



LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Francisco Pérez Jiménez

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC),
Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba e Instituto de Salud Carlos III

Resumen

El modelo de la dieta mediterránea es el paradigma de dieta sana y en el que más se está avanzando desde esa perspectiva clínica, es decir para constatar su beneficio sobre las manifestaciones de la enfermedad. Este concepto, del beneficio global de la dieta, se ha abordado poco por ser complejo y difícil, pero tiene la ventaja de que es el único capaz de poner en evidencia las sinergias de los alimentos entre sí o el resultado de la suma de beneficios específicos. El largo recorrido que se inició con el Estudio de los Siete Países, que siguió con la demostración del beneficio del aceite de oliva sobre el colesterol y otros mecanismos que perjudican a nuestro sistema cardiovascular, y la constatación de que se las poblaciones del entorno mediterráneo tienen menos infartos y menos muertes por enfermedad cardíaca, coincidiendo con un modelo de dieta rica en grasa pero de tipo monoinsaturado, se ha completado más recientemente con el conocido Estudio PREDIMED. Actualmente nuestro equipo tiene en marcha un estudio denominado CORDIOPREV, con el que se quiere saber si la dieta mediterránea mejora la enfermedad coronaria en personas que ya la sufren. Supondría un paso más allá, ya que ahora sabemos que se puede prevenir y nosotros pretendemos demostrar que además se puede mejorar la enfermedad cuando ya existe. En el año 2017 esperamos tener los primeros resultados.

Abstract

The Mediterranean diet is the paradigm of healthy diet. It is also the diet in which most progress is being made from this clinical perspective, i.e., to determine its benefits on the manifestations of the disease. The concept of the diet's global benefits has not been dealt with much, given its complexity and difficulty, but it has the advantage that it is the only one capable of bringing to light the synergies between foods or the result of the sum of its specific benefits. The long road that started with the Seven Countries Study, which followed with proof of the benefits of olive oil on cholesterol and other mechanisms that damage the cardiovascular system, and the discovery that populations in the Mediterranean area have fewer heart attacks and fewer deaths from heart diseases, coinciding with a diet rich in monounsaturated fat, has now been completed with the well known PREDIMED study. Our team is currently working on the CORDIOPREV study, which is studying whether the Mediterranean diet will improve coronary disease in people who already suffer from the disease. This would represent a further step, as we now know that the disease can be prevented and we aim to demonstrate that the disease can also be improved when it already exists. In 2017, we hope to have the first results.

1. Factores de riesgo cardiovascular modificables por la dieta

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países occidentales, aunque el desarrollo de los recursos y las políticas sanitarias está reduciendo su tasa de incidencia y sobre todo retrasando su aparición. Otro caso distinto es el de los países menos industrializados, donde paradójicamente está creciendo este proceso hasta ser la causa de mortalidad global mundial más importante. Es más, existen razonables argumentos para pensar que esta tendencia continuará, ante el espectacular aumento de la obesidad en el mundo, pudiendo volver a incrementarse incluso en los países en los se estaba controlando. En el caso de España los datos de Instituto Nacional de Estadística para el año 2012, demostraron que 30,3 de cada 100 defunciones fueron por dicha causa, por encima de los 27,5 casos atribuibles

a los tumores¹. Por otra parte, en el contexto europeo España, junto a Suiza, Francia e Italia, tiene tasas inferiores a los países del centro de Europa, existiendo diferencias aunque menos marcadas entre comunidades autónomas. La arteriosclerosis es un proceso de la pared vascular por el que se forman unas placas que reducen el flujo de sangre a los tejidos. Dichas placas son lesiones inflamatorias que se acompañan de fenómenos trombóticos que conducirían a la reducción crítica del flujo de sangre, con lesión de los órganos afectados. La consecuencia es el infarto de miocardio, la angina de pecho, el ictus cerebral, la claudicación intermitente y la muerte súbita. Por la presencia del componente trombótico sería más exacto llamarla aterotrombosis. La frecuencia de estas enfermedades es paralela a la incidencia poblacional de los denominados factores de riesgo, de los que hay algunos modificables y otros, como la herencia. En el estudio EUROASPIRE III, realizado entre 2006-2007 en pacientes coronarios en 22 países europeos, la prevalencia de factores de riesgo relacionados con la nutrición fue muy elevada, ya que 81,8 % sufrían sobrepeso, 35,3 % eran obesos, 56 % hipertensos, 34,3 % tenían colesterol elevado y 34,8 % eran diabéticos. De ahí la importancia de la nutrición adecuada en la prevención de dichas enfermedades, con un papel superior al tabaco que solo estaba presente en 17,2 % de los pacientes estudiados².

Tradicionalmente el beneficio más conocido de la dieta sobre el riesgo cardiovascular se atribuye a su efecto sobre el metabolismo lipídico, en especial sobre los niveles de colesterol perjudicial LDL (lipoproteínas de baja densidad) y de colesterol beneficioso HDL (lipoproteínas de alta densidad). Se sabe que los niveles de estas fracciones de colesterol dependen de la interacción entre la dieta y la genética individual. Con respecto a la primera, los alimentos ricos en grasas son los que más condicionan los niveles de colesterol LDL, si bien influye la cantidad de grasa de la dieta diaria sino también su calidad. De hecho las grasas saturadas incrementan el colesterol LDL, tanto las de origen animal como carnes, huevos, leche y derivados, sino también las vegetales. Y es que con la nueva tecnología cada vez se utilizan más ciertos productos vegetales que son ricos en grasa saturada, como los aceites de coco, palma o palmiste, utilizados en precocinados o en ciertos tipos de bollería industrial y que tan importantes son en el aumento de colesterol LDL en las poblaciones occidentales. Otro tipo de grasa dietética es la insaturada, que a su vez puede ser poliinsaturada o monoinsaturada. La primera reduce tanto el colesterol LDL como el HDL, mientras que los alimentos ricos en grasa monoinsaturada disminuyen el colesterol LDL y mantienen o elevan el colesterol HDL. Esta es la combinación ideal, que se refleja en el denominado *cociente aterogénico* (colesterol total/colesterol HDL), como índice que predice el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Por ello es tan importante conocer que, a efectos de la acción sobre el colesterol, interesa no solo la cantidad sino también la calidad de la grasa. Estos efectos, bien establecidos, han permitido recomendar el consumo de aceite de oliva por su beneficio sobre las fracciones de colesterol³. Merece añadirse que la dieta influye también en los niveles de otro tipo de grasa en la sangre, los triglicéridos. Estos se elevan con dietas ricas en hidratos de carbono, mientras que se reducen con las grasas insaturadas, tanto mono como poliinsaturadas. Pero además de estos beneficios

¹ INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (2012).

² KOTSEVA (2009).

³ LÓPEZ-MIRANDA (2008).

de los componentes saludables de la dieta, la nutrición adecuada induce efectos beneficiosos que van mucho más allá del colesterol o los triglicéridos, ya que modifican otros factores de riesgo y ciertos mecanismos biológicos relacionados con el desarrollo de la arteriosclerosis, que ahora comentaremos.

La presión arterial es otro de los factores de riesgo que se relaciona con la dieta, en especial con el consumo de sal. De hecho las medidas dietéticas para los hipertensos incluyen el consumo de menos de hasta 2,5 gramos de sodio al día, lo que equivale hasta una cucharadita de postre de sal diaria. Junto a ello deben moderar el consumo de alcohol, evitar el sobrepeso y, de acuerdo con el estudio DASH, incrementar las frutas, verduras frescas y productos ricos en calcio, como los lácteos desnatados⁴. Existe información adicional que aconseja que además puede ser beneficiosa la dieta mediterránea, porque el empleo de grasa monoinsaturada tiene un efecto beneficioso adicional. Esto se observó en un estudio, con una reducción media de 3 y 2 mm Hg en la presión sistólica y diastólica respectivamente, tras un seguimiento de 180 participantes durante dos años, comparando una dieta mediterránea con una dieta control⁵. De hecho se piensa que puede existir un efecto sinérgico hipotensor de distintos alimentos, entre los que se incluyen las verduras, la fuente de grasa y el pescado^{6,7}. Especial referencia merecen los vegetales, cuyo beneficio se puso en evidencia en el estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort*), donde su consumo redujo tanto la presión sistólica como la diastólica. En el mismo estudio se valoró la importancia del tipo de grasa, viéndose que el aceite de oliva favorecía una menor presión diastólica por un doble mecanismo, el efecto de los componentes minoritarios del aceite de oliva y el de sus ácidos grasos monoinsaturados⁸. Finalmente, es conocido que los ácidos grasos omega-3 reducen la presión sanguínea, como demostró un meta-análisis con los resultados de 36 estudios, donde se observó un descenso de 2,1 mm Hg de presión arterial sistólica y 1,6 mm Hg diastólica⁹.

Un tercer factor de riesgo es el consumo de tabaco. Resulta evidente que el tipo de dieta no influye sobre la frecuencia del hábito tabáquico, si bien la prevalencia de mortalidad cardiovascular entre los fumadores, con distintos tipos de alimentación, es un campo poco explorado. En un estudio observacional se evidenció una mayor reducción de riesgo cardiovascular en aquellas personas fumadoras que tenían una alta adherencia a un modelo de dieta saludable. Estos resultados secundan otros similares obtenidos anteriormente y permiten inferir una interacción beneficiosa entre adherencia a dicha dieta y menor riesgo cardiovascular en fumadores¹⁰. Aunque no existe causabilidad probada, los investigadores han propugnado como posible explicación de la mejoría del perfil lipídico y el estrés oxidativo, que están especialmente deteriorados en este subgrupo de población.

⁴ CHOBANIAN (2003).

⁵ ESPOSITO (2004).

⁶ DIN (2004).

⁷ ALONSO (2004).

⁸ MASALA (2008).

⁹ GELEIJINSE (2002).

¹⁰ MITROU (2007).

Otro de los factores de riesgo principales, cuya prevalencia está experimentando un aumento espectacular en los países desarrollados, es la diabetes mellitus tipo 2. Existen evidencias de que la dieta es muy relevante tanto para prevenir como para controlar la enfermedad. Se sabe que es un proceso que se asocia generalmente a sobrepeso u obesidad, siendo una de las razones por las que en los últimos años la obesidad y sus consecuencias se han convertido en un importante problema de salud. Ambas situaciones se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular y diversas publicaciones señalan que moléculas biológicamente activas, producidas por el tejido adiposo, constituyen un vínculo fundamental entre la obesidad y la aterotrombosis. De hecho, el tejido adiposo es una fuente importante de hormonas, citoquinas, ácidos grasos y factores protrombóticos que, actuando de forma conjunta, promueven el desarrollo de la enfermedad. La obesidad no se diagnostica por el peso total sino por la circunferencia de cintura o por el denominado índice de masa corporal (IMC: peso en kg/talla en m²). La importancia de uno u otro criterio sobre el riesgo cardiovascular se ha estudiado en distintas publicaciones. En una de ellas, con 2.273 pacientes coronarios y con diabetes tipo 2, se demostró que ambos se asocian de manera independiente, con un incremento del riesgo aterotrombótico¹¹. Pero cada vez se conoce más que lo perjudicial para la salud no es solo la obesidad en sí, sino la presencia o no, en estos pacientes, de ciertas alteraciones metabólicas que definen el síndrome metabólico. Entre ellas se incluyen el descenso de colesterol HDL, el aumento de triglicéridos, una alteración del metabolismo de la glucosa o la existencia de aumento de la presión arterial¹². De hecho, las personas con sobrepeso y obesidad que no tienen síndrome metabólico tendrían menor riesgo. Sin duda de todas esas alteraciones la fundamental es la alteración de la glucosa que conduce a la diabetes mellitus tipo 2. Hoy hay información que avala la idea de que la dieta mediterránea puede ser beneficiosa para prevenir y controlar la diabetes. De hecho, nuestra dieta emblemática reduciría la concentración de hemoglobina glicosilada en cifras que son cercanas a las que consiguen los antidiabéticos orales^{13,14}. Pero además, estudios realizados en poblaciones europeas demuestran que, la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con menor probabilidad de desarrollar esta enfermedad^{15,16}. Un aspecto aún poco conocido es el de la relación entre dieta, flora bacteriana intestinal, obesidad, síndrome metabólico y diabetes, ya que se sabe que los pacientes obesos tienen una distribución microbiana diferente de los delgados y que dicha flora se modifica con la dieta. Es incluso posible que las bacterias del intestino puedan generar componentes que favorecen o previenen el desarrollo de obesidad, diabetes o el riesgo de arteriosclerosis, por lo que puede que su modificación por la dieta pueda ser un mecanismo a través del cual la nutrición saludable previene dichas enfermedades¹⁷.

¹¹ ALBU, J. B. (2010).

¹² ARNLÖV, J. (2010).

¹³ ITSIOPOULOS, C. (2010).

¹⁴ ELHAYANY, A. (2010).

¹⁵ ESPOSITO, K. (2010).

¹⁶ MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. (2008).

¹⁷ KARLSSON, F. (2013).

2. Dieta y riesgo cardiovascular: más allá de los factores de riesgo

En 1994 se publicó el estudio *Lyon* con resultados tan llamativos que ayudaron a formular un nuevo paradigma sobre la importancia de la dieta en la prevención de la enfermedad cardiovascular¹⁸. En dicho estudio el beneficio cardiovascular dependiente de la dieta quedó sin explicar por su efecto sobre los factores de riesgo, ya que el colesterol o la presión arterial apenas cambiaron tras la dieta, de lo que se inferiría que esta produce efectos que van más allá de los factores de riesgo^{19, 20}. A partir de ahí se ha desarrollado una extensa investigación, confirmándose tal hipótesis, en especial con la dieta mediterránea, capaz de modificar muchos componentes que favorecen la arteriosclerosis (Tabla 1).

Tabla 1. Beneficios de la dieta mediterránea sobre el riesgo cardiovascular y los mecanismos relacionados con la arteriosclerosis

Nivel de evidencia	Tipo de efecto
Demostrado	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular • Disminución de colesterol LDL • Reducción de los triglicéridos • Aumento de colesterol HDL • Mayor resistencia de las LDL a la oxidación • Mejor control de los diabéticos • Reducción del riesgo de padecer diabetes
Posible	<ul style="list-style-type: none"> • Más dilatación de las arterias • Menor tendencia a la inflamación vascular • Reducción de la presión arterial • Menor necesidad de antihipertensivos en pacientes hipertensos • Menor tendencia a la trombosis

La alteración inicial que se produce en nuestras arterias, y que conduce a la larga a la arteriosclerosis coronaria, es predominantemente de carácter funcional y consiste en una disminución de su capacidad vasodilatadora, lo que en una fase precoz tiene escasa repercusión sobre el riesgo de los tejidos. Dicha alteración se produce por una inflamación de la pared vascular, relacionada con la oxidación de las partículas LDL, que penetran desde la sangre a través del endotelio vascular y encuentran un entorno prooxidante en el espacio subendotelial. Estas partículas oxidadas activan a los monocitos presentes en dicho espacio, con lo que se transforman en macrófagos que son células inflamatorias. Todo ello conduce a la activación de genes que favorecen la llegada de nuevos monocitos y macrófagos al foco inflamatorio, con producción de sustancias llamadas citocinas, como el TNF α o la Interleucina 6, lo que acaba en una inflamación bien establecida. El fenómeno que produce la activación de estas células inflamatorias es un factor de transcripción conocido como NF- κ B, que se activa por aumento del estrés oxidativo. Nuestro grupo ha demostrado, en un conjunto de estudios, que las dietas ricas en grasa monoinsaturada del tipo de la dieta mediterránea, frenan la activación de dicho factor, frente a lo que sucede con la ingesta de grasas saturadas. Es más dicho hallazgo

¹⁸ DE LORGERIL, M. (1994).

¹⁹ PÉREZ-JIMÉNEZ (2002).

²⁰ PÉREZ-JIMÉNEZ (2007).

se acompaña de una menor activación de los genes inflamatorios y un menor paso a la sangre de las moléculas claves para la adhesión al endotelio de nuevas células que hacen progresar la inflamación^{21, 22}.

El efecto antiinflamatorio de la dieta se ha observado en estudios diferentes con distintas poblaciones. Especialmente relevante es el trabajo de Esposito *et al.* al observar, en pacientes con síndrome metabólico, que la dieta mediterránea redujo la prevalencia de dicho síndrome, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo los niveles de distintas moléculas inflamatorias⁴. Estudios de nuestro grupo han puesto en evidencia que existen unos componentes en los alimentos, denominados polifenoles, que tienen capacidad antioxidante, como luego comentaremos, y además reducen la inflamación, lo que explica el beneficio para la salud de los vegetales frescos y de alimentos como el vino o el aceite de oliva^{23, 24}. Todo esto tiene una consecuencia positiva porque mejora la funcionalidad del endotelio y favorecen que la pared vascular se dilate más con la ingesta de dietas saludables^{25, 26}.

Anteriormente hemos comentado que la oxidación es clave para la iniciación del proceso aterogénico. Este fenómeno biológico está presente en los seres vivos y se implica en muchos procesos asociados al envejecimiento, como el deterioro intelectual de las personas mayores, el cáncer, la obesidad o la enfermedad cardiovascular. Hoy sabemos que la oxidación de las partículas LDL, como hemos indicado, es un fenómeno inicial de la aterogénesis y puede amortiguarse con la dieta saludable, tanto por su enriquecimiento en grasa monoinsaturada como por el efecto protector de los biocomponentes de los alimentos. Entre ellos son fundamentales las vitaminas y los polifenoles ya mencionados, que abundan en alimentos de origen vegetal, especialmente frutas, verduras frescas, legumbres o frutos secos, así como productos derivados de ellos, como el vino, el aceite de oliva, el chocolate o el té. Estos últimos alimentos tienen gran interés porque conservan su riqueza en polifenoles a pesar del paso del tiempo. El vino, rico en resveratrol, era un auténtico alimento en la dieta mediterránea tradicional y su consumo se ha asociado a una disminución del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares²⁷. En el caso del aceite de oliva, su riqueza en polifenoles es especialmente importante en la forma de aceite de oliva virgen, extraído de la aceituna únicamente por métodos mecánicos, lo que hace que sea un zumo natural frente a los aceites que se han de refinar para el consumo, lo que explica su ausencia en aceites vegetales, como el de maíz, girasol o colza.

Otro mecanismo importante en la aterotrombosis es el de la formación de trombos en las pared arterial, lo que depende de un equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, mecanismo este último que se ocupa de reabsorber los trombos que se forman en la pared arterial, incluso en estado de normalidad. Aunque existe aún mucho que avanzar, este campo ha merecido un especial interés, habida cuenta de que en las personas de elevado riesgo cardiovascular podría

²¹ BELLIDO (2004).

²² CAMARGO (2012).

²³ CAMARGO (2012).

²⁴ RANGEL-ZUÑIGA (2014).

²⁵ FUENTES (2001).

²⁶ RUANO (2005).

²⁷ MUKAMAL (2008).

existir una activación crónica de los mecanismos de la trombosis, condicionando en ellos un ambiente protrombótico. Existe un amplio conjunto de trabajos que confirman que la grasa monoinsaturada actuaría beneficiosamente sobre la coagulación y la fibrinólisis, tanto reduciendo la agregación de las plaquetas a la pared arterial y disminuyendo los niveles de un factor de coagulación fundamental, el Factor VII (FVII)^{28, 29}. Algo similar sucede con la fibrinólisis, fenómeno crucial para la reabsorción de los trombos que se generan en nuestros vasos en circunstancias distintas y en especial cuando la placa de ateroma sufre una fisura. Su actividad depende de la acción del Activador Tisular del Plasminógeno (tPA), gracias al cual se genera la plasmina, enzima que destruye la fibrina recién formada y evita el trombo. Hay datos que demuestran que un modelo de dieta saludable, como es la dieta mediterránea, favorecería el predominio de los componentes beneficiosos, que destruyen el trombo y evitan su crecimiento³⁰. Vistos en su conjunto estos hallazgos son de gran valor porque la enfermedad coronaria se desarrolla tanto por inflamación de la pared arterial como por la existencia de trombosis asociada y reducir esta puede ser clave para disminuir el riesgo de estos pacientes. Otra grasa que merece ser recordada en relación con la coagulación es la poliinsaturada omega-3, poco abundante en la naturaleza y que el ser humano recibe a través del pescado (ácidos grasos eicosapentaenoico y docosahexaenoico, omega 3 de larga cadena) o de los frutos secos y vegetales diversos (ácidos linolénico, omega 3 de corta cadena). Este tipo de grasa también disminuye el ambiente protrombótico, es antiinflamatoria y mejora la vasodilatación de los vasos arteriales por lo que su presencia en la dieta mediterránea tiene un gran valor³¹.

2. El beneficio clínico de la dieta sobre la enfermedad coronaria

Los seres humanos no consumen nutrientes o alimentos aislados sino que su dieta se compone de múltiples alimentos que a su vez están compuestos de miles de nutrientes y biocomponentes no nutricionales, muchos de ellos desconocidos. Dada esta complejidad y puesto que el resultado final de la dieta depende de la interacción entre unos y otros de sus componentes, lo importante es que el conjunto de alimentos sea adecuado, lo que sabemos que sucede con la dieta mediterránea. En ella predominan los alimentos de origen vegetal, como frutas, verdura, legumbres, cereales, aceite de oliva, vino en cantidades moderadas y frutos secos. Por el contrario el aporte de productos animales es más moderado e incluye carnes blancas, pescado, lácteos pobres en grasa y consumo excepcional de productos de pastelería y carnes rojas. En la medicina moderna es importante conocer no solo los beneficios de la dieta sobre los fenómenos ahora comentados, como los factores de riesgo, la oxidación, la dilatación arterial o los mecanismos implicados en la lesión de la pared, sino que además debe demostrar que mejora los síntomas de la enfermedad cardiovascular e incluso el riesgo de morir por dicho proceso. Esto obliga a trabajar para demostrar estos hechos, a través de una investigación muy costosa

²⁸ PÉREZ-JIMÉNEZ (2006).

²⁹ DELGADO-LISTA (2008).

³⁰ LÓPEZ-SEGURA (1996).

³¹ KRIS-ETHERTON (2002).

y duradera en la que durante años se trata a los pacientes y se les vigila para buscar los efectos saludables los distintos modelos de dieta. Actualmente podemos afirmar que el modelo de la dieta mediterránea es el paradigma de dieta sana y en el que mas se está avanzando desde esa perspectiva clínica, es decir para constatar su beneficio sobre las manifestaciones de la enfermedad. Este concepto, del beneficio global de la dieta, se ha abordado poco por ser complejo y difícil, pero tiene la ventaja de que es el único capaz de poner en evidencia las sinergias de los alimentos entre sí o el resultado de la suma de beneficios específicos. Ya desde hace años, a partir del estudio de los *Siete Países*, se sabía que las poblaciones del entorno mediterráneo tienen menos infartos y menos muertes por enfermedad cardiaca, coincidiendo con un modelo de dieta rica en grasa pero de tipo monoinsaturado³². Existen desde entonces muchos estudios observacionales y prospectivos, sobre cohortes de distintos países mediterráneos o no, en los que se ha evaluado el efecto preventivo de la dieta mediterránea. En un reciente metaanálisis, sobre 16 estudios de calidad, se concluye que aumentar la adherencia a la dieta mediterránea en 2 puntos sobre 9 redujo un 13 % el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que supone una relevante protección³³. Pero el gran avance para poner en valor el beneficio de la dieta mediterránea ha venido de una investigación realizada en España. En el año 2013 se concluyó y publicó el estudio PREDIMED en el que se presentaban los datos de una intervención con mas de 7.000 personas que no padecían de enfermedad cardiovascular clínica y que divididas en tres grupos recibieron tres modelos de dieta. Se observó que cuando en ella había frutos secos o aceite de oliva virgen se producían menos manifestaciones de enfermedad cardiovascular. Esto suponía una reducción del 30 % del riesgo cardiovascular producido por la dieta rica en aceite de oliva y 28 % en los que consumieron nueces, reforzando los hallazgos del estudio de Lyon, antes comentados. Por ello podemos afirmar que esta constatación es la prueba de oro de que una alimentación saludable, como es la emblemática de nuestra entorno, no solo mejora parámetros biológicos sino que reduce el riesgo real de que tengamos manifestaciones de una enfermedad que puede ser mortal, lo que supone darle mas años a la vida y mas vida a los años. Por tanto, el largo recorrido que se inició con el *Estudio de los Siete Países*, que siguió con la demostración del beneficio del aceite de oliva sobre el colesterol y otros mecanismos que perjudican a nuestro sistema cardiovascular, se ha completado con el Estudio PREDIMED. Actualmente nuestro equipo tiene en marcha un estudio denominado CORDIOPREV, con el que se quiere saber si la dieta mediterránea mejora la enfermedad coronaria en personas que ya la sufren. Supondría un paso más allá, ya que ahora sabemos que se puede prevenir y nosotros pretendemos demostrar que además se puede mejorar la enfermedad cuando ya existe. El estudio se está realizando en 1002 pacientes, la mitad de ellos siguiendo una dieta mediterránea y la otra mitad con una dieta saludable que no contiene aceite de oliva pero que sigue las recomendaciones que se dan en los países anglosajones para prevenir las enfermedades cardiovasculares. En el año 2017 esperamos tener ya resultados de este estudio, en el que el seguimiento medio de los pacientes será de 5 años.

³² KEYS (1984).

³³ MARTÍNEZ-GONZÁLEZ (2014).

Referencias bibliográficas

- ALBU, J. B. (2010): «Relationships of obesity and fat distribution with atherothrombotic risk factors: baseline results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Diabetes (BARI 2D) trial»; *Obesity* (18); pp. 1046-1054.
- ALONSO, A. (2004): «Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study»; *Brit J Nutr* (92); pp. 311-319.
- ARNLÖV, J. (2010): «Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men»; *Circulation* (121); pp. 230-236.
- BELLIDO, C. (2004): «Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men»; *Am J Clin Nutr* (80); pp. 1487-1491.
- CAMARGO, A. (2010): «Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil»; *BMC Genomics* (11); pp. 253-264.
- CAMARGO, A. (2012): «Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people»; *Br J Nutr* (108); pp. 500-508.
- CHOBANIAN, A. V. (2003): «The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Deection, Evaluation and Treatmen of High Blood Pressure»; *Hypertension* (42); pp. 1206-1252.
- DIN, J. N. (2004): «Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment»; *Brit Med J* (328); pp. 30-35.
- DE LORGERIL, M. (1994): «Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease»; *Lancet* (343); pp. 1454-1459.
- DELGADO-LISTA, J. (2008): «Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal»; *Am J Clin Nutr* (87); pp. 317-322.
- ELHAYANY, A. (2010): «A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study»; *Diabetes Obes Metab* (12); pp. 204-209.
- ESPOSITO, K. (2004): «Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial»; *JAMA* (292); pp. 1440-1446.
- ESPOSITO, K. (2010): «Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review»; *Diabetes Res Clin Pract* (89); pp. 97-102.

- FUENTES, F. (2001): «Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men»; *Ann Int Med* (134); pp.1115-1159.
- GELEIJNSE, J. M. (2002): «Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials»; *J Hypertens* (20); pp.1493-1499.
- HAVEMAN-NIES, A. (2002): «Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study»; *Am J Epidemiol* (156); pp. 962-968.
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA. (2014): «Defunciones según causa de muerte. Año 2012»; (<http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>); pp.1-14.
- ITSIPOPOULOS, C. (2010): «Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study»; *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (9); pp 740-747.
- KARLSSON, F. (2013): «Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases»; *Diabetes* (62); pp. 3341–3349.
- KEYS, A. (1984): «The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years»; *Preventive Medicine* (13); pp. 141-154.
- KOTSEVA, K. (2009): «EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries»; *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* (16); pp.121-137.
- KRIS-ETHERTON, P. M. (2002): «Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease»; *Circulation* (106); pp. 2747-257.
- LÓPEZ-MIRANDA, J. (2010): «Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain)»; *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (20); pp. 284-94.
- LÓPEZ-SEGURA, F. (1996): «Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1»; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (16); pp. 82-88.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. (2008): «Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study»; *Brit Med J* (336); pp. 1348-51.
- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. (2014): «Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease»; *Curr Opini Lipidol* (25); pp. 20-26.
- MASALA, G. (2008): «Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort»; *J Hypertens* (26); pp. 2112-2120.
- MITROU, P. N. (2007): «Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study»; *Arch Intern Med* (167); pp. 2461-2468.

- MUKAMAL, K. J. (2008): «Alcohol consumption: risks and benefits»; *Curr Atheroscler Rep* (10); pp. 536-543.
- PÉREZ-JIMÉNEZ, F. (2002): «Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol»; *Atherosclerosis* (163); pp. 385-398.
- PÉREZ-JIMÉNEZ, F. (2007): «The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone»; *Mol Nutr Food Res* (51); pp.1199-1208).
- PÉREZ-JIMÉNEZ, F. (2006): «Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects»; *Public Health Nutr* (9); pp1083-1088.
- RANGEL-ZUÑIGA, O. (2014): «Effect of frying oils on the postprandial endoplasmic reticulum stress in obese people»; *Mol Nutr Food Res* (in press).
- RUANO, J. (2005): «Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients»; *J Am Coll Cardiol* (46); pp.1864-1868.