated-measures ANOVA analyses were used, as well as post hoc multiple comparisons analysis using the Bonferroni correction.

Age, sex, body mass index, ever smoking, presence of type 2 diabetes mellitus, energy intake, and pharmacological treatments (use of lipid-lowering drugs, use of antidiabetic drugs, and use of antihypertensive drugs) at baseline were tested as covariates in all tests/assays. Differences were considered to be significant when *P*<0.05.

To investigate whether changes in IMT-CC during the follow-up period were predicted by carotid morphology at baseline (IMT-CC and carotid plaque number and height) or due dietary intervention and composition (allocation



**Figure 1.** Screening and randomization flow-chart of the CORDIOPREV study (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention) the carotid ultrasonography assessment.

into the Mediterranean or the low-fat diet at baseline and changes in energy and nutrient intake—MUFA, PUFA, SFA, total carbohydrates, total protein and fiber, and adherence to Mediterranean diet score), we performed a stepwise multiple linear regression analysis adjusting for sex, age, ever smoking, body mass index, presence of type 2 diabetes mellitus, energy intake, and pharmacological treatments (use of lipid-lowering

drugs, use of antidiabetic drugs and use of antihypertensive drugs) at baseline, assuming that all predictor variables were quantitative or categorical (with 2 categories) and the outcome variable was quantitative, continuous, and unbounded. All the statistical analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 18.0 for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL).



## RESULTS

### Baseline Characteristics of the Study Population

The baseline clinical and metabolic characteristics, lipid profiles, and treatment regimens of all the CHD patients who underwent the baseline ultrasound measurements of IMT-CC and carotid plaques ( $n=939$ ) and were assigned to randomized dietary groups are presented in Table 1. No significant differences were observed between randomized dietary groups or between refusers and compliers in terms of baseline characteristics, lipid profiles, and treatments (data not shown).

### Baseline Intake of Energy and Nutrients and Changes by Intervention Group

As shown in Table II in the [Data Supplement](#), the patients were balanced for baseline intake of energy and nutrients and adherence to the Mediterranean diet (14-item Mediterranean Diet Adherence Screener)<sup>16</sup> in the 2 randomized groups. The habitual diet of the study patients was high in total fat (>35%), mainly consisting of MUFAs, with 41% of the energy from carbohydrates and 18.5% from proteins.

During follow-up, both dietary interventions (the Mediterranean and the low-fat diet) reduced total energy intake after 5 and 7 years (all  $P<0.001$ ). In the Mediterranean diet group, patients increased their intake of fiber and total fat due to increased MUFAs and PUFAs but reduced their consumption of SFAs, total carbohydrates, and cholesterol (all  $P<0.05$ ). Moreover, these patients also showed a significant increase of  $2.5\pm 0.1$  and  $2.3\pm 0.1$  points after 5 and 7 years, respectively, in consumption of the Mediterranean diet from baseline Mediterranean Diet Adherence Screener ( $P<0.001$ ). In the low-fat diet group, the participants increased their intake of total carbohydrates and fiber and decreased cholesterol and total fat (decreasing MUFAs and SFAs but increasing PUFAs; all  $P<0.05$ ). In this dietary group, the patients showed a significant reduction of  $-1.1\pm 0.1$  and  $-0.9\pm 0.1$  points after 5 and 7 years, respectively, from baseline Mediterranean Diet Adherence Screener ( $P<0.001$ ).

### Effect of Dietary Intervention on IMT-CC and Carotid Plaques

Our results showed that the Mediterranean diet significantly decreased IMT-CC after both 5 years ( $-0.027\pm 0.008$  mm;  $P<0.001$ ) and 7 years ( $-0.031\pm 0.008$  mm;  $P<0.001$ ) compared to baseline. The low-fat diet did not exert any change on IMT-CC after 5 or 7 years (Figure 2). The Mediterranean diet produced a higher decrease in IMT-CC and carotid plaque<sub>max</sub>

height, compared with the low-fat diet throughout follow-up (Figure 2 and Table 2). We did not observe any differences in carotid plaque numbers after both dietary interventions (Table 2).

### Changes in Plasma FA Levels and Profile as Biomarkers of Dietary Adherence

Baseline and changes, according to the intervention group, of plasma FA levels and plasma FA profile, respectively, evaluated by fast gas chromatography are shown in the Table III in the [Data Supplement](#). No significant differences were found in either plasma FA levels or the FA profile between the 2 groups at baseline.

After the consumption of both diets, patients reduced plasma SFA levels compared with baseline (all  $P<0.001$ ), without significant differences between the 2 diets. Although both the low-fat diet and the Mediterranean diet increased total plasma MUFA levels compared to baseline (all  $P<0.001$ ), the Mediterranean diet produced a higher increase in MUFAs, at the expense of oleic acid (C18:1n-9), in comparison to the low-fat diet ( $P=0.008$ ). Similarly, both dietary models significantly increased the total plasma PUFA levels compared to baseline (all  $P<0.001$ ). However, the low-fat diet produced a higher increase in total PUFAs, compared with the Mediterranean diet, increasing linoleic acid levels (C18:2n-6c;  $P<0.001$ ). The Mediterranean diet significantly increased  $\gamma$ -linolenic acid (C18:3n-6c) compared with the low-fat diet ( $P=0.008$ ).

### Independent Determinants of Changes in IMT-CC by Multiple Regression Analysis

In a stepwise multiple linear regression analysis using changes in IMT-CC after 5 years of dietary intervention as the dependent variable, IMT-CC at baseline ( $B=-0.521$ ,  $P=3.1\times 10^{-66}$ ) appears as the most important predictor of changes in IMT-CC. Age ( $B=0.002$ ,  $P=7.0\times 10^{-6}$ ), allocation to the Mediterranean diet (versus low-fat diet;  $B=-0.027$ ,  $P=2.7\times 10^{-4}$ ), body mass index at baseline ( $B=0.002$ ,  $P=0.020$ ), energy intake at baseline ( $B=1.5\times 10^{-5}$ ,  $P=0.024$ ), presence of type 2 diabetes mellitus at baseline ( $B=0.017$ ,  $P=0.029$ ), and carotid plaque number at baseline ( $B=0.008$ ,  $P=0.010$ ) were also significant contributors to changes in IMT-CC (Table 3).

## DISCUSSION

In this randomized, secondary prevention and controlled clinical trial, conducted in patients with CHD, we found that the long-term consumption of 2 healthy dietary patterns exerted different effects on IMT-CC and carotid plaque height, but not on carotid plaque number. In this sense,

**Table 1. Baseline Clinical and Metabolic Characteristics, Lipid Profiles and Treatment Regimens of the Total CHD Patients, Who Completed Baseline Carotid Ultrasonography, by Randomized Groups**

	Total population (n=939)	Low-fat diet (n=459)	Mediterranean diet (n=480)	P value*
Age, y	59.6±0.3	59.5±0.4	59.7±0.4	0.735
Men, %	82.4	82.4	82.4	0.919
Weight, kg	85.0±0.4	85.2±0.6	84.9±0.6	0.684
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31.1±0.1	31.1±0.2	31.0±0.2	0.684
Waist circumference, mm	105.0±0.3	105.2±0.5	104.9±0.5	0.649
Diastolic blood pressure, mmHg	77.2±0.3	77.2±0.5	77.2±0.4	0.992
Systolic blood pressure, mmHg	138.8±0.6	139.0±0.6	138.5±0.4	0.693
LDL-cholesterol, mg/dL	88.5±0.8	88.0±1.1	88.9±1.2	0.594
HDL-cholesterol, mg/dL	42.2±0.3	42.1±0.5	42.3±0.4	0.804
Total cholesterol, mg/dL	159.0±1.0	158.9±1.3	159.1±1.5	0.950
Triglycerides, mg/dL	135.4±2.2	136.2±3.2	134.6±3.1	0.731
hsCRP, mg/mL	3.10±0.11	3.30±0.03	2.90±0.30	0.272
Fasting glucose, mg/dL	113.6±1.2	112.6±1.6	114.5±1.8	0.432
Fasting insulin, mU/L	10.9±0.3	10.8±0.5	11.1±0.5	0.627
HbA1c, %	6.64±0.03	6.67±0.06	6.62±0.05	0.604
T2DM, %‡	53.8	56.8	50.9	0.338
Hypertension, %§	68.5	69.0	67.3	0.590
Smoking, %	10.0	11.3	8.80	0.810
Carotid ultrasonography				
IMT-CC, mm	0.74±0.01	0.75±0.01	0.74±0.01	0.167
Carotid plaque presence, %	82.3	82.3	82.4	0.811
Carotid plaque number, n	1.56±0.05	1.36±0.07	1.57±0.07	0.890
Carotid plaque height, mm	1.91±0.04	1.89±0.06	1.93±0.06	0.559
Use of antihypertensive drugs, %				
ACE inhibitors or ARB	82.7	83.4	82.3	0.765
Calcium channel blockers	19.0	18.4	17.3	0.568
Beta-blockers	62.4	64.4	60.5	0.213
Nitrates	10.0	9.8	10.1	0.891
Diuretics	37.8	41.0	34.5	0.199
Use of lipid-lowering drugs (%)				
Statins	85.7	86.7	84.8	0.812
Fibrates	3.6	3.6	3.7	0.901
Use of oral antidiabetics, %	34.8	35.8	33.9	0.734

Values are represented as the mean±SE or percentage of participants unless otherwise stated. We used unpaired *t* tests for quantitative variables and  $\chi^2$  tests for categorical variables. ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin-receptor blockers; BMI, body mass index; CHD, cardiovascular heart disease; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; hsCRP, high sensitive C-reactive protein; IMT-CC, intima-media thickness of both common carotid arteries; LDL, low-density lipoprotein; and T2DM, type 2 diabetes mellitus.

\*Low-fat diet vs Mediterranean diet,  $P<0.05$ .

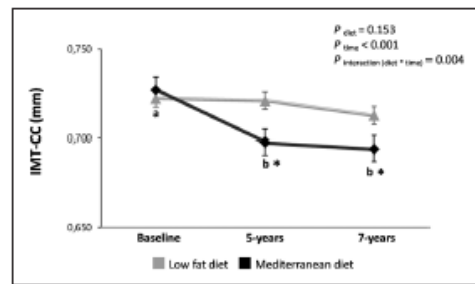
†BMI was calculated as weight in kg divided by the square of height in m (kg/m<sup>2</sup>).

‡Diabetes was defined as being diagnosed as diabetic before the start of the study (350, 34.9%) and those diagnosed by a fasting blood glucose level  $\geq 126$  mg/dL on two occasions, or a 2-h plasma glucose level  $\geq 200$  mg/dL during a 75-g oral glucose tolerance test, during the first procedures of the study.

§Hypertension was defined as a systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg, a diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg, or the use of antihypertensive therapy.

5-year consumption of the Mediterranean diet decreased IMT-CC, which was maintained over time until 7 years. The Mediterranean diet produced a higher decrease in carotid plaque height, compared to the low-fat diet, throughout

follow-up. However, the Mediterranean diet did not exert any effect on the number of carotid plaques. The low-fat diet did not modify either IMT-CC or carotid plaque number and height after 5 and 7 years of follow-up.



**Figure 2. Effect of dietary intervention on Intima-media thickness of both common carotid arteries (IMT-CC) in patients with coronary heart disease.**

IMT-CC data at 7 y (n=335 after low-fat diet and n=396 after Mediterranean diet). All data are mean±SE. Continuous variables were compared using the ANOVA (repeated-measures ANOVA). Age, sex, body mass index, ever smoking, presence of type 2 diabetes mellitus, energy intake, and pharmacological treatments (use of lipid-lowering drugs, use of antidiabetic drugs, and use of antihypertensive drugs) at baseline were tested as covariates in all tests/assays. Differences were considered to be significant when  $P < 0.05$ . \*Significant changes between Mediterranean diet and low-fat diet. Different common letter superscripts denote significant differences ( $P < 0.05$ ).

Structural or morphological changes in the common carotid artery play a major role in the cause of stroke and CVD. IMT-CC and carotid plaque are the most commonly studied parameters when evaluating subclinical atherosclerosis and have been associated with prevalent atherosclerotic disease.<sup>11</sup> Different clinical studies have evaluated the influence of the Mediterranean diet on markers related to atherosclerosis progression, mainly in primary prevention. In this context, in a large, cross-sectional, observational population-based epidemiological study, greater adherence to the Mediterranean diet was associated with a decreased burden of carotid atherosclerotic plaque in 1374 healthy participants. A slight decrease in IMT-CC was found per 1 SD increase in the Mediterranean score, although it was not statistically significant.<sup>21</sup> A recent report from the PREDIMED study is in line with these findings in a population of 164 subjects without CVD. In this sense, this study shows that consumption of a Mediterranean diet, supplemented with nuts, decreased internal carotid-IMT, and carotid plaque height, but not IMT-CC, compared with a control diet,

during a mean period of 2.4 years.<sup>14</sup> Although internal carotid-IMT and plaque height were increased after the control diet, the authors did not find no changes in any of these atherosclerotic markers after the Mediterranean diet supplemented with EVOO. However, in our study, we found that, in patients with established CHD, a more prolonged dietary intervention (7 years of follow-up) with a Mediterranean diet rich in EVOO decreased IMT-CC and carotid plaque height, compared with a low-fat diet. We must point out that the low-fat diet used in our study is a dietary pattern recommended by the National Cholesterol Education Program for secondary cardiovascular prevention.<sup>9</sup> The inconsistency in the results from both studies may have also arisen because patients following the control diet (a reduced-fat diet) used in the PREDIMED study were not as comprehensively intervened as the Mediterranean diet groups. Moreover, because the control diet from the PREDIMED study reached 37% of fat at the end of the trial,<sup>6</sup> this diet is not comparable with the low-fat diet from our study (<30% of total calories from fat as objective, 31% at 5 years of intervention).<sup>16</sup> However, our results are in line with an earlier report from the PREDIMED study, in a subsample of patients (n=187) from one of the recruitment centers, PREDIMED-Navarra. This substudy showed that the consumption of a Mediterranean diet, supplemented with either EVOO or nuts, only decreased IMT-CC<sup>22</sup> in patients without CHD but at highest CVD risk (patients with carotid atherosclerosis, IMT-CC  $\geq 0.9$  mm, at baseline).

Moreover, our results also indicated that baseline IMT-CC had the strongest association with the changes in IMT-CC after the dietary intervention (the higher the IMT-CC at baseline, the greater the reduction in this parameter by the dietary intervention), in this case, after a Mediterranean diet. These data would confirm that those patients with a high atherosclerotic burden might be the ones who benefit more from the dietary intervention. Accordingly, the current study is, to our knowledge, the first to establish an effective dietary strategy for secondary cardiovascular prevention, reinforcing the fact that the Mediterranean diet rich in EVOO could prevent the progression of atherosclerosis.

The Mediterranean diet has been extensively analyzed by both cross-sectional and prospective studies and has been established as the most beneficial dietary pattern

**Table 2. Changes in Carotid Plaque Height and Number By Dietary Intervention Groups\***

	Change between baseline and after 5 y			Change between baseline and after 7 years		
	Low-fat diet	Mediterranean diet	P value†	Low-fat diet	Mediterranean diet	P value†
Carotid plaque <sub>max</sub> height, mm‡	0.13±0.07	-0.09±0.05	0.031	0.10±0.05	-0.10±0.07	0.026
Carotid plaque number (n)	0.21±0.12	-0.01±0.09	0.191	0.19±0.07	0.03±0.06	0.235

Carotid plaque data at 5 y (n=291 after low-fat diet and n=307 after Mediterranean diet). Carotid plaque data at 7 y (n=249 after low-fat diet and n=265 after Mediterranean diet).

\*Data are presented as changes produced between postintervention and preintervention±SE.

† $P < 0.05$ , differences in changes at 5 and 7 y between both diets by univariate ANOVA.

‡Carotid plaque<sub>max</sub> height: maximum carotid plaque height.

**Table 3. Statistically Significant Multiple Linear Regression Coefficients to Predict Changes in IMT-CC**

Independent variables	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	P value
	B	SE		
Age, y	0.002	4.5×10 <sup>3</sup>	0.154	7.0×10 <sup>4</sup>
Allocation into Mediterranean diet (vs low-fat diet)†	−0.027	0.007	−0.117	2.7×10 <sup>4</sup>
BMI at baseline, kg/m <sup>2</sup>	0.002	0.001	0.076	0.020
Energy intake at baseline, kcal/d	1.5×10 <sup>3</sup>	7.0×10 <sup>7</sup>	0.073	0.024
T2DM at baseline, yes	0.017	0.008	0.074	0.029
IMT-CC at baseline, mm	−0.521	0.027	−0.678	3.1×10 <sup>66</sup>
Carotid plaque number at baseline, n	0.008	0.003	0.085	0.010

(Constant)=−0.166; (R)<sup>2</sup>=0.642. Predictive variables tested by stepwise method: sex, age, ever smoking, BMI, presence of T2DM, dietary group allocation (Mediterranean diet vs low-fat diet), energy intake and pharmacological treatments (use of lipid-lowering drugs, use of antidiabetic drugs, and use of antihypertensive drugs), IMT-CC and carotid plaque number at baseline, and parameters related to changes (postintervention minus baseline) due to dietary intervention after 5 y of follow-up (changes in energy and nutrient intake—MUFA, PUFA, SFA, total carbohydrates, total protein, and fiber), assuming that all predictor variables were quantitative or categorical (with 2 categories), and the outcome variable was quantitative, continuous and unbounded. BMI indicates body mass index; IMT-CC, intima-media thickness of both common carotid arteries; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids; and T2DM, type 2 diabetes mellitus.

for cardiovascular health.<sup>23,24</sup> The atheroprotective effect of the Mediterranean diet on cardiovascular risk factors could be attributed to its richness in beneficial foods such as vegetables, fruit, cereals, and legumes, and EVOO, which provide a specific FA profile and the presence of certain minor components, mostly phenolic compounds, which have anti-inflammatory and antioxidant properties. As we observed in our results, although both dietary patterns increased plasma MUFA levels, the Mediterranean diet produced a higher increase in MUFAs, at the expense of oleic acid, in comparison to the low-fat diet.

The reduction in the atherosclerosis progression found in our study, determined by a decrease in IMT-CC and carotid plaque, after consumption of the Mediterranean diet, could be due to the influence of this diet in most of the different stages of the atherosclerotic process. Indeed, the effect of MUFA-rich diets, such as the Mediterranean diet, has been established as improving flow-mediated dilatation in different populations.<sup>25–27</sup> Recently, we have shown that 1-year of consumption of the Mediterranean diet, compared with the low-fat diet, improved endothelial function in patients with CHD, even with T2DM,<sup>28</sup> which was associated with a better balance of vascular homeostasis.<sup>29</sup> Because endothelial dysfunction occurs early in atherosclerosis development and contributes to the formation and progression of atherosclerotic plaque,<sup>30</sup> the effect of the Mediterranean diet on endothelial function could contribute to delaying atherosclerosis development.

Another critical point in the atherosclerosis process is the vascular obstruction from the arterial wall's lipid deposits, resulting in reduced blood flow. High LDL (low-density lipoprotein)-cholesterol levels are closely related to atherosclerosis, whereas HDLs (high-density lipoprotein) improves endothelial dysfunction and seem to play a key role in reversing cholesterol transport exhibiting their antiatherogenic, antioxidant, and anti-inflammatory

properties.<sup>30,31</sup> Our findings could also be explained by the effect of the Mediterranean diet in modulating the lipid profile, particularly by increasing HDL-cholesterol levels,<sup>32,33</sup> as we have demonstrated previously in the same studied population.<sup>20</sup> It is also described the effect of a Mediterranean diet-style in the improvement of HDL functionality.<sup>34,35</sup>

The fundamental role of inflammation in mediating all the stages of atherosclerosis, from initiation through progression, is well known. The anti-inflammatory capacity of the Mediterranean diet could be another factor that contributes to reducing the progression of atherosclerosis, as observed in our results, by decreasing NF-κB (nuclear transcription factor kappaB) activation and the gene expression related to inflammation (MCP [monocyte chemoattractant protein]-1, TNF [tumor necrosis factor]-α and IL [interleukin]-6).<sup>36–39</sup> Endothelial injury (increased levels of endothelial microparticles) produced during atherosclerosis progression<sup>40</sup> also diminishes after the consumption of a Mediterranean diet.<sup>41</sup> This diet not only improves the regenerative capacity of the endothelium (increased endothelial progenitor cell levels) but also reduces oxidative stress, prevents cellular senescence, reduces cellular apoptosis, and produces an increase of angiogenesis and proliferation processes in different models of human endothelial cells, ameliorating atherosclerotic process and its stability.<sup>29,41,42</sup>

Our study has various important strengths. It is well known that patients with CHD are at high risk of the recurrence of cardiovascular events. Therefore, our results provide a dietary strategy as a clinical and therapeutic tool that could reduce the high cardiovascular recurrence of these patients through the consumption of a Mediterranean diet, but not a low-fat diet. Second, the study presents a randomized design that involves two different dietary patterns involving a large number of patients. Moreover, this is a comprehensive dietary

intervention with both healthy diets equally. Although dietary compliance during such an extended period could be a factor, in this case, adherence to the recommended dietary patterns was excellent, as shown by the rigorous dietary assessment measurements,<sup>7,16</sup> including the quantification of objective biomarkers.

Nevertheless, the study also has its limitations. The evaluation of CVD risk (assessed by quantification of IMT-CC) is a secondary end point of the CORDIO-PREV study. As in any substudy, the results of this study should be treated with caution. In addition, our study is confined to CHD patients and may not be suitable for extrapolating the results for the general population. However, these patients are one of the populations in which dietary changes have been shown to have a significant impact on health.

## CONCLUSIONS

Long-term consumption of a Mediterranean diet rich in EVOO, if compared to a low-fat diet, was associated with decreased atherosclerosis progression, as shown by reduced IMT-CC and carotid plaque height. These findings reinforce the clinical benefits of the Mediterranean diet in the context of secondary cardiovascular prevention.

## ARTICLE INFORMATION

Received October 22, 2020; final revision received April 8, 2021; accepted April 14, 2021.

### Affiliations

Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna, Lipids and Atherosclerosis Unit, Maimonides Institute for Biomedical Research in Córdoba, Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba, Spain (J.J.-T., J.F.A.-D., J.D.T.-P., F.M.G.-M., A.L.-A., P.G.-L., C.F.-G., G.M.Q.-N., P.P.-M., J.D.-L., E.M.Y.-S., J.L.-M.). CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Health Carlos III, Madrid, Spain (J.J.-T., J.F.A.-D., J.D.T.-P., F.M.G.-M., A.L.-A., P.G.-L., C.F.-G., G.M.Q.-N., F.C.F.-G., P.P.-M., J.D.-L., E.M.Y.-S., J.L.-M.). Department of Endocrinology and Nutrition, Regional University Hospital of Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Spain (J.C.F.-G.). Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University School of Medicine, Boston, MA (J.M.O.). IMDEA-Food Institute, CEI UAM + CSIC, Madrid, Spain (J.M.O.).

### Acknowledgments

We would like to thank the Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP), Granada (Spain), for carrying out the randomization process in this study. The CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN) is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

### Sources of Funding

The CORDIO-PREV study (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention) was supported by the Fundación Patrimonio Comunal Olivarero (Cordioprev-CEAS, 1/2016 to Dr Lopez-Miranda). This study also received research grants from Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (CVI-7450) and Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2012-39615 and PID2019-104362RB-I00 to Jose Lopez-Miranda) and from Spanish Society of Atherosclerosis (FEA2018/01 to Elena M Yubero-Serrano), integrated into the framework of the National Plan for Scientific Research, Technological Development and Innovation 2013-2016, co-financed by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) of Spain and also by the Directorate General for Assessment and Promotion of Research and the EU's European Regional Development Fund (FEDER). Elena M Yubero-Serrano was the recipient of the Nicolas Monardes Programme from the Servicio Andaluz de

Salud, Junta de Andalucía, Spain (C1-0005-2019). The funding bodies had no role in the study design, data collection, and analysis, decision to publish, or preparation of the article.

### Disclosures

Dr Alcalá-Díaz reports personal fees from Bayer, Grunenthal Pharma, Esteve, Ferrer, and Boehringer Ingelheim outside the submitted work. Dr Lopez-Miranda reports personal fees from AMGEN, SANOFI, FERRER, Esteve, and Boehringer Ingelheim-Lilly outside the submitted work.

### Supplemental Materials

Expanded Materials and Methods  
Online Tables I–III  
References 14, 18, 19 and 22

## REFERENCES

- Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med*. 2010;362:2150–2153. doi: 10.1056/NEJMp1003880
- WHO. *The World Health Report 2013: Research for Universal Health Coverage*. World Heal Organ. Press. 2013;146.
- Friedman F, Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
- de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective and latest evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:370. doi: 10.1007/s11883-013-0370-4
- Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128:229–238. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014
- Martínez-González MA, Ros E, Estruch R. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;379:1388–1399. doi: 10.1056/NEJMc1809971
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, Fuentes F, Quintana-Navarro G, Lopez-Segura F, Ortiz-Morales AM, et al. Coronary diet intervention with olive oil and cardiovascular prevention study (the CORDIO-PREV study): rationale, methods, and baseline characteristics: a clinical trial comparing the efficacy of a mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Hear J*. 2016;177:42–50.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third report of the national 20 cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
- Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr Rev*. 1997;55(1 pt 1):383–389. doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x
- Lin HF, Huang LC, Chen CH, Hsu CY, Lin RT, Juo SH. Age and sex differences in the effect of parental stroke on the progression of carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2015;241:229–233. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025
- Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Wolk H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, et al; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379:2053–2062. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3
- Blekkenhorst LC, Lewis JR, Bondonno CP, Sim M, Devine A, Zhu K, Lim WH, Woodman RJ, Bellin LJ, Thompson PL, et al. Vegetable diversity in relation with subclinical atherosclerosis and 15-year atherosclerotic vascular disease deaths in older adult women. *Eur J Nutr*. 2020;59:217–230. doi: 10.1007/s00394-019-01902-z
- Maugeri A, Hruskova J, Jakubik J, Kunzova S, Sochar O, Barchitta M, Agodi A, Bauerova H, Medina-Inojosa JR, Vinciguerra M. Dietary antioxidant intake decreases carotid intima media thickness in women but not in men: a cross-sectional assessment in the Kardioviz study. *Free Radic Biol Med*. 2019;131:274–281. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.018
- Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Nuñez I, de la Torre R, Corella D, Ruiz-Gutierrez V, Lopez-Sabater MC, Pinto X, Rekondo J, et al. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a

- Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:439–445. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302327
15. CONSORT 2010. *Lancet* 2010;375:1136. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60456-4
  16. Quintana-Navarro GM, Alcalá-Díaz JF, Lopez-Moreno J, Perez-Corral I, Leon-Acuña A, Torres-Peña JD, Rangel-Zufilga OA, Arenas de Larriba AP, Corina A, Camargo A, et al. Long-term dietary adherence and changes in dietary intake in coronary patients after intervention with a Mediterranean diet or a low-fat diet: the CORDIOPREV randomized trial. *Eur J Nutr* 2020;59:2099–2110. doi: 10.1007/s00394-019-02059-5
  17. Mayneris-Perxachs J, Sala-Vila A, Chisaguano M, Castellote AI, Estruch R, Covas MI, Fito M, Salas-Salvado J, Martínez-González MA, Lamuela-Raventós R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2014;9:e85202. doi: 10.1371/journal.pone.0085202
  18. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, García-Ríos A, Pérez-Caballero AI, Blanco-Rojo R, Gómez-Delgado F, Marín C, Tinahones FJ, Caballero J, et al. A dysregulation of glucose metabolism control is associated with carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CORDIOPREV-DIAB study). *Atherosclerosis* 2016;253:178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.030
  19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, Goldberg ZD, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *Am Heart J* 2008;21:93–111.
  20. Wyman RA, Fraizer MC, Keovil JG, Busse KL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a screening tool for advanced subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2005;150:1081–1085. doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.010
  21. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis* 2014;234:303–310. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.011
  22. Murie-Fernández M, Intimá P, Toledo E, Martínez-Vila E, Bull-Costales P, Serrano-Martínez M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Estruch R, Martínez-González MA; PREDIMED Investigators. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis* 2011;219:158–162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.050
  23. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3218–3232. doi: 10.1080/10408398.2015.1107021
  24. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health: a critical review. *Circ Res* 2019;124:779–798. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348
  25. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1305–1313. doi: 10.3945/ajcn.116.146803
  26. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, Marín C, Gómez P, Jiménez-Pérez J, Ordovas JM, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115–1119. doi: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00011
  27. Ruano J, López-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Pérez-Martínez P, Lozano A, Gómez P, Jiménez Y, Pérez-Jiménez F. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1864–1868. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.078
  28. Torres-Peña JD, García-Ríos A, Delgado-Casado N, Gómez-Luna P, Alcalá-Díaz JF, Yubero-Serrano EM, Gómez-Delgado F, Leon-Acuña A, Lopez-Moreno J, Camargo A, et al. Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: a report from the CORDIOPREV study. *Atherosclerosis* 2018;269:50–56. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.012
  29. Yubero-Serrano EM, Fernández-Gandara C, García-Ríos A, Rangel-Zufilga OA, Gutiérrez-Martínez FM, Torres-Peña JD, Marín C, Lopez-Moreno J, Castaño JP, Delgado-Lista J, et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: an analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS Med* 2020;17:e1003282. doi: 10.1371/journal.pmed.1003282
  30. Stila S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:830–834. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.016
  31. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol - current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol* 2012;167:1177–1194. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x
  32. Covas MI, Nyssönen K, Poulsen HE, Kalkkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Baumler H, et al; EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:333–341. doi: 10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00006
  33. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Graña E, López-Sabater MC, Vinyoles E, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11. doi: 10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004
  34. Hernández A, Castañer O, Elosua R, Pinto X, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Arós F, Serra-Majem L, Fiol M, et al. Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high-cardiovascular-risk individuals: a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:633–643. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023712
  35. Hernández A, Sanllorente A, Castañer O, Martínez-González MA, Ros E, Pinto X, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Alonso-Gómez AM, et al. Increased consumption of virgin olive oil, nuts, legumes, whole grains, and fish promotes HDL functions in humans. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1800847. doi: 10.1002/mnfr.201800847
  36. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escribá E, Ordovas JM, Soriguer F, Abia R, et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report. Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:284–294. doi: 10.1016/j.numecd.2009.12.007
  37. Camargo A, Delgado-Lista J, García-Ríos A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Pérez-Martínez P, Gutiérrez-Martínez FM, Lora-Agullar P, Rodríguez-Cantalejo F, Fuentes-Jiménez F, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 2012;108:500–508. doi: 10.1017/S0007114511005812
  38. Lopez-Moreno J, Quintana-Navarro GM, Delgado-Lista J, García-Ríos A, Delgado-Casado N, Camargo A, Pérez-Martínez P, Striker GE, Tinahones FJ, Pérez-Jiménez F, et al. Mediterranean diet reduces serum advanced glycation end products and increases antioxidant defenses in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:901–904. doi: 10.1111/jgs.14062
  39. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Blanco-Collo L, Bellido C, Jiménez Y, Moreno JA, Delgado-Lista J, Egido J, Pérez-Jiménez F. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis* 2007;194:e141–e146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.033
  40. Berezni A, Zulli A, Kerrigan S, Petrovic D, Kruzliak P. Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clin Biochem* 2015;48:562–568. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.02.003
  41. Marín C, Ramírez R, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Pérez-Martínez P, Carracedo J, García-Ríos A, Rodríguez F, Gutiérrez-Martínez FM, Gómez P, et al. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr* 2011;93:267–274. doi: 10.3945/ajcn.110.006866
  42. Marín C, Delgado-Lista J, Ramírez R, Carracedo J, Caballero J, Pérez-Martínez P, Gutiérrez-Martínez FM, García-Ríos A, Delgado-Casado N, Cruz-Teno C, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *Age (Dordt)* 2012;34:1309–1316. doi: 10.1007/s11357-011-9305-6



La SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS

Ha decidido otorgar por su calidad científica la

**MENCIÓN ESPECIAL:**

NUTRICIÓN, DIABETES Y OBESIDAD

A la comunicación INDIFERENTE presentada en el  
XXXIII CONGRESO NACIONAL SEA - VIRTUAL 2021

**Título:**

**INFLUENCIA DE DOS MODELOS DE DIETA CARDIOSALUDABLES EN EL GRADO DE ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLECIDA: ESTUDIO CORDIOPREV**

**Autores:**

Jose Jiménez Torres (1,2), Laura Martín Piedra (1,2), Antonio García Ríos (1,2), Silvia De La Cruz Ares (1,2),  
Purificación Gomez Luna (1,2), Elena M<sup>o</sup> Yubero Serrano (1,2), José Lopez Miranda (1,2)

1. Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, IMIBIC / Hospital Universitario Reina Sofía / Universidad de Córdoba, Córdoba, España
2. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

10 de junio del 2021

Pedro Valdivielso Felices  
Presidente