



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias de la Salud

TRABAJO FIN DE GRADO

**PAPEL DE LA DIETA
MEDITERRÁNEA EN EL
CONTROL DE LAS
ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES.**

Alumna: Catalina Medina Castro

Tutores: D. Juan Bautista Barroso Albarracín.

Dña. Mounira Chaki Abdellaoui .

Departamento: Biología experimental.

Mayo, 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Presentación	5
2.2 Prevalencia de los malos hábitos.....	6
2.3 Enfermedades Cardiovasculares	8
2.3.1. Rigidez arterial	10
2.4 Dieta mediterránea	12
2.5 Efectos bioquímicos de la dieta mediterránea.....	14
2.5.1. Efecto en los marcadores de inflamación.....	15
2.5.2. Efecto en los niveles de lípidos	16
2.5.3. Efectos en las ceramidas	20
2.5.4. Efecto en el estrés oxidativo.....	20
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	22
4. METODOLOGÍA	23
4.1 Diseño	23
4.2 Bases de datos y cadenas de búsqueda.....	23
4.3 Criterios de inclusión y exclusión	23
4.3.1 Criterios de inclusión	23
4.3.2 Criterios de exclusión.....	24
4.4 Estrategia de búsqueda.....	24
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
5.1 Dieta mediterránea y enfermedad arterial periférica.....	34
5.2 Dieta mediterránea y enfermedad de la arteria coronaria crónica.....	37
5.3 Dieta mediterránea en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.....	42
5.4 Dieta mediterránea en pacientes con arritmias y muerte súbita cardíaca	43
6. CONCLUSIONES	45
7. BIBLIOGRAFÍA.....	46
8. ANEXOS.....	55
Anexo 1: Guías CASPe y artículos cribados.....	55



1. RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan al año más de 17 millones de muertes en todo el mundo (Nichols *et al*, 2013). Se ha estimado que la influencia del estilo de vida en la mortalidad por ECV asciende al 13,7 % para el tabaquismo, al 13,2 % para la mala alimentación y al 12 % para el estilo de vida inactivo (Smith *et al*, 2013). Estos resultados impactan profundamente tanto en el estado de salud de las personas como en sus habilidades para trabajar.

La dieta mediterránea (DM) puede tener un impacto positivo en la historia natural de las ECV. Se caracteriza por un consumo relativamente alto de alimentos baratos y auténticos como cereales, legumbres, verduras, frutos secos, pescado, frutas frescas y aceite de oliva como fuente principal de grasas, un bajo consumo de carne y un consumo de bajo a moderado de leche, productos lácteos y vino. Sus efectos sobre la salud cardiovascular están relacionados con las mejoras significativas en la rigidez arterial. La enfermedad arterial periférica, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca crónica están influenciadas positivamente por la DM. Además, la DM reduce el riesgo de muerte súbita cardíaca debido a arritmias.

Esta revisión bibliográfica pretende relacionar el impacto positivo de la DM con diferentes ECV, teniendo en cuenta los aspectos bioquímicos y las características de la propia DM.

Palabras clave: “dieta mediterránea”, “salud cardiovascular”, “enfermedades cardiovasculares” y “ácidos grasos”.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) cause more than 17 million deaths per year worldwide (Nichols *et al.*, 2013). The impact of lifestyle on CVD mortality was estimated to be 13.7% for smoking, 13.2% for poor diet, and 12% for a sedentary lifestyle (Smith *et al.* Associates, 2013). These results have profound effects on both human health and the ability to work.

The Mediterranean Diet (MedD) may have a positive effect on the natural course of CVD. It is characterized by a relatively high consumption of cheap and authentic foods such as cereals, vegetables, legumes, nuts, fish, fresh fruit and olive oil as the main source of fat, pepper Low consumption of meat and moderate dairy. dairy and wine. Its impact



on heart health has been linked to significant improvements in the stiffness of the arteries. MedD has positive effects on peripheral arterial disease, coronary artery disease, and chronic heart failure. In addition, MedD reduces the risk of sudden cardiac death due to arrhythmias. This bibliographic review aims to relate the positive effects of MedD in various cardiovascular diseases, taking into account the biochemical aspects and the characteristics of MedD itself.

Keywords: “Mediterranean diet”, “cardiovascular health”, “cardiovascular diseases” and “fatty acids”.



2. INTRODUCCIÓN

2.1 Presentación

La alimentación es un componente importante del estilo de vida de las personas, determinando su salud o enfermedad. En los últimos años, ha habido un crecimiento exponencial en la investigación de ingredientes alimentarios implicados en los mecanismos de defensa de la salud y la enfermedad. La dieta es un factor de los más influyentes y relevantes en las enfermedades crónicas relacionadas con la edad. Los individuos necesitan aprender a controlar su enfoque nutricional para poder elegir modelos dietéticos relacionados con la promoción de la salud y la prevención de enfermedades relacionadas con la alimentación.

Los estudios de nutrición han estado estudiando el papel de los nutrientes esenciales (vitaminas ,minerales ,proteínas, grasas y carbohidratos) en la salud durante varios años. El actual conocimiento de las complejas interacciones sinérgicas entre los componentes de los alimentos que ingerimos y los nutrientes han llevado a un creciente interés en los patrones dietéticos en general. El término "patrones dietéticos" se ha desarrollado para representar un análisis más extenso en el consumo de nutrientes y alimentos. En la compleja red de interacciones entre los factores epigenéticos y genoma, el uso de modelos dietéticos puede proporcionar bastante información sobre el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, especialmente cardiovasculares o cerebrovasculares. Por lo tanto, varios estudios han demostrado cómo los patrones de alimentación obtenidos a partir del análisis de conglomerados de alimentos pueden predecir el riesgo de morbilidad o mortalidad. (Claves y col., 1997). En los últimos diez años, el análisis de patrones dietéticos ha sido reconocido como un enfoque práctico y prometedor para evaluar la relación entre la dieta y el riesgo de enfermedades crónicas. Curiosamente, el estudio de los patrones de alimentación es de creciente interés en la política de nutrición, especialmente porque verifica la importancia de la dieta completa en la promoción de la salud.

Mirar los nutrientes o alimentos individualmente es una forma parcial que se ha cambiado por un análisis de patrones que evalúan los efectos del estilo de dieta general. Además, existe un interés creciente en utilizar la puntuación de calidad nutricional para evaluar si la adherencia a una dieta en particular o las pautas dietéticas actuales están asociadas con el riesgo de enfermar.



Una de las enfermedades que más se ha estudiado son las ECV. La angina de pecho, el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente vascular cerebral (ACV) son las primeras causas de muerte en el mundo. En España, las ECV se sitúan en el tercer puesto de enfermedades que más mortalidad tienen a nivel nacional, siendo al año un 24,3%(de la población la que fallece por estas causas en 2020, en estos últimos 15 años se ha incrementado por la hipertensión) (Nichols *et al*, 2013). Los factores de riesgo están relacionados con la hipertensión, el colesterol elevado, la obesidad o la diabetes, consecuencias de seguir un estilo de vida desenfrenado y sin cuidado, cuya base es la alimentación.

Una de las dietas que más se han estudiado ha sido la DM. Esta dieta surgió como un régimen alimenticio saludable mucho antes de que se empezaran a estudiar los nutrientes y alimentos de la que estaba compuesta y de los beneficios que dichos alimentos aportaban al ser humano.

Poco a poco, se han ido investigando patrones dietéticos que son englobados dentro de esta dieta, nutrientes beneficiosos y la etiología en sí de esta dieta, relacionándolo con el trato de enfermedades como las ECV, para así evitar el aumento de muertes por dichas enfermedades y proporcionar un estilo de vida saludable que mejora la condición de vida de las personas y permite una mayor longevidad de la población en general.

2.2 Prevalencia de los malos hábitos

Con pocas excepciones, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad de ECV han descendido en los países europeos de 2014 a 2021; no obstante, las ECV todavía causan 1,8 millones muertes prematuras (2014 /2017) y forman parte del 37% de las muertes que han ocurrido (Figura 1) (Nichols *et al*, 2013). Se ha estimado que el 24% de los costes totales de las ECV en Europa se deben a pérdidas de productividad. Por eso, mejorar la salud cardiovascular es un objetivo estratégico dentro de la salud pública. La contribución de comportamiento y estilo de vida poco saludable al incremento de ECV en personas de regiones de altos y medios ingresos es incuestionable. Se necesitan políticas de salud sostenibles para fomentar un estilo de vida saludable comportamientos que incluyan el no fumar, tener una dieta saludable y un patrón de índice de masa corporal (IMC) normal, absteniéndose del exceso de consumo de alcohol y el mantenimiento de una actividad física regular (Lloyd-Jones *et al*, 2010).

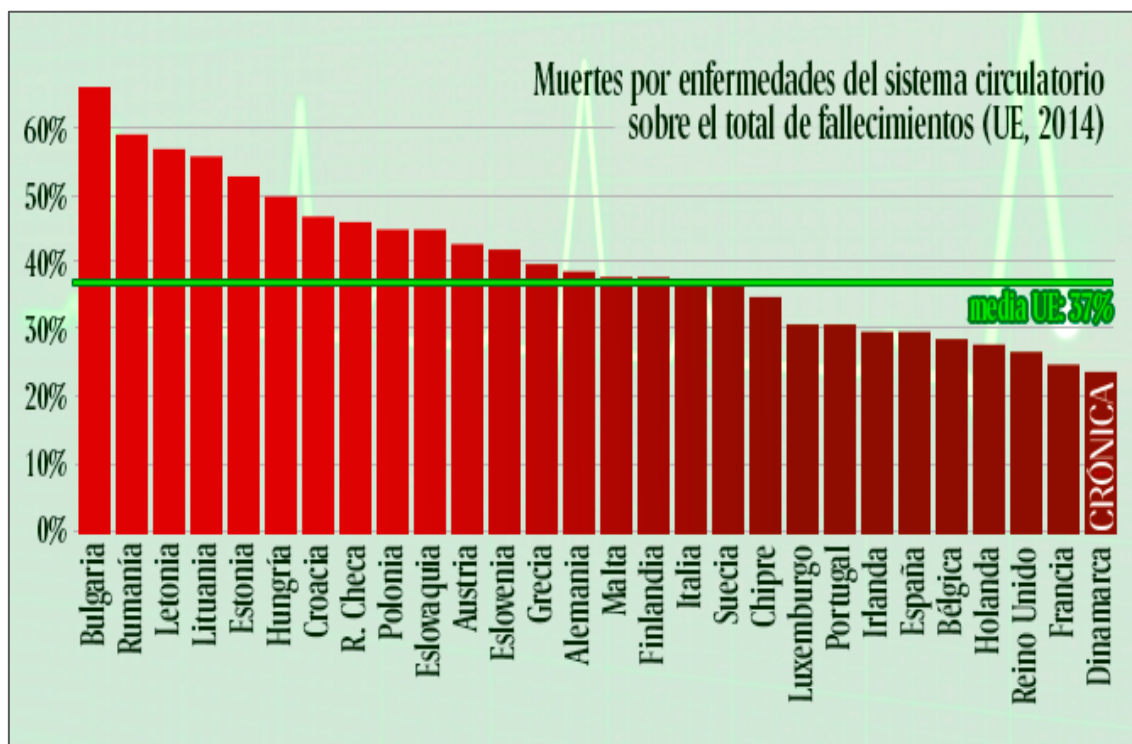


Figura 1 Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en Europa.

(Mateo, 2017)

Dejar de fumar se asocia con una disminución del riesgo de padecer ECV. La actividad física regular se asocia con disminución del riesgo de ECV y mortalidad cardiovascular. Esta actividad física de intensidad moderada durante al menos 30 minutos al día se recomienda durante cinco veces a la semana (Smith *et al*, 2013).

¿Los ciudadanos europeos cumplen estas recomendaciones de actividad?. Los hábitos dietéticos influyen en el riesgo de sufrir ECV. En el artículo sobre la Conferencia Ministerial sobre Nutrición y Enfermedades No Transmisibles de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013, se reconoció que “una dieta saludable puede contribuir al logro de los objetivos mundiales sobre las enfermedades no transmisibles, adoptado por la 66.^a Asamblea Mundial de la Salud, incluido el logro de una reducción relativa del 25 % en la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles para 2025” (Lawlor *et al*, 2013).



Los componentes de una dieta saludable incluyen limitar la ingesta de grasas saturadas y trans, carbohidratos, alcohol, sodio y el aumento de la ingesta de frutas, verduras y alimentos con fibras. La DM cumple con estos requisitos de dieta saludable (Abdullah *et al*, 2015).

2.3 Enfermedades Cardiovasculares

Se entiende por enfermedad cardiovascular aquella que engloba a aquellos trastornos que afectan al corazón y a varios vasos sanguíneos. Dentro de este grupo se engloban las siguientes enfermedades, las cuales son las más destacadas:

- Cardiopatía isquémica: es una patología que esta ocasionada por la aterosclerosis de las arterias coronarias. Estas arterias son las encargadas de suministrar sangre al músculo cardíaco. La aterosclerosis es la formación de colágeno y la acumulación de lípidos y células inflamatorias. Esto hace que se genere una estenosis, es decir, estrechamiento de las arterias coronarias. Dentro de estas enfermedades, se engloban:

- Infarto agudo de miocardio.
- Angina de pecho estable.
- Angina de pecho inestable.

- Tromboembolismo: consiste en la oclusión o taponamiento de una parte del territorio arterial pulmonar, es decir, los vasos sanguíneos que transportan sangre pobre en oxígeno desde el corazón hasta los pulmones para entregar oxígeno. Este taponamiento puede ser causada por un coágulo de sangre que se origina en otra parte del cuerpo. Este bloqueo generalmente afecta los pulmones y el corazón, especialmente hace que aumente la presión arterial porque el corazón continúa bombeando sangre a pesar de la compresión, y esto debilitará el ventrículo derecho a medida que transporta sangre sin oxígeno a los pulmones.

- Insuficiencia cardíaca: ocurre cuando existe un desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre y lo que necesita el organismo. Este fallo puede ser provocado por un problema propio o porque la capacidad de reacción no alcanza a cubrir las necesidades del cuerpo. Las consecuencias que puede tener la insuficiencia cardíaca son las valvulopatías, es decir, cuando las válvulas del corazón no funcionan

correctamente; las arritmias, o el desequilibrio rítmico del corazón, tanto lento como rápido; y las dolencias del músculo cardíaco en sí, que se les llama miocardiopatías.

- Muerte súbita: consiste en la parada cardíaca de una persona que aparentemente sana y buen estado de salud, provoca la muerte. La causa principal es la fibrilación ventricular, que hace que el corazón pierda su capacidad para contraerse de forma organizada, por lo que deja de latir.

La enfermedad que mayor muerte provoca de todas las mencionadas anteriormente es la enfermedad isquémica del corazón y las enfermedades cerebrovasculares. Según Banegas et al (2016) producen un 60% de la mortalidad vascular total: el 31% es por enfermedad coronaria (mayor en varones, con un 39%, que en mujeres, con un 25%) y el 29% por ictus (mayor en mujeres, con un 31%, que en varones, con un 27%) (Banegas *et al*, 2016) (Figura 2).

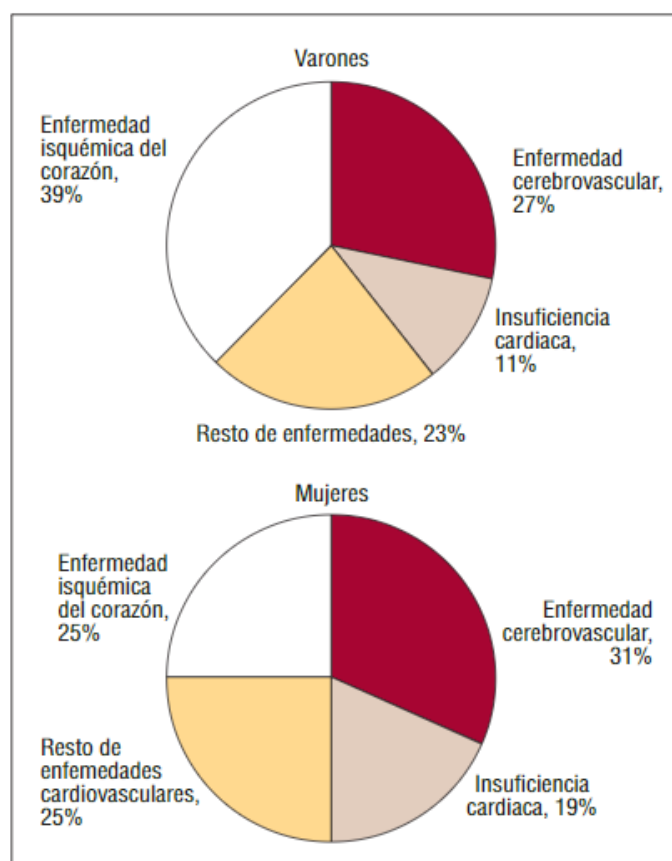


Figura 2 Mortalidad proporcional por enfermedades cardiovasculares en España.

(Banegas *et al*, 2006)



Los factores de riesgo más destacables que pueden provocar las ECV son el tabaquismo, la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes. Así mismo, otros factores de riesgo como la hipertrigliceridemia también tienen un papel relevante a la hora de provocar las ECV. La mayoría de estos factores de riesgo son consecuencia de un estilo de vida no saludable, en el que se incluye una alimentación con alto contenido calórico (Cuende *et al*, 2016).

2.3.1. Rigidez arterial

La rigidez arterial es la capacidad de las arterias para expandirse y contraerse en relación con las diversas etapas de la revolución cardíaca, convirtiendo el flujo sanguíneo intermitente en un flujo más estable, y también puede considerarse como un factor potencial en el comienzo y la progresión de la aterosclerosis. Por lo tanto, el aumento de la rigidez arterial podría servir como un "marcador temprano" para descubrir signos iniciales de aterosclerosis y/o cambios estructurales arteriales causados por varios factores de riesgo, incluida la hipertensión.

Los estudios longitudinales epidemiológicos mostraron un valor predictivo independiente de la rigidez arterial, la presión del pulso carotídeo y el índice de aumento (AIx) medido directamente por un tonómetro, para eventos cardiovasculares (Tontónoz *et al*, 1999). La mayor parte de la evidencia se proporcionó para la rigidez aórtica, medida a través de la velocidad de onda del pulso carótida-femoral (VOP c-f).

En los últimos años, la rigidez aórtica ha mostrado un valor predictivo independiente para todas las causas de mortalidad y morbilidad cardiovascular, eventos coronarios fatales y no fatales y accidentes cerebrovasculares fatales en pacientes con hipertensión arterial no complicada, diabetes mellitus tipo 2 y alteraciones renales complicadas (Jung *et al*, 2010).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto una interacción directa entre un patrón dietético rico en verduras (excluidas las patatas), frutas, cereales integrales, frutos secos, legumbres, pescado, proporción de grasas monoinsaturadas donde su principal fuente es el aceite de oliva y ¿grasas saturadas?, componentes todos ellos de la típica DM. La dieta se asoció con una reducción de los factores de riesgo cardiovascular y, entre estos, incluso de la rigidez arterial (Van de Laar *et al*, 2013).



Van de Laar *et al.*, en un estudio longitudinal de 373 pacientes observados entre las edades de 13 a 36 años, intentaron investigar si la adherencia a un patrón de la DM durante la adolescencia y la adultez temprana afecta la rigidez arterial en la edad adulta. A la edad de 36 años, las personas con mayor rigidez de las arterias carótidas tenían una menor adherencia a la DM, lo que subraya la importancia de una alimentación correcta, especialmente en las primeras etapas de crecimiento (Van de Laar *et al.*, 2013).

Rodríguez Martín *et al.*, en un subanálisis del estudio EVIDENT compuesto por 1553 personas (20-80 años) sin enfermedad cardiovascular, evaluaron la relación del índice de dieta EVIDENT (0-100), buen predictor de adherencia a la DM, riesgo cardiovascular y de la velocidad de onda de pulso (VOP) de la muestra. En el análisis de regresión logística, ajustado por sexo, edad, tabaquismo, aporte calórico, fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes, y presión arterial sistólica, se demostró que el aumento del índice de la dieta EVIDENT se asoció con una reducción de la (VOP) y, en consecuencia, con una reducción del riesgo cardiovascular destacando la importancia de la rigidez arterial como predictor de evento de ECV (Rodríguez Martín *et al.*, 2017).

2.4 Dieta mediterránea

Hasta la fecha, la dieta mediterránea tradicional es un patrón de alimentación saludable bien conocido e investigado y muchas evidencias subrayan como esto que puede ser un instrumento central útil para dominar los factores de riesgo cardiovascular, como "la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia" (Fitó *et al.* 2016).

El estudio Seven Countries que fue un proyecto de investigación en el que participaron más de 12 000 hombres de Finlandia, Grecia, Italia, Japón, los Países Bajos, los Estados Unidos y Yugoslavia. Los resultados obtenidos mostraron el papel de la dieta como factor de riesgo de ECV. De estos siete países, Finlandia y Estados Unidos consumen mayoritariamente productos de origen animal y grasas saturadas, alimentos que aumentan el nivel de colesterol y elevan la incidencia de mortalidad cardiovascular (Fitó *et al.*, 2016).

Por el contrario, en la cuenca mediterránea y Japón se observó que la incidencia de las ECV es totalmente opuesta a los otros países. (Keys *et al.*, 1966). Se ha descrito que la DM está inversamente asociada con la incidencia de enfermedad coronaria en el



Europa del sur en comparación con Estados Unidos y el norte de Europa (Menotti et al., 1989). Fue el Dr. Ancel Keys quien tras estos hallazgos impulsa a la DM como una dieta saludable que protege sobre las ECV. En un artículo retrospectivo, lo describió como "un dado principalmente vegetariano que favorece la fruta como postre".

La DM se refiere a un patrón de alimentación de las zonas de cultivo de olivos que rodean el mar Mediterráneo. Se ha considerado que es una dieta de "pobres", desarrollada a lo largo de los siglos, ya que la gente trabajaba para crear sustento en terrenos menos hospitalarios.

La DM es una preciada herencia cultural que conlleva un estilo de vida muy equilibrado que recoge desde la forma de cocinar hasta las reuniones sociales o familiares respetando las costumbres, los productos típicos y forma de cocinar. Se caracteriza por utilizar productos de temporada con la diversidad de colores y sabores la cual la hace rica en nutrientes que protegen el sistema inmunitario y muy ricos en antioxidantes (Fitó *et al*, 2016).

Este estilo dietético enfatiza las frutas, los tubérculos, los cereales (en su mayoría enteros), las legumbres, los frutos secos, las frutas, las verduras, las semillas y el aceite de oliva, que representa un sello distintivo de este patrón dietético, proporcionando un contenido considerable de ácidos grasos monoinsaturados y una ingesta reducida de ácidos grasos saturados, además, se caracteriza por un consumo opcional o moderado de vino tinto con las comidas, una ingesta moderada de mariscos, pescados, huevos, aves, lácteos y un bajo consumo de carnes rojas y dulces (Figura 3). Dos aspectos típicos de un estilo de vida mediterráneo incluyen la actividad física diaria y la hidratación adecuada (Fitó *et al*, 2016). Esta pirámide al igual que la anterior contempla los mismos alimentos, pero se observa el consumo semanal de carne (magra y procesada), pescado, marisco, huevos y legumbres y que todos estos alimentos se encuentran en el tercer escalón de la pirámide en contraposición a la anterior pirámide (Figura 4) (Fitó *et al*, 2016).

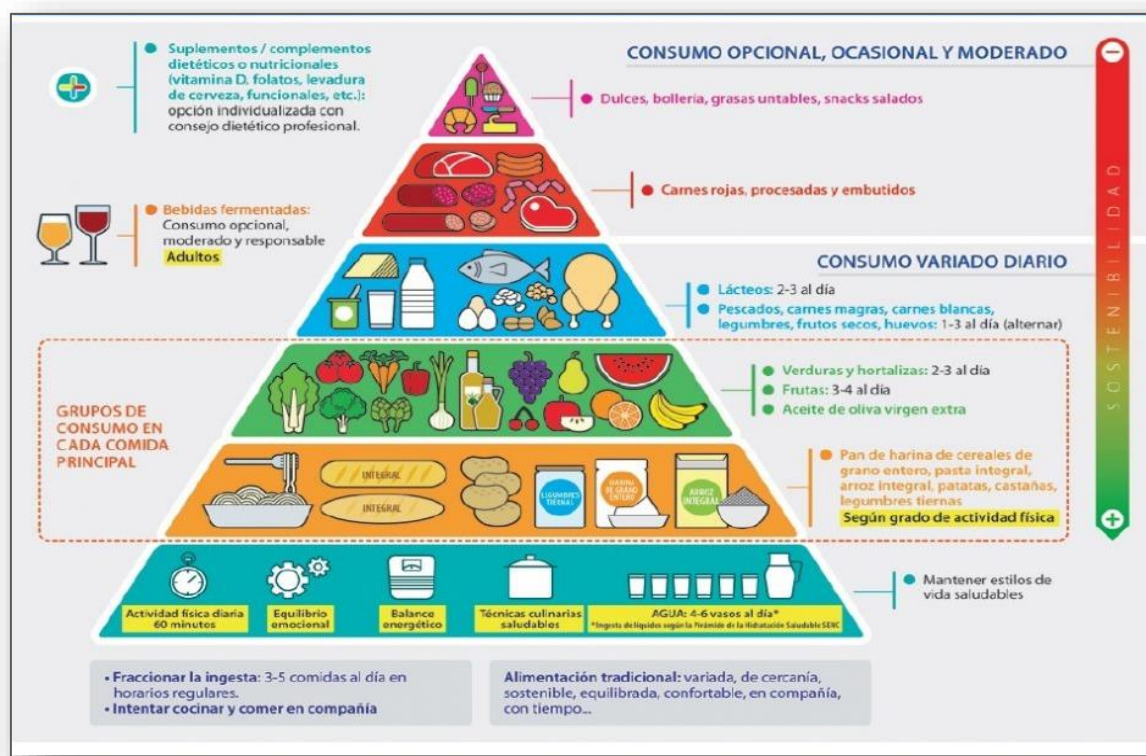


Figura 3 Pirámide nutricional de la dieta mediterránea (SENC) (2017). Fuente: <https://efesalud.com/la-piramide-nutricional-educacion-en-nutricion/>



Figura 4 Pirámide nutricional de la dieta mediterránea (PREDIMED) Fuente: <http://predimed-es.weebly.com/piraacutemides.html>



La DM no es un patrón uniforme y exclusivo entre los 16 países de la cuenca mediterránea. Si bien las frutas, las verduras, los cereales y el aceite de oliva son típicos de la DM, cada territorio o región tiene sus propios hábitos alimentarios, influidos por factores económicos, socioculturales y religiosos.

2.5 Efectos bioquímicos de la dieta mediterránea

En los últimos años, se han realizado varios estudios sobre los efectos de la DM, algunos de ellos han sido bastante relevantes con el conocimiento sobre los mecanismos que pueden explicar el papel tan beneficioso de la DM para prevenir la ECV.

En este contexto, las biomoléculas (aminoácidos, lípidos, carbohidratos, proteínas, polisacáridos y ácidos nucleicos) que interactúan en los procesos bioquímicos favorecen los efectos a largo plazo la DM en la salud, de la siguiente forma: efecto de hipolipemiente; proteger contra la oxidación, la inflamación y la agregación plaquetaria; inhibir las alergias de los nutrientes al reducir los aminoácidos específicos y producir metabolitos intestinales que están mediados por la microbiota (que amplía la estabilidad del genoma).

A continuación, centrados en los mecanismos de mayor utilidad a nivel bioquímico.

2.5.1. Efecto en los marcadores de inflamación

La inflamación se relaciona con el desarrollo de ECV y aterosclerosis y en esta patología juega un papel crucial la disfunción endotelial ya que disminuye el óxido nítrico y sintetiza la lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Esposito et al., 2004). En las primeras etapas de la aterosclerosis los elementos inflamatorios como son las citoquinas, los glóbulos blancos y las moléculas de adhesión a células epiteliales promueven la recuperación de células inflamatorias que están en el torrente sanguíneo y así desarrollan una placa de ateroma. (Blankenberg et al., 2003).

En este entorno, se realizan bastantes estudios epidemiológicos y clínicos que aconsejan los beneficios de la DM en el control de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis esto puede explicarse en parte por su impacto antiinflamatorio sobre la capa endotelial. En cuanto al endotelio, como a la mejoría de la función endotelial, se asocia a una disminución de la inflamación según el patrón dietético mediterráneo (Cortés et al., 2006).



Resultados igualmente importantes fueron reportados por Estruch, quien demostró en un subestudio del ensayo PREDIMED (Mena *et al*, 2009) los efectos de la DM enriquecida con aceite de oliva virgen (AOV) o nueces en 106 individuos con alto riesgo cardiovascular (Estruch *et al*, 2010). Los resultados sugirieron que en contraste con lo que fue evidente después de la adopción de una dieta pobre en grasas, la DM con suplemento de AOV podría desempeñar su papel al cambiar los niveles plasmáticos de proteína C y la molécula de adhesión celular vascular soluble-1 (sVCAM-1) como muestran los resultados obtenidos. Además, este autor demostró que la DM enriquecida con AOV o nueces se asoció con una reducción significativa de los niveles plasmáticos de IL-6 así como de la expresión de CD49d, una molécula de adhesión que se expresa por células inflamatorias circulantes en sangre periférica, lo cual es esencial para su reclutamiento y niveles del ligando CD40 después de tres meses de observación .

Como sugiere Estruch, estos resultados apoyan la hipótesis de que los beneficios obtenidos de la DM enriquecida con AOV o nueces están en parte asociados a sus efectos antiinflamatorios, como demuestra la reducción de los niveles de moléculas inflamatorias celulares y circulantes que siempre han jugado un papel clave en el desarrollo de uno de los factores de riesgo más importantes, como es la aterosclerosis. Por tales motivaciones, los cambios en el estilo de vida que incluyen una adopción de un modelo dietético, como la DM, pueden desempeñar un papel clave en la prevención de ECV (Estruch *et al*, 2010). Como se puede observar en la (Figura 5) la DM acompañada de AOV (1litro a la semana) o unos 30 gramos de nueces al día disminuyen los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (PCR)).

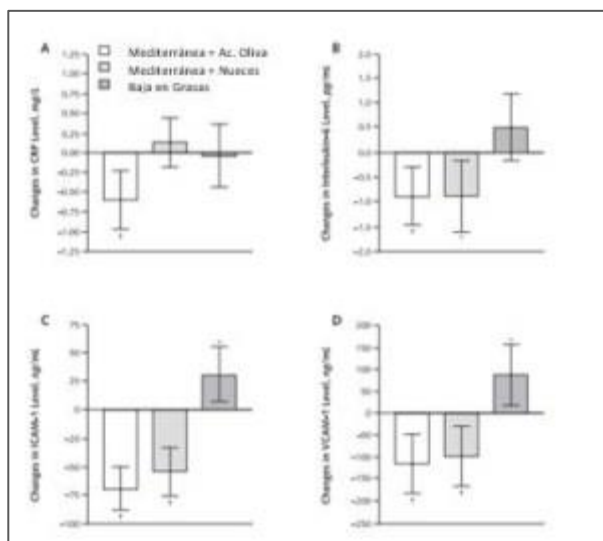


Figura 5 Resultados de PREDIMED en marcadores inflamatorios. Fuente: https://eduardolobatonrd.com/alimentacion_marcadores_inflamatorios/

2.5.2. Efecto en los niveles de lípidos

Numerosos estudios realizados tanto en el pasado como en el presente reciente han demostrado cómo la adherencia a la DM está fuertemente relacionada con una reducción de los valores de presión arterial y con una alteración beneficiosa del perfil glucémico y lipídico (Estruch *et al*, 2006).

La aterosclerosis representa la principal causa de las ECV (Doménech *et al*, 2014), lo que se debe a que las lipoproteínas ricas en colesterol y la apolipoproteína B se oxidan en la matriz subendotelial arterial y este proceso determina la producción de moléculas proinflamatorias que activan el propio endotelio. Este proceso también está mediado por monocitos, que se reclutan del torrente sanguíneo. Una vez que llegan al sitio, estas células se convierten en células espumosas después de haber fagocitado las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidada, lo que contribuye al aumento del tamaño de la placa y a la cronificación del proceso inflamatorio (Doménech *et al*, 2014). Las estrategias terapéuticas que se eligieron en el tratamiento de estas patologías van desde el enfoque médico hasta el estilo de vida. Sobre esta base, se han analizado diversas sustancias, contenidas en muchos productos de la DM, que parecen tener efectos saludables y protectores en el campo cardiovascular.

El aceite de oliva virgen extra (AOVE), los ácidos grasos omega-6 y omega-3 tomados con el consumo de frutas sin cáscara (fresas, aguacates y moras) y los esteroides



vegetales representan la principal fuente de ácidos grasos de la DM (Allaire *et al*, 2016). El aumento del consumo de fibras solubles en agua (contenidas en frutas y frijoles) ha demostrado en numerosos estudios controlados aleatorios que reduce de forma significativa la concentración de colesterol LDL en plasma (cada gramo implica una reducción de alrededor de 1,12 mg/L de colesterol LDL) (Kris-Etherton *et al*, 1999). Otro efecto inducido está representado por una reducción en la reabsorción de colesterol y ácidos biliares en el intestino con la consiguiente absorción en el hígado.

Cada 100 g de AOVE contiene una cantidad significativa de α -tocoferol, carotenoides, oleuropeína y fitoesteroles. Además, el AOVE recién prensado contiene olechantal, este fitoesterol parece inhibir la actividad de la COX-2 como el ibuprofeno. (Allaire *et al*, 2016). La dosis que contenían 50 g de aceite de AOVE no parece tener efectos antiinflamatorios potentes, pero sí parece garantizar la protección frente a la agregación plaquetaria.

Los carotenoides (a-caroteno, b-caroteno, licopeno, luteína, fucoxantina, cantaxantina, zeaxantina, b-criptoxantina, capsorubina y astaxantina) que se encuentran principalmente en frutas y verduras (Allaire *et al*, 2016) tienen efectos antioxidantes y están involucrados en la regulación del sistema inmunitario y en la transducción de mensajes dentro de la célula. Los carotenoides también están implicados en el proceso aterosclerótico que causa una progresión lenta de la placa aterosclerótica (Stephensen, 2012).

Los fitoesteroles no pueden ser producidos directamente por los humanos, por lo que es necesario incorporarlos a la dieta. Son alimentos ricos en fitoesteroles los aceites vegetales, algunos cereales, pero sobre todo los frutos secos (Mozos *et al*, 2018). Gylling H *et al*. (2015) demostraron que la ingesta de 2 g/día de fitoesteroles contribuía a reducir el colesterol LDL en aproximadamente un 10 % (Gylling *et al*, 2015).

Las nueces, las frutas y las verduras también contienen otra sustancia antioxidante que es la coenzima Q (Gylling *et al*, 2015). Esta coenzima está presente a nivel mitocondrial y comparte algunos elementos con la vía biosintética del colesterol, como el mevalonato. El tratamiento con estatinas da como resultado una reducción de esta coenzima y esto parece estar asociado con un aumento de riesgo a desarrollar ECV, por



lo que las personas que reciben tratamiento con estatinas pueden experimentar una reducción en los niveles de CoQ10 (Gylling *et al*, 2015).

En personas con alto riesgo cardiovascular Hernaez *et al*. (2017) demostraron que la DM suplementada con AOVE, favorecía las cinco funciones principales que cumple la lipoproteína de alta densidad (HDL): salida y metabolismo del colesterol, efecto antioxidante, antiinflamatorio y vasodilatador (Hernández *et al*, 2017).

La función básica de HDL es garantizar la salida de colesterol de las células periféricas a las hepáticas, donde se libera para su metabolización. Esta acción está inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar ECV y eventos coronarios mayores (Hernández *et al*, 2017). Una vez que el colesterol se internaliza, las HDL lo esterifican a través de la enzima LCAT (lecitina-colesterol aciltransferasa). Otra función que realizan las HDL es la actividad antioxidante, que, a diferencia de la oxidación de las LDL, previene la formación de placas ateroscleróticas (Wang *et al*, 2000). Este efecto está determinado por la acción que llevó a cabo la enzima PON1 (Serum paraoxonase/arylesterase). Esta enzima parece ser un biomarcador predictivo de eventos cardíacos, aunque su actividad aún se está estudiando en humanos (Tang *et al*, 2012). Igualmente, Álvaro Hernández *et al.*, demostraron que la DM determinaba un aumento de la actividad arilesterasa realizada por PON1. Además, la DM que se complementó con AOVE promueve la inducción del óxido nítrico a nivel endotelial por parte de las HDL (Hernández *et al*, 2017).

2.5.3. Efectos en las ceramidas

Las ceramidas son precursoras de esfingolípidos complejos. Algunos modelos celulares y animales nos informan del gran papel patogénico de la acumulación de ceramidas en la activación de varias vías de señalización que alteran las funciones celulares normales que también involucran la acción de la insulina. Además, este problema también parece estar relacionado con una mayor biosíntesis de ceramida "de novo" en respuesta a estímulos de estrés celular, como la exposición a ácidos grasos libres saturados (FFA) (Kouli *et al*, 2019). Se ha descrito que la ceramida y sus metabolitos son un punto intermedio entre la alimentación excesiva y las anomalías metabólicas que causan riesgo de enfermedad cardiometabólica, como la resistencia a la insulina y la inflamación de bajo grado (Tzima *et al*, 2007).



Wang *et al.* (2017) evaluó a los participantes del ensayo PREDIMED, los hallazgos obtenidos de su estudio sugieren que existe una asociación positiva con los niveles basales en plasma de ceramida y los eventos cardiovasculares describen cómo la adherencia a un estilo de DM puede influir en la posible relación negativa entre las concentraciones elevadas de ceramida en plasma y la ECV (Wang *et al.*, 2017).

2.5.4. Efecto en el estrés oxidativo

En la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, el estrés oxidativo juega un papel central con la consecuente formación de placas ateroscleróticas por el aumento de las concentraciones de LDL oxidada. La baja ingesta de antioxidantes en la dieta puede aumentar indirectamente el riesgo de enfermedad cardíaca aguda en personas aparentemente sanas. La ingesta de β -caroteno, vitamina C, vitamina E, folatos naturales, flavonoides y minerales (como el selenio) incluidos en un régimen de la DM parece contribuir a la reducción de este riesgo (Estruch *et al.*, 2018).

El estrés oxidativo y la inflamación son puntos cruciales en la patogénesis de la disfunción endotelial que contribuye a la patogénesis de la aterosclerosis. Los ácidos grasos omega 3 ejercen su efecto antiinflamatorio a través de la unión al receptor acoplado a proteína 120 G y la inhibición de la inflamación NLRP3 (Calder *et al.*, 2011). Algunos fitoquímicos contenidos en los cereales integrales y en el AOVE tienen acción antiinflamatoria. Muchos fitoprotectores, como el ácido ferúlico, los lignanos y el ácido fítico están contenidos en la capa de aleurona del salvado de trigo y tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Yan *et al.*, 2013).

El grano entero contiene una espermidina (poliamina) que parece prolongar la vida de las células humanas (Ogiwara *et al.*, 2002). Esta poliamina inhibe las histonas acetiltransferasas y esto provoca una reducción de la inflamación de los procesos de necrosis celular propios del envejecimiento y, finalmente, una mayor resistencia al estrés oxidativo.

Los compuestos antioxidantes están ricamente representados en los alimentos mediterráneos y parecen mediar los principales efectos beneficiosos de la DM, otros mecanismos destacados a través de los cuales la DM ejerce su papel central en el contexto de la prevención cardiovascular son los efectos antiinflamatorios, la modificación de la microbiota, la modulación de la expresión de genes y proteínas. Recientemente, un



estudio de Kouli et al. (2019) ha demostrado que el hidroxitirosol ejerce un mecanismo de reparación del daño oxidativo y determina una mejora de los lípidos circulantes. Esta molécula está contenida en frutas, nueces, legumbres y aceite de oliva extra (Kouli *et al*, 2019).



3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como hemos visto, las ECV son las que mayor riesgo de mortalidad tienen tanto a nivel mundial como a nivel nacional. Esto es consecuencia de diversos factores de riesgo, entre los que se encuentran los malos hábitos alimenticios que tiene la sociedad actual y que desencadena en diversas enfermedades que pueden provocar las ECV.

Este comportamiento alimentario actual está influenciado por factores socioeconómicos, climáticos o geográficos, de los cuales depende la elección de los alimentos, los cuales establecerán un estado nutricional y de salud concreto. Entre otras muchas dietas saludables, la DM es la que más se ha estudiado en los últimos años, relacionándola con la prevención, los efectos positivos de los aspectos bioquímicos en las ECV y el tratamiento de enfermedades que afectan a la vida, siendo una de ellas las ECV.

Sabiendo esto, el objetivo principal de este trabajo será realizar una revisión bibliográfica de estudios que alaben la relación entre la DM y las ECV. Para conseguir este objetivo general, se hará una búsqueda bibliográfica por las principales bases de datos y se analizarán los resultados obtenidos para llegar así a una conclusión final. Dentro de esta búsqueda se van a seguir dos objetivos secundarios:

1. Analizar cómo la dieta mediterránea afecta a cada una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes en la población.
2. Analizar cómo algunos alimentos de la dieta mediterránea pueden llegar a mejorar la salud cardiovascular de los pacientes.



4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño

Este estudio es una revisión bibliográfica en el cual se han consultado diferentes bases de datos tanto a nivel nacional como internacional de búsqueda libre y gratuita.

Para buscar la información en las diferentes bases de datos planteo la pregunta de investigación ¿La DM en pacientes con ECV ayuda a disminuir los riesgos cardiovasculares? y una vez planteada la pregunta PICO (problema; intervención; comparación; resultado(Outcome)) se generan las palabras clave y su cadena de búsqueda para las distintas bases de datos.

4.2 Bases de datos y cadenas de búsqueda

Las bases de datos con sus respectivas cadenas de búsqueda han sido:

- PubMed: web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. La Cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) y su tesauro MeSH (Medical Subject Heading), en esta base de datos obtenemos la siguiente cadena de búsqueda: (“mediterranean diet” [mh:noexp]) AND (“cardiovascular diseases” [mh:noexp] OR “cardiovascular health” [mh]) AND (“fatty acids” [mh:noexp] OR “lipid” [mh] OR “organic acid” [mh]).
- SciELO: web: <https://scielo.org/es/>. La cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente cadena de búsqueda: (“mediterranean diet” AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”).
- Google Académico: web: <https://scholar.google.es/schhp?hl=es>. La cadena de búsqueda se realiza con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente cadena de búsqueda: (“mediterranean diet” AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”)
- Medline: web: <https://medlineplus.gov/spanish/>. La cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente: “mediterranean diet” AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”).



- Cochrane: web: <https://www.cochrane.org/es/evidence>. La cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente: (“mediterranean diet”) AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”)

- CUIDEN: web: <https://cuiden.fundacionindex.com/cuiden/>. La cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente: “mediterranean diet” AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”).

- ProQuest: web: <https://www.proquest.com/>. La cadena de búsqueda realizada con operadores booleanos (AND, OR) ,en esta base de datos obtenemos la siguiente: (“mediterranean diet”) AND (“cardiovascular diseases” OR “cardiovascular health”) AND (“fatty acids” OR “lipid” OR “organic acid”)

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión aplicados han sido los siguientes:

- Artículos en inglés y español.
- Artículos con una antigüedad máxima de 10 años (2011 al 2021) .
- Artículos cuya tipología sean estudios científicos y revisiones bibliográficas.
- Artículos relacionados con estudios sobre humanos.
- Artículos cuyas palabras clave contengan “dieta mediterránea”, “salud cardiovascular”, “enfermedades cardiovasculares” y “ácidos grasos” tanto en inglés como en español y sus sinónimos.
- Artículos que contengan estudios con puntajes iguales o superiores a 7 en los criterios requeridos, de acuerdo con los lineamientos de la metodología de evaluación del Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (CASPe según sus siglas en inglés) (Cabello, 2005). Los artículos cribados se encuentran en el Anexo 1.



- Artículos que tengan estudios descriptivos transversales que no puedan ser cribados por la guía CASPe pero tienen calidad al ser publicados en revistas científicas y revisiones sistemáticas.

4.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión aplicados han sido los siguientes:

- Artículos de más de 10 años de antigüedad .
- Artículos en otros idiomas.
- Artículos de opinión, noticias y que no contengan una base científica.
- Artículos relacionados con estudios con especies animales.

4.4 Estrategia de búsqueda

Se desarrollaron estrategias de búsqueda en cada base de datos registrada seleccionando artículos de interés en base a los objetivos propuestos en nuestro estudio y criterios de inclusión. La recolección de datos se llevó a cabo de noviembre a diciembre de 2021.

La búsqueda se realiza sobre los siguientes términos con sus homónimos en español. Para las bases de datos, es necesario desarrollar cadenas de búsqueda a partir de palabras clave seleccionadas en consulta con DeCS (descriptores de ciencias de la Salud) y sus respectivos operadores booleanos en cada base de datos.

Las palabras clave que se han usado han sido:

- Dieta mediterránea (Mediterranean diet).
- Salud cardiovascular (Cardiovascular health).
- Ácidos grasos (Fatty acid).
- Enfermedades cardiovasculares (Cardiovascular diseases).

Cada cadena de búsqueda utilizada proporcionó el número total de artículos sin el uso de un filtro, y cuando se encontró el artículo, se aplicaron los criterios de inclusión establecidos en nuestro estudio y descritos anteriormente. De estos artículos, solo se seleccionan aquellos con títulos que corresponden al tema del trabajo, de lo contrario



serán rechazados o reservados para una segunda revisión más completa si contienen información relevante. Finalmente, luego de considerar las opciones seleccionadas, se seleccionarán las más adecuadas según la relevancia del tema.

Las siguientes tablas muestran las diferentes estrategias que se aplicaron a las cadenas de búsqueda en cada base de datos utilizada.



BASE DE DATOS: GOOGLE ACADÉMICO								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOCIRCULATORY DISEASES AND FATTY ACIDS	7.890	1.160	1.140	20	4	3 (Desechado 1)	2 revisión 1 estudio transversal	3 en español
TOTAL					4 artículos	3 artículos seleccionados y 1 artículo desechado		



BASE DE DATOS: MEDLINE								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR HEALTH	22	20	1	19	6	3 (Desechado 3)	3 Estudio de Cohorte	3 en inglés
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES AND FATTY ACIDS	3	2	0	2	2	1 (Desechado 1)	1 revisión	1 en español
TOTAL					8 artículos	4 artículos seleccionados y 4 artículos desechados		



BASE DE DATOS: PUBMED								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR HEALTH	349	305	295	10	3	3 (Desechado 0)	3 estudio cuantitativo	3 en inglés
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES AND FATTY ACIDS	41	15	10	5	3	1 (Desechado 2)	1 ensayo clínico	1 en español
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR HEALTH AND FATTY ACIDS	61	52	42	10	6	3 (Desechado 3)	3 estudio cuantitativo	3 en inglés
TOTAL					12 artículos	7 artículos seleccionados y 5 artículos desechados		



BASE DE DATOS: SciELO								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES AND FATTY ACIDS	40	40	30	10	4	2 (Desechado 1)	2 estudio cuantitativo	2 en inglés
TOTAL					4 artículos	2 artículos seleccionados y 1 artículos desechados		



BASE DE DATOS: ProQuest								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR HEALTH AND FATTY ACIDS	157	142	119	23	4	1 (Desechado 1)	1 revisión	1 en español
TOTAL					4 artículos	1 artículos seleccionados y 3 artículo desechado		



BASE DE DATOS: CUIDEN								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR HEALTH AND FATTY ACIDS	67	40	30	10	4	2 (Desechado 2)	2 revisión	2 en español
TOTAL					4 artículos	2 artículos seleccionados y 2 artículos desechados		



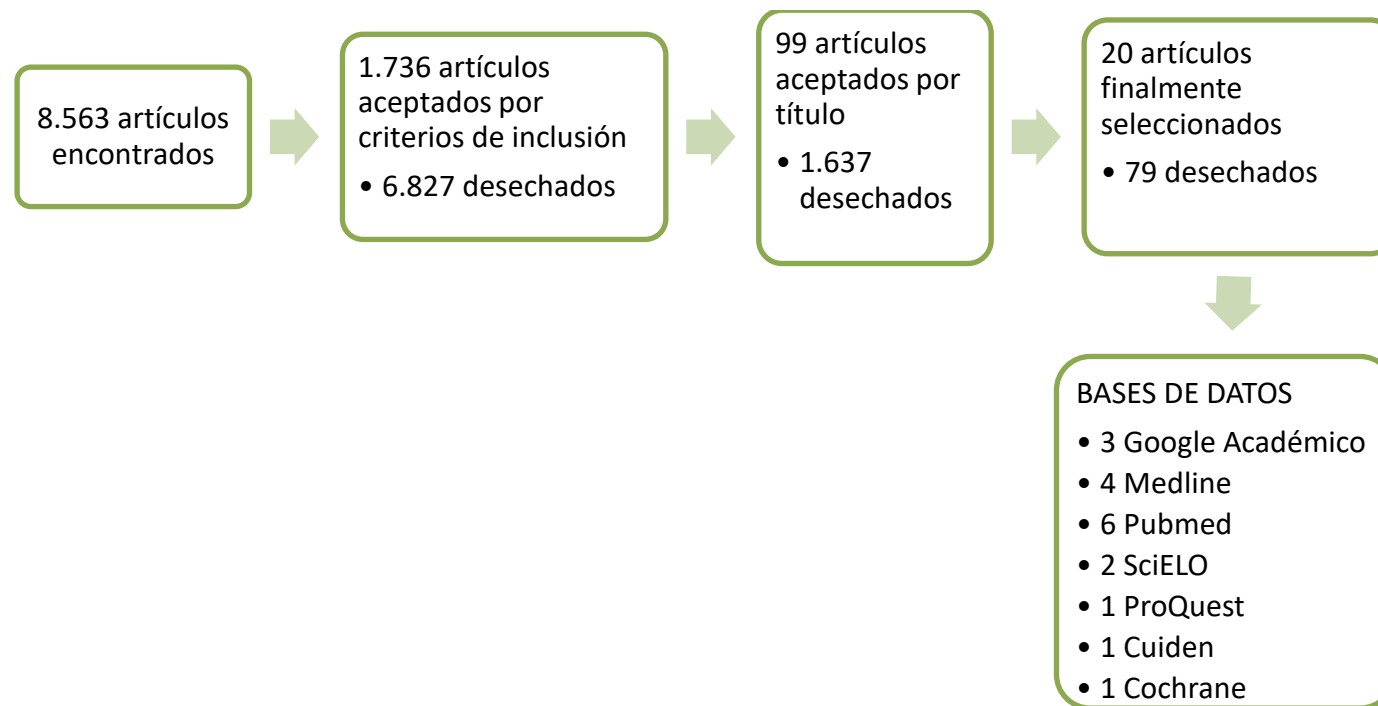
BASE DE DATOS: COCHRANE								
Cadena de búsqueda	Artículos encontrados	Criterios de inclusión	Artículos desechados por título	Artículos revisados	Artículos seleccionados	Selección por guías CASPE	Tipo de estudio	Idioma
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES AND FATTY ACIDS	72	50	12	10	4	1 (Desechado 3)	1 revisión	1 en inglés
TOTAL					4 artículos	1 artículo seleccionado 3 artículos desechados		

En total, han sido identificados 8.563 artículos, de los cuales, tras hacer una selección con cada una de las bases de datos, se han seleccionado 1.736 artículos con los criterios de inclusión establecidos, de los cuales se han desechado 1.637 artículos por no contener en el título la información



necesaria para nuestro estudio. Dentro de este grupo, se han revisado de forma manual un total de 81 artículos que, pasándolos por las guías CASPE, se han seleccionado 20 artículos para el trabajo.

Muchos artículos han sido desechados ya que se repetían entre sí con respecto al tema de estudio y no aportaban información más relevante de la que ya se tenía. En la siguiente gráfica (Gráfica 1), se refleja el diagrama de flujo en el que se expone el proceso de selección:





5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La dieta se ha investigado durante mucho tiempo en relación con el riesgo de sufrir ECV y sus principales factores de riesgo, como la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes y el síndrome metabólico. Una búsqueda sistemática reciente de la literatura basada en 15 estudios observacionales relevantes que evaluaron el efecto directo de la dieta sobre el riesgo de ECV informó que el riesgo atribuible de un patrón dietético poco saludable varía del 9% al 37% (Mattioli *et al*, 2017). Además, los autores observaron que la inclusión del componente de la dieta en las puntuaciones de riesgo de las ECV puede aumentar la precisión de los modelos e identificar mejor a aquellas personas que tengan muy alto riesgo. La DM es uno de los patrones dietéticos más conocidos y estudiados en relación con la salud humana.

Este patrón dietético tradicional se caracteriza por el consumo diario de aceite de oliva, frutas y verduras, cereales no refinados y productos lácteos, así como el consumo semanal de pescado y aves, patatas, aceitunas, legumbres, frutos secos y las carnes rojas una vez al mes. Otra característica importante de este patrón dietético es el consumo moderado de alcohol, principalmente vino (1-2 vasos/día), habitualmente con las comidas. Sin embargo, debe reconocerse que, aunque los patrones dietéticos que prevalecen en la región mediterránea más amplia comparten muchas características comunes, la distribución de macronutrientes varía de una zona a otra. Sin embargo, los estudios de la región mediterránea, así como de otras partes del mundo, apoyan firmemente el papel cardioprotector de este patrón dietético, principalmente a través de su papel beneficioso sobre los marcadores cardiometabólicos. En este punto, es importante mencionar que la DM puede ejercer su influencia positiva sobre la salud humana y las ECV, particularmente debido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios.

A continuación, se va a hacer un análisis de cómo la DM afecta a cada una de las ECV más extendidas en el mundo.

5.1 Dieta mediterránea y enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una de las manifestaciones más importantes de la enfermedad aterosclerótica. La prevalencia global de la enfermedad evaluada en varios estudios epidemiológicos oscila entre el 3 y el 10%, incrementándose



hasta el 15-20% en mayores de 70 años. Los factores de riesgo cardiovascular asociados a una mayor incidencia de EAP son la diabetes mellitus y el tabaquismo, seguidos de la hipertensión arterial, la obesidad y la dislipemia (Mattioli *et al*, 2017).

En muchos pacientes con EAP, estos factores de riesgo están presentes simultáneamente, lo que determina el síndrome metabólico. La DM puede mejorar drásticamente el pronóstico, el curso clínico de la EAP y reducir los resultados negativos. El estudio PREDIMED realizado entre octubre de 2003 y diciembre de 2010 en España probó el efecto del DM enriquecida con aceite de oliva o nueces secas en 7477 participantes con diabetes mellitus tipo 2 o con al menos tres factores de riesgo cardiovascular, de 55 a 80 años de edad y sin EAP o EAP con clínica inicial (Ruiz-Canela *et al*, 2014). PREDIMED fue un ensayo de prevención primaria. Los autores observaron una reducción del 66 % en la incidencia de EAP [cociente de riesgos instantáneos: 0,34 (95 % índice confidencial 0,20–0,58)] en pacientes sometidos a la DM más AOVE y una disminución del 50 % en la incidencia de EAP [cociente de riesgos instantáneos: 0,50 (95 % índice confidencial 0,30-0,81)] en el grupo tratado con DM más nueces, en comparación con el grupo control. Todos los resultados se obtuvieron después de ajustar por factores de confusión. Además, el número necesario a tratar (NNT) fue 336 (índice confidencial del 95 % 269–566) para el grupo de la DM más la ingesta de AOVE y 448 (índice confidencial del 95 % 316–1536) para el grupo el DM más ingesta de nueces (Ruiz-Canela *et al*, 2014).

Aunque estas cifras distan mucho de las de los tratamientos farmacológicos bien establecidos (es decir, NNT para la prevención primaria de la EAP con estatinas es de 24 a 4232; NNT para la prevención primaria de la EAP con inhibidores de la ECA es 7 (índice de confianza del 95 % de 5 a 12), sugieren un papel importante de los hábitos alimentarios en la progresión de la EAP (Mattioli *et al*, 2017). Un análisis posterior reveló un número de casos esperados de EAP prevenidos de 10 de cada 1000 pacientes (Mattioli *et al*, 2017).

En el estudio de Martínez-González *et al* (2015) se habló del papel protector de la DM para contrarrestar el desarrollo de EAP en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Se observó que cuanto mayor era la puntuación de la DM, lo que representa una mayor adherencia a DM menor era el riesgo de EAP. Aunque la duración de la diabetes y la condición hipertensiva pueden tener un impacto negativo en la aparición de EAP, una



puntuación alta de la DM se asocia con un descenso de la progresión de la enfermedad. Los pacientes con puntuación más baja mostraron un riesgo de 2,63 (diabetes de 10 años de duración) más alto de progresión de la EAP en comparación con sus contrapartes más altas (Martínez-González, 2015). Estas diferencias aumentaron drásticamente cuando se consideró la condición hipertensiva: las personas hipertensas que siguieron mal la DM mostraron un riesgo de 5,9 veces mayor de EAP que los que se adhirieron a la DM (Martínez-González, 2015).

El estudio de cohorte EPIC-NL respaldó los hallazgos anteriores. Los autores siguieron prospectivamente a 40011 hombres y mujeres de 20 a 70 años (Hoevenarr *et al*, 2012). Fueron reclutados entre 1993 y 1997 y seguidos durante 10 a 15 años (media de 11,8 años) (Hoevenarr *et al*, 2012). El estudio fue diseñado para investigar la influencia de DM en la aparición de ¿resultados? cardiovasculares. Al dividir los resultados, los autores observaron una reducción del 26 % [odds ratio: 0,74 (95 % índice confidencial 0,45–1,21), después de la corrección de los factores de confusión] en la aparición de EAP en pacientes altamente adherentes a la DM, según lo evaluado por medio de la DM modificada. Las razones de tales mejoras en la carga de riesgo cardiovascular de personas propensas o que sufren de EAP no se justifica completamente (Hoevenarr *et al*, 2012).

Klonizakis *et al* (2012) demostraron que la función vascular puede beneficiarse de la DM. La conductancia vascular cutánea endotelial vascular de las extremidades inferiores mejoró en pacientes que se habían sometido a la DM incluso al año de seguimiento. Con esto se pudo ver los efectos positivos de la DM en tales pacientes (Klonizakis *et al*, 2012). Las razones detrás de la mejoría de la enfermedad y la prevención de la EAP en pacientes que siguen el régimen de la DMed pueden estar relacionadas con el efecto positivo sobre las paredes arteriales (Klonizakis *et al*, 2012).

El Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study (Van de Laar *et al*, 2013) comparó los niveles longitudinales de adherencia con la DM durante la adolescencia y la edad adulta a ocho medidas repetidas obtenidas entre los 13 y los 36 años entre individuos con diferentes niveles de rigidez arterial en la edad adulta. La población de estudio incluyó a 373 (196 mujeres) adultos aparentemente sanos que se sometieron a evaluaciones ecográficas de las arterias carótida, braquial y femoral a los 36 años de edad (Van de Laar *et al*, 2013). Después de los ajustes por variables de confusión, las personas con arterias carótidas más rígidas tenían puntajes de adherencia más bajos y era menos



probable que se hubieran adherido a este patrón dietético durante los 24 años anteriores en comparación con aquellos con arterias menos rígidas. Por lo tanto, DMed puede prevenir la rigidez arterial en la edad adulta y, en consecuencia, el desarrollo de EAP (Van de Laar *et al*, 2013).

La DM también puede influir en la aterosclerosis periférica. Gardener *et al* (2014) describieron el efecto positivo de DM sobre el grosor de la placa carotídea y la placa mediana en 1374 pacientes inscritos en el Northern Manhattan Study. Los resultados obtenidos mostraron que el aumento en 1 punto de la puntuación de la DM fue capaz de reducir significativamente el 75% del grosor de la placa (0,049 mm, $P = 0,03$, después de ajustar por sesgos de confusión) y la mediana en el área de placa (0,371 mm², $P = 0,03$) (Gardener *et al*, 2014).

Un subestudio de PREDIMED también reveló una relativa regresión del grosor íntima-media de la carótida interna (cIMT) en el grupo DMed más nueces [0,084 mm (0,158 a 0,010 mm); $P = 0,024$ vs control], así como el máximo c-IMT interno [0,030 mm (0,153 a 0,093 mm); $P = 0,034$], incluso después de ajustar por factores de confusión (Sala-Vila *et al*, 2014).

Según estos estudios, aunque los mecanismos fisiopatológicos aún no están aclarados, varios estudios muestran la eficacia de la DM en la prevención del desarrollo de EAP especialmente en pacientes jóvenes.

5.2 Dieta mediterránea y enfermedad de la arteria coronaria crónica

La enfermedad de la arteria coronaria crónica (CAD) es la causa más común de muerte en países desarrollados. Es responsable de aproximadamente una de cada cinco muertes (Montalescot *et al*, 2014).

La angina crónica estable (CSA) es la primera presentación de CAD en alrededor del 50% de los pacientes. La CSA afecta a unos 17 millones de personas en Estados Unidos. La nutrición juega un papel cada vez más importante para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en la CSA. Se ha visto en varios estudios que la DM puede mejorar aún más los resultados de estos pacientes (Montalescot *et al*, 2014).

El estudio PREDIMED sobre la prevención primaria de ECV y adherencia a la DM (complementada con AOV o nueces) reveló unos resultados de que seguir un patrón



de alimentación mediterráneo tiene una significativa reducción del principal criterio de valoración (infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte por causas cardiovasculares): el uso de la DM más AOVE (razón de riesgo: 0,70, índice confidencial del 95 % 0,53–0,91, $P = 0,009$) y DM más nueces (razón de riesgo: 0,70, 95% índice confidencial 0,53–0,94, $P = 0,02$) disminuyeron la incidencia del criterio de valoración compuesto de 30% (Estruch *et al*, 2013).

Sin embargo, al dividir la puntuación final de forma individual, encontraron que los resultados anteriores fueron provocados por la reducción significativa en la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares, en lugar del IAM o muerte por causas cardiovasculares. Los resultados provienen de los análisis del Northern Manhattan Study mostraron que una mayor adherencia a la DM no redujo significativamente la aparición de IAM (cociente de riesgo: 0,65, 95% índice confidencial 0,38–1,12, $P = 0,27$). No obstante, el estudio de cohorte EPIC-NL36 en pacientes aparentemente sanos mostro una reducción significativa en la aparición de IAM después de ajustar por factores de confusión en pacientes que muestran una mayor adherencia a DM (0,86, índice confidencial del 95% 0,79–0,93) (Hoevenarr *et al*, 2012).

La sociedad española de cardiología realiza un estudio comparando colesterol y riesgo cardiaco utilizando los datos del estudio EPIC-Norfolk, lo cual es un estudio europeo prospectivo con individuos sanos, señaló una reducción adicional del 40% en el riesgo de la CAD en los pacientes altamente adherentes a la DM (razón de riesgo: 0,60, índice confidencial del 95 % 0,47–0,77, $p < 0,001$), incluso después del ajuste por confusiones (Mozaffarian *et al*, 2011).

Dinu *et al* (2017) mencionan en su estudio la dieta “Lyon Diet Heart Study” que proporciona información sobre el papel de la DM en la prevención secundaria de las reacciones adversas a esa dieta (Dinu *et al*, 2017). Este fue un estudio aleatorizado con ensayo de simple ciego (Single-blind) en la prevención secundaria de pacientes y analiza la incidencia de tres resultados compuestos: IAM más muerte cardiovascular (resultado compuesto 1); IAM más muerte cardiovascular más eventos secundarios importantes (aparición de angina inestable, insuficiencia cardíaca manifiesta, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar o periférica) (resultado compuesto 2) (Dinu *et al*, 2017). Por último, se añaden los eventos de menor gravedad que requieren hospitalización, incluida la angina estable recurrente, la reestenosis posterior a la



angioplastia, la revascularización miocárdica quirúrgica o médica y la tromboflebitis (resultado compuesto 3). La DM fue capaz de reducir significativamente la ocurrencia de todas las causas y muerte cardiovascular ($P < 0,05$). Todos los resultados se redujeron significativamente ($P \leq 0,0001$ para el resultado compuesto 1 y compuesto resultado 2 y $P = 0,0002$ según el resultado compuesto 3). En el análisis multivariado de riesgos proporcionales, la DM fue capaz de reducir la aparición de resultado compuesto 1 del 72 % [razones de riesgo condicional (CRR) 0,28, 0.15–0.53, $P < 0.05$], resultado compuesto 2 de 67% (CRR 0.33, 0.21–0.52, $P < 0.05$), y resultado compuesto 3 de 47 % (CCR 0,53, 0,38–0,74, $P < 0,05$) (Dinu *et al*, 2017).

Por otro lado, Casas *et al* (2014) mencionan en su estudio un subanálisis del estudio GISSI-Prevenzione que involucró a pacientes que sobrevivieron a un IAM reciente (3 meses o menos) señaló un 15 % (95 % índice confidencial 12–18 %) de reducción en la ocurrencia de mortalidad y cada unidad aumentó en la puntuación DM (Casas *et al*, 2014). Los autores calcularon un 14% de reducción en el riesgo general de mortalidad después de 6.5 por año de seguimiento. Aunque este subanálisis no reveló la incidencia de nuevos eventos coronarios, los datos sobre la mortalidad son fundamentales para considerar el impacto global de la DM en salud (Casas *et al*, 2014).

El análisis prospectivo de Iestra *et al* fue mencionado en otro estudio de Casas *et al* (2017) en el que se esbozó la reducción del riesgo de mortalidad (hazard ratio: 0,75; índice de confianza del 95 %: 0,57–0,97) en pacientes después de la DM y recientemente sufre de IAM. Las hipótesis que explican los efectos positivos de la DM sobre los resultados cardiovasculares en los pacientes que sufren de CAD son diferentes y no concluyentes. Un subanálisis del estudio PREDIMED señaló la reducción de la expresión de CD40 en la superficie de los monocitos (34 %, $P \leq 0,03$), y una mayor disminución de la proteína C reactiva y la IL-6 en ambos grupos de la DM (más aceite de oliva y más nueces). En consecuencia, la expresión de moléculas de adhesión tales como molécula de adhesión celular intracelular soluble y p- selectina se redujo significativamente en ambos grupos en comparación con los controles ($P = 0,04$) (Casas *et al*, 2017). Todos estos cambios moleculares sugieren una protección de las placas ateroscleróticas contra la inestabilidad y/o la progresión negativa relacionada con la adhesión a la DM, que fue persistente incluso en seguimiento de 12 meses. El seguimiento de 5 años de este grupo de pacientes confirmó la reducción estadísticamente significativa en marcadores



inflamatorios: IL-6 e IL-8, monocitos proteína quimiotáctica-1, TNF-a, moléculas de adhesión fueron significativamente reducido después del tratamiento con la DM, actuando como posible mecanismo cardiovascular para la prevención de riesgos (Casas *et al*, 2017).

Por lo tanto, como lo confirma la literatura que se ha obtenido, la DM puede desempeñar un papel crucial en la prevención primaria y secundaria de CAD.

5.3 Dieta mediterránea en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

A pesar de los avances significativos en la terapia farmacológica y no farmacológica, la insuficiencia cardíaca continúa teniendo una alta morbilidad y mortalidad y su prevalencia está aumentando en la mayoría de las regiones del mundo. En consecuencia, existe una necesidad evidente de estudios terapéuticos novedosos. Las intervenciones nutricionales parecen ser particularmente atractivas porque podrían trabajar de forma aditiva con terapias establecidas sin ejercer efectos hemodinámicos negativos. Los hábitos alimentarios saludables en general, incluidos algunos componentes de la DM, se han asociado con una menor incidencia de insuficiencia cardíaca en algunos estudios observacionales.

Tektonidis *et al* (2016) en un estudio prospectivo que incluyó a 37.308 hombres de Suecia libres de EVC al inicio del estudio. En primer lugar, demostró que la alta adherencia a la DM (evaluada por una puntuación de la DM) se asoció con un 31 % [riesgo relativo (RR): 0,69, índice de confianza del 95 % 0,57–0,83; P para tendencia < 0,001] de reducción del riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca durante una mediana de seguimiento de 10,9 años. Además, la mortalidad relacionada con la insuficiencia cardíaca se redujo significativamente en los pacientes con alta adherencia a la DM (RR: 0,55, índice de confianza del 95 %: 0,31–0,98; P para la tendencia = 0,007) después de ajustar los factores de confusión (Tektonidis *et al*, 2016).

Los datos de 'PREDIMED' mostraron una reducción en la incidencia de insuficiencia cardíaca en la población con la DM combinada con AOVE o nueces en comparación con los controles (Papadaki *et al*, 2017). A pesar de la estricta adherencia a los regímenes dietéticos, hubo una incidencia similar de insuficiencia cardíaca entre los tres grupos a los 4,8 años de seguimiento medio. La insuficiencia cardíaca fue un resultado secundario del estudio PREDIMED y, probablemente, no tuvo el poder



estadístico suficiente para el análisis final. Los autores sugirieron un ensayo controlado adicional diseñado para este propósito.

A pesar de esta falta de diferencia entre los grupos, Fito *et al.* (2016) observaron una reducción significativa del péptido natriurético cerebral N-terminal plasmático en los grupos de DM en comparación con los controles, mientras que no se observó variación en la albúmina urinaria ni en la relación albúmina/creatinina. El subestudio EPIC-Potsdam confirmó los resultados PREDIMED. Entre los 9225 hombres y 14783 mujeres inscritos en el estudio, no hubo relación entre la aparición de insuficiencia cardíaca y la adherencia a la DM. Aunque el análisis bruto reveló una reducción significativa en la aparición de insuficiencia cardíaca, el análisis de regresión multivariable no confirmó los resultados (grupo de mayor adherencia: cociente de riesgos instantáneos: 0,66, índice de confianza del 95 % 0,41–1,08, P para la tendencia 0,10) llegado a ser considerado en la adopción de la DM en el marco de estrategias para la prevención primaria de la insuficiencia cardíaca (Fitó *et al.*, 2016).

Un punto de vista interesante al respecto proviene del análisis del estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Levitan *et al.*, 2016). Los autores aplicaron la puntuación que obtuvieron en cuanto a la DM dentro de la evaluación de estos pacientes, cuya función cardíaca y morfología también se tuvo en cuenta para la evaluación final. Cuanto mayor sea la puntuación de la DM, mayor será la masa y el volumen del ventrículo izquierdo (VI), así como el volumen sistólico y la fracción de eyección del VI. Esta asociación transversal reveló las habilidades de la DM para mejorar la estructura y la función del VI en individuos aparentemente sanos (Levitan *et al.*, 2016).

5.4 Dieta mediterránea en pacientes con arritmias y muerte súbita cardíaca

Los efectos de la DM en la prevención de arritmias y/o muerte súbita cardíaca (MSC) están poco establecidos. Los investigadores de GISSI-Prevenzione demostraron que la administración temprana de v-3 poliinsaturados y la suplementación con ácidos grasos (PUFA) (un componente bien establecido de la DM) en pacientes que recientemente sufren de angina crónica estable puede reducir la aparición de MSC (Mohammadifard *et al.*, 2017). Los autores sugirieron un posible papel antiarrítmico de v-3 PUFA en el corazón como el papel clave para la prevención de MSC.



Según Mattioli *et al* (2017) los cambios en los hábitos nutricionales podrían reducir la aparición de arritmias. También confirmaron la menor incidencia de fibrilación auricular en pacientes después de ingerir la DM en comparación con los controles. El interesante resultado de su investigación se relacionó con la mayor probabilidad de conversión a ritmo sinusal en pacientes altamente adherentes a la DM. Observaron que con una probabilidad del 90 % (odds ratio 1,90, índice confidencial del 95 % 1,58–2,81, $P = 0,001$) de conversión rápida a ritmo sinusal en los pacientes que obtuvieron una alta puntuación en la DM como consecuencia de las propiedades antioxidantes de la DM en la fibrilación auricular. (Mattioli *et al*, 2017).

Según Martínez-González *et al* (2015), un análisis post-hoc del estudio PREDIMED reveló un 38% (hazard ratio: 0,62; índice de confianza del 95% 0,45–0,85 vs. grupo control) de reducción en la aparición de fibrilación auricular al adoptar la DM con más aceite de oliva. Estos datos se obtuvieron después de ajustar por los factores de confusión. (Martínez-González *et al*, 2015), pero Pastori *et al*. (2016) confirmaron la hipótesis patogénica. Este grupo observó que los pacientes con fibrilación auricular más adherentes mostraron niveles reducidos de péptido derivado de NADPH oxidasa 2 soluble y F2-isoprostanos y niveles aumentados de glutatión peroxidasa 3. Estos resultados confirmaron las propiedades antioxidantes de la DM en la fibrilación auricular, lo que sugiere efectos positivos para la conversión o reducción de su ocurrencia/recurrencia (Pastori *et al*, 2016).



6. CONCLUSIONES

Como se confirma en esta revisión bibliográfica, la DM y sus propiedades bioquímicas pueden influir positivamente en la salud cardiovascular y se relaciona positivamente con los procesos bioquímicos de los ácidos grasos que conducen a la enfermedad cardiovascular. Puede existir un efecto protector de la DM frente a la enfermedad vascular.

Nutricionalmente, la DM es baja en ácidos grasos saturados, alta en ácidos grasos monoinsaturados, especialmente ácido oleico (principalmente del aceite de oliva), alta en carbohidratos complejos (de cereales y legumbres) y rica en fibra (de vegetales, frutas, granos y leguminosas). Además, el alto consumo de verduras, frutas frescas, cereales integrales y AOVE sugiere grandes cantidades de ácido fólico, flavonoides, polifenoles, vitaminas C y E, y diversos minerales como el potasio y el magnesio. Estos nutrientes son beneficiosos para el sistema cardiovascular. Sin embargo, muchos beneficios son obvios, especialmente cuando se considera a la DM como un todo en lugar de los componentes individuales. Esto puede depender de varios factores, como el beneficio que cada ingrediente es demasiado pequeño para detectar o los efectos sinérgicos de cada ingrediente con los efectos de los demás.

La DM causa pequeños cambios favorables en la mayoría de los factores de riesgo, incluido el síndrome metabólico, y sus componentes, como el colesterol total en sangre, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, presión arterial, glucosa en sangre y circunferencia de la cintura. Además, la DM se ha relacionado con muchos parámetros bioquímicos relacionados con la salud cardiovascular como podemos ver en este estudio. Los estudios observacionales han demostrado que la DM está relacionada con una disfunción endotelial más baja y concentraciones plasmáticas favorables de biomarcadores, menos aterosclerosis carotídea, capacidad antioxidante total no enzimática elevada y concentraciones bajas de colesterol LDL, menor resistencia a la insulina y medidas selectivas de perfiles de lípidos cardioprotectores, metabolismo de la glucosa y niveles de inflamación y coagulación.

Concluyendo, tras realizar este estudio, se ha podido comprobar que la DM afecta positivamente la función endotelial, la rigidez arterial y el remodelado cardíaco.



7. BIBLIOGRAFÍA

- Abdullah, M. M., Jones, J. P., & Jones, P. J. (2015). Economic benefits of the Mediterranean-style diet consumption in Canada and the United States. *Food & nutrition research*, 59(1), 27541.
- Ahmad, S., Moorthy, M. V., Demler, O. V., Hu, F. B., Ridker, P. M., Chasman, D. I., & Mora, S. (2018). Assessment of risk factors and biomarkers associated with risk of cardiovascular disease among women consuming a Mediterranean diet. *JAMA network open*, 1(8), e185708-e185708.
- Allaire, J., Couture, P., Leclerc, M., Charest, A., Marin, J., Lépine, M. C., ... & Lamarche, B. (2016). A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *The American journal of clinical nutrition*, 104(2), 280-287.
- Álvarez-Álvarez, I., Martínez-González, M. Á., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Díaz-López, A., Fitó, M., ... & Toledo, E. (2019). Dieta mediterránea hipocalórica y factores de riesgo cardiovascular: análisis transversal de PREDIMED-Plus. *Revista española de cardiología*, 72(11), 925-934.
- Azorín Ras, M., Martínez Ruiz, M., Sánchez López, A. B., Ossa Moreno, M. D. L., Hernández Cerón, I., Tello Nieves, G. M., & Párraga Martínez, I. (2018). Adherencia a la dieta mediterránea en pacientes hipertensos en Atención Primaria. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 11(1), 15-22.
- Banegas, J. R., Villar, F., Graciani, A., & Rodríguez-Artalejo, F. (2006). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de cardiología suplementos*, 6(7), 3G-12G.
- Benhammou, S., Heras-González, L., Ibáñez-Peinado, D., Barceló, C., Hamdan, M., Rivas, A., ... & Monteagudo, C. (2016). Comparison of Mediterranean diet compliance between European and non-European populations in the Mediterranean basin. *Appetite*, 107, 521-526.



- Benhammou, S., Monteagudo, C., Mariscal-Arcas, M., Ortega, V., Rivas, A., Ortega, E., ... & Olea-Serrano, F. (2015). Seguimiento de la dieta mediterránea e hidratación de la población española y marroquí. *Nutrición Hospitalaria*, 32(6), 2749-2756.
- Blankenberg, S., Barbaux, S., & Tiret, L. (2003). Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 170(2), 191-203.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., ... & Winkhofer-Roob, B. M. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*, 106(S3), S1-S78.
- Carbajal, A., & Ortega, R. (2001). La dieta mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Rev Chil Nutr*, 28(2), 224-36.
- Casas, R., Sacanella, E., Urpi-Sarda, M., Chiva-Blanch, G., Ros, E., Martínez-González, M. A., ... & Estruch, R. (2014). 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*, 9(6), e100084.
- Casas, R., Urpi-Sardà, M., Sacanella, E., Arranz, S., Corella, D., Castañer, O. & Estruch, R. (2017). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet in the early and late stages of atheroma plaque development. *Mediators of inflammation*, 2017.
- Corella, D., Barragán, R., Ordovás, J. M., & Coltell, Ó. (2018). Nutrigenética, nutrigenómica y dieta mediterránea: una nueva visión para la gastronomía. *Nutricion hospitalaria*, 35(SPE4), 19-27.
- Cortés, B., Núñez, I., Cofán, M., Gilabert, R., Pérez-Heras, A., Casals, E., ... & Ros, E. (2006). Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(8), 1666-1671.
- Cuende, J. I., de Diego, I. J. P., & Godoy, D. (2016). Enfermedades cardiovasculares y enfermedades inflamatorias sistémicas. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 28(2), 94-101.
- Díez Galerón, S. (2018). Análisis de los factores de riesgo cardiovascular tras una intervención nutricional en dieta mediterránea en pacientes con trastorno mental grave.



- Dimitriou, M. E., & Dedoussis, G. V. (2012). Gene–diet interactions in cardiovascular disease. *Current Nutrition Reports*, 1(3), 153-160.
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European journal of clinical nutrition*, 72(1), 30-43.
- Doménech, M., Roman, P., Lapetra, J., Garcia de la Corte, F. J., Sala-Vila, A., de la Torre, R., ... & Ros, E. (2014). Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*, 64(1), 69-76.
- Dussaillant, C., Echeverría, G., Urquiaga, I., Velasco, N., & Rigotti, A. (2016). Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Revista médica de Chile*, 144(8), 1044-1052.
- Estruch, R. (2010). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 333-340.
- Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M. I., ... & PREDIMED Study Investigators*. (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 145(1), 1-11.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & Martínez-González, M. A. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England journal of medicine*, 378(25), e34.
- Fitó, M., & Konstantinidou, V. (2016). Nutritional genomics and the Mediterranean diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients*, 8(4), 218.
- Gardener, H., Wright, C. B., Cabral, D., Scarmeas, N., Gu, Y., Cheung, K., ... & Rundek, T. (2014). Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*, 234(2), 303-310.
- González, M. R., Marcos, M. L. T., Marcos, F. M., Sadek, I. M., Roldan, C. C., & López, P. J. T. (2019). Efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular. *Journal of Negative and No Positive Results*, 4(1), 25-51.



- Gylling, H., & Simonen, P. (2015). Phytosterols, phytostanols, and lipoprotein metabolism. *Nutrients*, 7(9), 7965-7977.
- Hernández, Á., Castañer, O., Elosua, R., Pintó, X., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., ... & Fitó, M. (2017). Mediterranean diet improves high-density lipoprotein function in high-cardiovascular-risk individuals: a randomized controlled trial. *Circulation*, 135(7), 633-643.
- Hoevenaer-Blom, M. P., Nooyens, A. C., Kromhout, D., Spijkerman, A. M., Beulens, J. W., Van Der Schouw, Y. T., ... & Verschuren, W. M. (2012). Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study.
- Jung, J. Y., Hwang, Y. H., Lee, H., Ro, H., Lee, H., Chung, W., ... & Oh, K. H. (2010). Association of AHSB gene polymorphisms and aortic stiffness in peritoneal dialysis patients. *American journal of nephrology*, 31(6), 510-517.
- Keys, A. (1995). Mediterranean diet and public health: personal reflections. *The American journal of clinical nutrition*, 61(6), 1321S-1323S.
- Keys, A. (1997). Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition*, 13, 250-252.
- Klonizakis, M., Alkhatib, A., & Middleton, G. (2014). Long-term effects of an exercise and Mediterranean diet intervention in the vascular function of an older, healthy population. *Microvascular research*, 95, 103-107.
- Kouli, G. M., Panagiotakos, D. B., Kyrou, I., Magriplis, E., Georgousopoulou, E. N., Chrysoshoou, C., ... & Pitsavos, C. (2019). Olive oil consumption and 10-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *European journal of nutrition*, 58(1), 131-138.
- Kris-Etherton, P. M., Yu-Poth, S., Sabaté, J., Ratcliffe, H. E., Zhao, G., & Etherton, T. D. (1999). Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *The American journal of clinical nutrition*, 70(3), 504s-511s.
- Lawlor, D. A., & Pearce, N. (2013). The Vienna declaration on nutrition and non-communicable diseases. *BMJ*, 347.



- Levitan, E. B., Ahmed, A., Arnett, D. K., Polak, J. F., Hundley, W. G., Bluemke, D. A., ... & Nettleton, J. A. (2016). Mediterranean diet score and left ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American journal of clinical nutrition*, 104(3), 595-602.
- Linseisen, J., Kesse, E., Slimani, N., Bueno-De-Mesquita, H. B., Ocké, M. C., Skeie, G., ... & Riboli, E. (2002). Meat consumption in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts: results from 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutrition*, 5(6b), 1243-1258.
- Lloyd-Jones, D. M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L. J., Van Horn, L., ... & Rosamond, W. D. (2010). Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586-613.
- Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Corella, D., Fitó, M., Ros, E., & PREDIMED Investigators. (2015). Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Progress in cardiovascular diseases*, 58(1), 50-60.
- Mattioli, A. V., Palmiero, P., Manfrini, O., Puddu, P. E., Nodari, S., Dei Cas, A., ... & Ciccone, M. M. (2017). Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 18(12), 925-935.
- Menotti, A., Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Dontas, A., Fidanza, F., ... & Toshima, H. (1989). Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Annals of medicine*, 21(3), 175-179.
- Mohammadifard, N., Talaei, M., Sadeghi, M., Oveisegharan, S., Golshahi, J., Esmailzadeh, A., & Sarrafzadegan, N. (2017). Dietary patterns and mortality from cardiovascular disease: Isfahan Cohort Study. *European journal of clinical nutrition*, 71(2), 252-258.
- Mozaffarian, D., Appel, L. J., & Van Horn, L. (2011). Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation*, 123(24), 2870-2891.
- Mozos, I., Stoian, D., Caraba, A., Malainer, C., Horbańczuk, J. O., & Atanasov, A. G. (2018). Lycopene and vascular health. *Frontiers in pharmacology*, 9, 521.



- Nichols, J. L., Owens, E. O., Dutton, S. J., & Luben, T. J. (2013). Systematic review of the effects of black carbon on cardiovascular disease among individuals with pre-existing disease. *International Journal of Public Health*, 58(5), 707-724.
- Ogiwara, T., Satoh, K., Kadoma, Y., Murakami, Y., Unten, S., Atsumi, T., ... & Fujisawa, S. (2002). Radical scavenging activity and cytotoxicity of ferulic acid. *Anticancer research*, 22(5), 2711-2717.
- Papadaki, A., Martínez-González, M. Á., Alonso-Gómez, A., Rekondo, J., Salas-Salvadó, J., Corella, D., ... & Arós, F. (2017). Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*, 19(9), 1179-1185.
- Pastori, D., Carnevale, R., Menichelli, D., Nocella, C., Bartimoccia, S., Novo, M., ... & Pignatelli, P. (2016). Is there an interplay between adherence to mediterranean diet, antioxidant status, and vascular disease in atrial fibrillation patients?
- Pereira-da-Silva, L., & Pinto, E. (2016). Low Adherence to Mediterranean Diet in Portugal: Pregnant Women Nutrition in Portugal and its Repercussions. *Acta Médica Portuguesa*, 29(10), 658-666.
- Ramón-Arbués, E., Martínez-Abadía, B., Granada-López, J. M., Echániz-Serrano, E., Huércanos-Esparza, I., & Antón-Solanas, I. (2020). Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 28.
- Rebollo-Ramos, M., Velázquez-Díaz, D., Corral-Pérez, J., Barany-Ruiz, A., Pérez-Bey, A., Fernández-Ponce, C., ... & Cuenca-García, M. (2020). Capacidad aeróbica, dieta mediterránea y riesgo cardiometabólico en adultos. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(2), 113-121.
- Rodríguez-Martin, C., Alonso-Domínguez, R., Patino-Alonso, M. C., Gómez-Marcos, M. A., Maderuelo-Fernández, J. A., Martin-Cantera, C., ... & Recio-Rodríguez, J. I. (2017). The EVIDENT diet quality index is associated with cardiovascular risk and arterial stiffness in adults. *BMC Public Health*, 17(1), 1-9.



- Rosato, V., Temple, N. J., La Vecchia, C., Castellan, G., Tavani, A., & Guercio, V. (2019). Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of nutrition*, 58(1), 173-191.
- Ruiz-Canela, M., Estruch, R., Corella, D., Salas-Salvadó, J., & Martínez-González, M. A. (2014). Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *Jama*, 311(4), 415-417.
- Salas-Salvadó, J., Becerra-Tomás, N., García-Gavilán, J. F., Bullo, M., & Barrubés, L. (2018). Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: what do we know? *Progress in cardiovascular diseases*, 61(1), 62-67.
- Sala-Vila, A., Romero-Mamani, E. S., Gilabert, R., Núñez, I., de la Torre, R., Corella, D., ... & Ros, E. (2014). 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*, 34(2), 439-445.
- Smith Jr, S. C., Chen, D., Collins, A., Harold, J. G., Jessup, M., Josephson, S., ... & Zoghbi, W. A. (2013). Moving from political declaration to action on reducing the global burden of cardiovascular diseases: a statement from the Global Cardiovascular Disease Taskforce. *Circulation*, 128(23), 2546-2548.
- Stephensen, C. B. (2013). Provitamin A carotenoids and immune function. In *Carotenoids and human health* (pp. 261-270). Humana Press, Totowa, NJ.
- Task Force Members, Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., ... & Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 34(38), 2949-3003.
- Tektonidis, T. G., Åkesson, A., Gigante, B., Wolk, A., & Larsson, S. C. (2016). Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *European journal of heart failure*, 18(3), 253-259.
- Tontonoz, P., & Nagy, L. (1999). Regulation of macrophage gene expression by peroxisome-proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*, 10(6), 485-490.



- Tzima, N., Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zampelas, A., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2007). Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids in health and disease*, 6(1), 1-7.
- Van de Laar, R. J. J., Stehouwer, C. D., van Bussel, B. C. T., Prins, M. H., Twisk, J. W. R., & Ferreira, I. (2013). Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the A msterdam G rowth and H ealth L ongitudinal S tudy. *Journal of internal medicine*, 273(1), 79-93.
- Wang, D. D., Toledo, E., Hruby, A., Rosner, B. A., Willett, W. C., Sun, Q., ... & Hu, F. B. (2017). Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial (Prevencion con Dieta Mediterranea). *Circulation*, 135(21), 2028-2040.
- Yan, Y., Jiang, W., Spinetti, T., Tardivel, A., Castillo, R., Bourquin, C., ... & Zhou, R. (2013). Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 38(6), 1154-1163.

WEBGRAFÍA

- Mateo, G. (2017). Las muertes cardiovasculares son un tercio de las muertes en Europa. Fuente: https://cronicaglobal.elespanol.com/graficnews/enfermedades-cardiovasculares-muertes-europa_90812_102.html
- SENC (2017). Pirámide nutricional. Fuente: <https://efesalud.com/la-piramide-nutricional-educacion-en-nutricion/>
- PREDIMED (2010). Pirámide nutricional. Fuente: <http://predimed-es.weebly.com/piraacutemides.html>
- Lobatón, E. (2014). Impacto de la alimentación en marcadores inflamatorios. Fuente: https://eduardolobatonrd.com/alimentacion_marcadores_inflamatorios/



8. ANEXOS

Anexo 1: Guías CASPe y artículos cribados.

PREGUNTAS	
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos seleccionados?
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso?
6	¿Cuál es la precisión del resultado?
7	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?
8	¿Se han considerado todos los resultados importantes?
9	¿Los beneficios merecen la pena frente a los prejuicios y costes?
10	¿Cuáles son los resultados de la investigación?

ESTUDIO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mattioli <i>et al</i> , 2017	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Ruiz-Canela <i>et al</i> , 2014	SI	NO	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Martínez-González <i>et al</i> (2015)	SI	SI	SI	SI	SI	NM	NO	SI	SI	Texto
Hoevenarr <i>et al</i> , 2012	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Klonizakis <i>et al</i> (2012)	SI	SI	NO	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Van de Laar <i>et al</i> , 2013	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	NO	SI	Texto



Gardener <i>et al</i> , 2014	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Sala-Vila <i>et al</i> , 2014	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Montalescot <i>et al</i> , 2014	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Estruch <i>et al</i> , 2013	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Mozaffarian <i>et al</i> , 2011	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	NO	SI	Texto
Dinu <i>et al</i> (2017)	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Casas <i>et al</i> (2014)	SI	SI	SI	NO	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Tektonidis <i>et al</i> (2016)	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Papadaki <i>et al</i> , 2017	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Fito' <i>et al</i> . (2016)	SI	SI	NO	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Levitan <i>et al</i> , 2016	SI	SI	SI	SI	SI	NM	SI	SI	NO	Texto
Mohammadifard <i>et al</i> , 2017	SI	SI	NO	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Martínez-González <i>et al</i> (2015)	SI	SI	SI	SI	SI	NM	NO	SI	SI	Texto
Pastori <i>et al</i> , 2016	SI	SI	NO	SI	SI	NM	SI	SI	SI	Texto
Abdullah <i>et al</i> , 2015	SI	NO	SI	NO	SI	NM	NO	SI	NO	Texto
Ahmad <i>et al</i> , 2018	SI	NO	NO	SI	NO	NM	NO	SI	NO	Texto



Allaire et al, 2016	SI	NO	SI	NO	NO	NM	NO	SI	SI	Texto
Gylling et al, 2015	NO	SI	NO	NO	SI	NM	NO	SI	SI	Texto
Kouli et al, 2019	NO	SI	NO	NO	SI	NM	NO	NO	SI	Texto
Lecitan et al, 2016	NO	NO	SI	NO	SI	NM	NO	NO	SI	Texto
Ramón Arbués et al, 2020	NO	SI	NO	SI	NO	NM	NO	SI	SI	Texto
Rosato et al, 2019	NO	SI	NO	SI	NO	NM	SI	NO	SI	Texto
Rosato et al, 2019	SI	NO	SI	NO	SI	NM	NO	SI	NO	Texto
Salas-Salvado et al, 2018	NO	SI	NO	SI	NO	NM	NO	SI	SI	Texto
Yan et al, 2013	NO	NO	NO	SI	NO	NM	SI	SI	SI	Texto
Dussailant et al, 2016	NO	SI	SI	NO	SI	NM	NO	NO	SI	Texto
Urquiaga et al, 2017	NO	SI	NO	SI	NO	NM	NO	NO	SI	Texto
Zaragoza et al, 2015	NO	SI	NO	SI	NO	NM	SI	NO	SI	Texto
Serra et al, 2018	SI	NO	NO	NO	NO	NM	SI	SI	SI	Texto
Corella et al, 2018	NO	NO	NO	SI	SI	NM	NO	SI	SI	Texto
Ros, 2015	NO	NO	SI	NO	NO	NM	NO	SI	SI	Texto
Medina, 2018	SI	NO	SI	NO	NO	NM	NO	NO	SI	Texto
Gil et al, 2020	NO	NO	SI	NO	NO	NM	SI	NO	SI	Texto
Gaspar et al, 2019	SI	NO	NO	NO	NO	NM	SI	NO	NO	Texto