

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**Facultad de Medicina**



**DIETA MEDITERRÁNEA Y RIESGO DE HIPERTENSIÓN:  
SEGUIMIENTO A 6 AÑOS DE LA COHORTE SEGUIMIENTO  
UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**Jorge María Núñez Córdoba**

**Pamplona 2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas las personas que de manera voluntaria y anónima se ofrecieron generosamente para participar en el estudio SUN.

A la Universidad de Navarra.

Al Dr. D. Miguel Ángel Martínez González y al Dr D. Álvaro Alonso Gutiérrez.

A todos los demás miembros del equipo investigador de la cohorte SUN y del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra.

A mis compañeros de la Unidad de Medicina Preventiva de la Clínica Universitaria de Navarra y a mis compañeros de residencia.

Al Instituto de Salud Carlos III y al Gobierno de Navarra, financiadores del Proyecto SUN.

*A mis padres, hermanos y abuelos*

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
1. Hipertensión arterial y Salud Pública. magnitud del problema.....	8
2. Epidemiología analítica de la hipertensión arterial .....	9
2.1 Factores de riesgo no modificables.....	9
2.1.1 Edad.....	9
2.1.2 Sexo .....	11
2.1.3 Factores genéticos de hipertensión .....	11
2.2 Factores de riesgo modificables.....	11
2.2.1 Sobrepeso y obesidad.....	11
2.2.2 Sedentarismo y actividad física.....	12
2.2.3 Factores psicológicos.....	12
2.2.4 Determinantes socioeconómicos .....	13
2.2.5 Factores nutricionales .....	13
2.2.5.1 Sodio, potasio, calcio, magnesio .....	13
2.2.5.2 Proteínas.....	14
2.2.5.3 Hidratos de carbono.....	14
2.2.5.4 Grasas .....	15
2.2.5.5 Fibra dietética.....	16
2.2.5.6 Ácido fólico y otros micronutrientes .....	16
2.2.6 Patrones dietéticos .....	16
2.2.6.1 Dieta dash.....	18
2.3 Patrón de dieta mediterránea.....	19
2.3.1 Algunos alimentos y componentes del patrón de dieta mediterránea.....	21
2.3.1.1 Lácteos .....	21
2.3.1.2 Alimentos de origen animal.....	21
2.3.1.3 Frutas, verduras y aceite de oliva.....	22
2.3.1.4 Alcohol e hipertensión.....	23
2.3.1.5 Otros factores de estilo de vida .....	24
2.3.2 Medida de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea.....	24
2.3.3 Dieta mediterránea y mortalidad.....	28
2.3.4 Dieta mediterránea, enfermedad cardiovascular e hipertensión.....	29
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
1. Objetivo general.....	32
2. Objetivos específicos .....	32
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
1. Población de estudio: la cohorte sun .....	34

2. Reclutamiento y seguimiento .....	34
3. Evaluación dietética basal.....	35
4. Escala de dieta mediterránea.....	35
5. Evaluación de otras covariables .....	36
6. Evaluación de la hipertensión .....	37
7. Criterios de inclusión y de exclusión.....	37
8. Análisis estadístico.....	39
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
1. Características basales de la cohorte.....	43
2. Consumo de frutas y verduras e incidencia de hipertensión arterial .....	44
3. Consumo de frutas y verduras, aceite de oliva e incidencia de hipertensión arterial.....	46
4. Patrón de frecuencia de consumo, cantidad consumida de alcohol e incidencia de hipertensión arterial .....	47
5. Preferencia de bebida alcohólica, tipo de bebida alcohólica e incidencia de hipertensión arterial .....	51
6. Patrón de dieta mediterránea e incidencia de hipertensión arterial .....	54
6.1 Adherencia al patrón de dieta mediterránea y riesgo de hipertensión .....	54
6.2 Adherencia al patrón de dieta mediterránea y cambios en la presión arterial .....	55
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
1. Limitaciones del estudio .....	62
2. Fortalezas del estudio .....	64
3. Implicaciones para la salud pública .....	65
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>
Anexo 1: Cuestionario basal del estudio SUN.	
Anexo 2: Cuestionario de seguimiento a 2 años de la cohorte SUN.	
Anexo 3: Cuestionario de seguimiento a 4 años de la cohorte SUN.	
Anexo 4: Cuestionario de seguimiento a 6 años de la cohorte SUN.	
<b>PUBLICACIONES</b>	
Artículo 1: Role of Vegetables and Fruits in Mediterranean Diets to Prevent Hypertension. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2008. ....	
Artículo 2: Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: the Sun Study. Enviado a: <i>Rev Esp Cardiol</i> (En revisión).	
Artículo 3: Mediterranean Diet and Incidence of Hypertension: the SUN Cohort. Aceptado en: <i>American Journal of Epidemiology</i> .	

## ABREVIATURAS

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

CARDIA: *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DE: desviación estándar

DRECE: Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

HPFUS: *Health Professionals Follow-Up Study*

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

INTERMAP: *International Collaborative of Macronutrients and Blood Pressure*

MRFIT: *Multiple Risk Factor Intervention Trial*

NHS: *Nurses' Health Study*

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PHS: *Physicians' Health Study*

PREDIMED: Prevención con dieta mediterránea

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

WHS: *Women's Health Study*

# INTRODUCCIÓN

### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SALUD PÚBLICA. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial constituye un reto de primera magnitud para los profesionales encargados de velar por la salud pública.

Es bien conocido que la hipertensión arterial se asocia a un exceso de riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal, tanto en hombres como en mujeres, independientemente de la procedencia geográfica, cultural o étnica de los individuos (1,2). Como resultado, la presión arterial elevada es el factor de riesgo responsable de la mayor proporción de muertes atribuibles y representa la segunda causa más importante de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo (3). Según estimaciones recientes, alrededor de 7,6 millones (13,5%) de todas las muertes y 92 millones (6,0 %) de todos los AVAD en el mundo son atribuibles a la presión arterial elevada (4). Cabe destacar que los niveles de presión arterial considerados no hipertensivos (presión arterial sistólica (PAS): 120-139 mmHg; presión arterial diastólica (PAD): 80-89 mmHg) pero tampoco óptimos, también se han relacionado con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (5-9). En España, una de cada 2 muertes de causa cardiovascular ocurridas anualmente entre los individuos mayores de 50 años se atribuye a la PAS elevada ( $\geq 120$  mmHg), esto es, un total de 44.401 muertes anuales. De manera global, el 66,8% del total de muertes de causa cardiovascular ocurridas en España en personas de 50-59 años están relacionadas con la presión arterial elevada, y el 58% es atribuible a la hipertensión. En las personas mayores de 60 años, las muertes de causa cardiovascular que se atribuyen a la presión arterial elevada superan el 50% y las atribuibles a la hipertensión suponen el 47,5%. Así, el 90% de los fallecimientos de causa cardiovascular ocurridos cada año entre los españoles mayores de 50 años son atribuibles a la hipertensión arterial (10).

Atendiendo a los criterios diagnósticos actuales (7,11), la prevalencia de hipertensión en América del Norte (Estados Unidos y Canadá) es aproximadamente del 28 %, mientras que en Europa podría alcanzar el 44 % (12,13). Se ha estimado que, si en el año 2000 había cerca de 1.000 millones de personas que padecían hipertensión arterial en todo el mundo, esta cifra podría incrementarse en un 60% hacia el año 2025 (14).

Aunque existen marcadas diferencias geográficas en su distribución (15), podría establecerse que la prevalencia de hipertensión en la población adulta de



España es aproximadamente del 35%. En edades medias (35-64 años), esta prevalencia se podría situar en torno al 45% (5,12) y en un valor superior al 65% en personas mayores de 60 años (16). En total, unos 10 millones de adultos en España están afectados por la hipertensión arterial (17).

A pesar de que la evolución del control de la hipertensión arterial podría considerarse alentadora (18-20), el porcentaje de sujetos hipertensos controlados continúa siendo bajo, principalmente en países europeos (5,16,21-23).

El conjunto de estos hechos parece justificar el planteamiento de una respuesta preventiva adecuada a la amenaza que la hipertensión arterial supone para la salud de las personas.

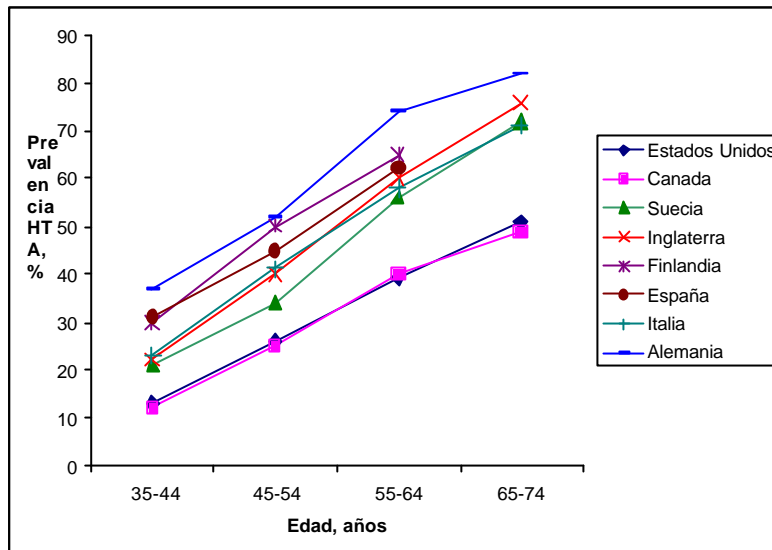
## **2. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

### **2.1 FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES**

#### **2.1.1 EDAD**

La edad es uno de los factores que se asocian de modo más importante con la prevalencia de hipertensión. Wolf-Maier *et al.* observaron un incremento constante de la prevalencia de hipertensión en los sucesivos grupos de edad en un análisis conjunto de estudios de prevalencia de hipertensión en 6 países europeos (Alemania, Finlandia, Suecia, Inglaterra, España e Italia), Canadá y Estados Unidos (Figura 1) (12).

Figura 1. Prevalencia de hipertensión en hombres y mujeres de 6 países europeos y dos norteamericanos según el grupo de edad (adaptado de Wolf-Maier *et al.* (12))



La información existente sobre la incidencia de hipertensión en diferentes grupos de edad es escasa y en su mayor parte proviene de cohortes que no son representativas de la población general, como es el caso de las dos grandes cohortes nutricionales de la *Harvard School of Public Health*. En el *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFUS) se observó que la incidencia de hipertensión era el doble en los individuos mayores de 70 años comparada con la de aquellos participantes con edades comprendidas entre los 40 y 45 años (24). En el *Nurses' Health Study* (NHS) la tasa de incidencia en mujeres mayores de 60 años fue de 23,1 por 1.000 personas-año mientras que aquellas mujeres con 35-39 años presentaron una incidencia de 6,9 por 1.000 personas-año (25).

El análisis de la cohorte *Framingham* señaló un incremento de la incidencia de hipertensión arterial con la edad tanto en los hombres (desde el 3,3 % en edades comprendidas entre los 30-39 años hasta el 6,2% en participantes con 70-79 años) como en las mujeres (desde el 1,5 % en edades de 30-39 años hasta el 8,6 % en edades de 70-79 años) (26).

En España se ha evaluado la incidencia de hipertensión de una población seguida prospectivamente en el estudio DRECE II, aunque no se examinaron las incidencias específicas estratificadas por edad (27). En el estudio Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) se analizaron la incidencia de hipertensión en hombres

y mujeres de acuerdo con la edad, observándose un incremento significativo y constante de la tasa de incidencia de hipertensión en los sucesivos grupos de edad de ambos sexos (28) (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de hipertensión en la cohorte SUN (1999-2004) (Adaptado de Beunza *et al.* (28)).

Grupo de edad	Hombres				Mujeres			
	Casos de hipertensión	Personas -año	Incidencia (casos por 1000 personas-año)	IC 95%	Casos de hipertensión	Personas -año	Incidencia (casos por 1000 personas-año)	IC 95%
25-34	28	6.044,8	4,6	3,1; 6,6	24	2.769,9	8,7	5,7; 12,7
35-44	29	3.182,8	9,1	6,2; 12,9	54	2.393,7	22,6	17,9; 28,1
45-54	17	1.439,2	11,8	7,1; 18,5	49	1.490,0	32,9	24,6; 43,1
55-64	17	390,5	43,5	26,3; 68,1	30	539,4	55,6	38,3; 78,3
Total	91	11.057,3	8,2	6,7; 10,1	157	7.193,0	21,8	18,6; 25,4

### 2.1.2 SEXO

Según la mayoría de los estudios publicados, la prevalencia de hipertensión puede considerarse ligeramente superior en hombres que en mujeres (12,18). En algunos análisis, se ha observado que los varones tienen una incidencia de hipertensión más alta que las mujeres en cada grupo de edad hasta aproximadamente los 50 años. Por encima de esta edad, la incidencia de hipertensión en mujeres fue tan alta o más que en varones (26).

### 2.1.3 FACTORES GENÉTICOS DE HIPERTENSIÓN

La existencia de un componente genético en la etiopatogenia de la hipertensión está reconocida, siendo poligénico en la mayoría de los casos. Diversos estudios, tanto familiares como de gemelos, han demostrado un importante carácter hereditario para las cifras de presión arterial (29-31).

## 2.2 FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

### 2.2.1 SOBREPESO Y OBESIDAD

Varios estudios de diseño transversal realizados en diferentes poblaciones han mostrado de manera consistente una mayor prevalencia de hipertensión en sujetos

con mayor índice de masa corporal (IMC) (32-35). El aumento del IMC también se ha asociado con un aumento de la incidencia de hipertensión (24,25,36-40). Por otro lado, una disminución en el peso se ha relacionado con una reducción de las cifras de presión arterial (41,42).

### 2.2.2 SEDENTARISMO Y ACTIVIDAD FÍSICA

La evaluación de la relación entre la actividad física y el riesgo de hipertensión se ha llevado a cabo en diversos estudios prospectivos que han observado que los sujetos que presentaban mayor nivel de actividad física mostraban un menor riesgo de desarrollar hipertensión (36,43-45). Varios ensayos clínicos han demostrado también que realizar mayor actividad física disminuye de modo significativo los niveles de presión arterial en sujetos normotensos y también en hipertensos (46). A continuación, se exponen algunos de los mecanismos por los que un estilo de vida activo podría reducir los niveles de presión arterial (45):

- Disminución de la resistencia vascular sistémica como resultado del descenso en la actividad del sistema simpático;
- Presencia de niveles disminuidos de actividad de renina plasmática y catecolaminas;
- Aumento de la excreción urinaria de sodio;
- Aumento de la sensibilidad a la insulina.

En un estudio prospectivo realizado con la cohorte SUN se observó que las horas empleadas en actividades sedentarias interactivas (uso de ordenador, conducción de vehículos) se relacionaban de manera independiente con el riesgo de hipertensión arterial. Por otro lado, el comportamiento sedentario no interactivo (horas dedicadas a ver televisión o a dormir) no se relacionó con la incidencia de hipertensión (47).

### 2.2.3 FACTORES PSICOLÓGICOS

Los factores psicológicos pueden incrementar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (48). En el estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) se observó una relación entre el grado de estrés laboral y el aumento de riesgo de hipertensión (49). En este mismo estudio, el nivel de impaciencia y de hostilidad también se asoció significativamente con el riesgo de hipertensión arterial.

El grado de competitividad, depresión o ansiedad no se han asociado significativamente con la hipertensión (50). El efecto del número de horas de trabajo a la semana sobre el riesgo de hipertensión es objeto de controversia. Mientras unos estudios han observado que un incremento del número de horas de trabajo podría estar vinculado con el aumento del riesgo de hipertensión (51-54), otros trabajos no han encontrado ninguna asociación (55), o bien, se observó que un mayor número de horas de trabajo disminuía el riesgo de hipertensión (56-58). En un reciente estudio prospectivo realizado con la cohorte SUN, el número de horas trabajo a la semana no se asoció con el riesgo de hipertensión (59).

### **2.2.4 DETERMINANTES SOCIOECONÓMICOS**

Además de los factores de riesgo mencionados, se ha puesto de manifiesto la existencia de otros factores que afectan a la salud en general y a la hipertensión en particular y que, en determinadas ocasiones, no dependen del individuo sino de otras causas más globales, entre las que se encuentran los factores socioeconómicos. Varios trabajos han demostrado que los principales factores de riesgo cardiovascular pueden verse afectados por el nivel socioeconómico de las personas (60-63).

### **2.2.5 FACTORES NUTRICIONALES**

#### **2.2.5.1 SODIO, POTASIO, CALCIO, MAGNESIO**

Existe cierta discrepancia entre los estudios observacionales que han evaluado la relación entre la ingesta de sodio y la presión arterial. Si bien unos no encontraron asociación entre la ingesta de sodio y los niveles de presión arterial o la hipertensión (24,25) otros estudios relacionan una mayor ingesta de sodio con un mayor riesgo de hipertensión (64-66). Los trabajos realizados con el ensayo DASH-Sodium mostraron que una disminución de la ingesta de sodio está relacionada con descensos en los niveles de presión arterial (67) aunque el efecto protector a largo plazo pudiera depender de otros componentes de la dieta DASH, como las frutas y las verduras (68). En cualquier caso, las guías para la prevención primaria de hipertensión continúan recomendando la disminución en la ingesta de sodio (7,41).

Parece que existe una manifiesta relación inversa entre el consumo de potasio y las cifras de presión arterial (69-71). Sin embargo, la incertidumbre es mayor respecto al calcio y al magnesio, pues mientras unos estudios han señalado asociaciones inversas de estos iones con la presión arterial (37,66,70,72,73), otros no

han mostrado asociaciones claras ni con las cifras de presión arterial ni con el riesgo de hipertensión (24,69,74).

### 2.2.5.2 PROTEÍNAS

Se ha sugerido la existencia de una asociación inversa entre el consumo de proteínas, en especial las de origen vegetal, y el riesgo de desarrollar hipertensión. No obstante, el diseño de muchos de los estudios que han evaluado esta posible relación ha sido de carácter transversal (74-78). De los estudios prospectivos llevados a cabo fuera de los Estados Unidos, y que han contribuido a esclarecer la relación entre el consumo de proteínas y el riesgo de hipertensión arterial, cabe destacar el elaborado por Alonso *et al.* con la cohorte SUN (79), en el que se observó que los participantes que presentaron mayor consumo de proteína de origen vegetal tenían un riesgo menor de desarrollar hipertensión, comparados con aquellos que se encontraban en la categoría de menor consumo. Sin embargo, el consumo de proteína total o de origen animal no se asoció con el riesgo de hipertensión. Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos por el estudio INTERMAP (*International Collaborative of Macronutrients and Blood Pressure*) (80).

### 2.2.5.3 HIDRATOS DE CARBONO

El índice glicémico de un alimento es un indicador de su capacidad para elevar la glucemia post-prandial o para generar demanda insulínica (81). Se calcula comparando la glucemia producida por los hidratos de carbono provenientes de un determinado alimento con la glucemia generada por la misma cantidad de hidratos de carbono procedentes de una fuente estándar, como el pan blanco o la glucosa pura. Debido a que el índice glicémico se modifica cuando se ingieren varios alimentos simultáneamente, en la valoración de la asociación entre el consumo de alimentos que contienen hidratos de carbono y una determinada enfermedad se emplea fundamentalmente la carga glicémica, que mide la demanda insulínica provocada por la dieta, y se obtiene sumando para todos los alimentos el producto de su índice glicémico por su contenido en hidratos de carbono. Se ha demostrado que una carga glicémica elevada aumenta el riesgo de infarto de miocardio (82) y de enfermedad cerebrovascular (83), aunque globalmente los resultados no son consistentes en todos los estudios (84-87). Las dietas con una carga glucémica elevada aumentan la resistencia insulínica y esto, a su vez, podría conducir a un incremento del riesgo de hipertensión (88). Pereira *et al.* demostraron que una dieta con una carga glicémica

baja era más efectiva que una dieta baja en grasa para mejorar los componentes del síndrome metabólico, incluida la presión arterial (89).

### 2.2.5.4 GRASAS

La asociación entre los diferentes tipos de grasas y el riesgo de hipertensión queda aún por esclarecer (90).

Se ha postulado una probable relación directa entre la ingesta total de ácidos grasos saturados (AGS) y los niveles de presión arterial. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) se observó que la ingesta de AGS se asociaba con el aumento de la PAD después de 6 años de seguimiento. En este estudio no se encontró asociación significativa entre la ingesta de AGS y los niveles de PAS (69). En otros estudios de diseño prospectivo no se ha hallado ninguna asociación entre la ingesta de AGS y el riesgo de hipertensión (24,25,37).

En el citado estudio MRFIT se observó la existencia de una relación inversa entre el cociente ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)/AGS y el cambio en las cifras de presión arterial. Sin embargo, este hallazgo no se ha reproducido de modo consistente en diferentes cohortes (24,25,74). Un estudio que ha evaluado el papel de los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), y especialmente del aceite de oliva, en la prevención de hipertensión arterial sugiere un efecto protector de este tipo de grasa (91).

Ha sido documentado también el efecto protector contra la enfermedad coronaria de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (eicosapentanoico y docohexaenoico) provenientes del pescado (92) y en algunos ensayos clínicos se ha encontrado que el consumo de estos ácidos grasos podría estar relacionado con la reducción de los niveles de presión arterial, especialmente en personas mayores y sujetos con hipertensión (93,94). En general, parece que se necesitarían dosis muy elevadas –y por tanto, difícilmente alcanzables por medio de la dieta habitual- de estos ácidos grasos para que pudieran tener un efecto considerable sobre los niveles de presión arterial en individuos con presión arterial normal (41). Los pocos estudios que han evaluado la ingesta de este tipo de ácido graso con la incidencia de hipertensión arterial no han sido concluyentes (95).

### 2.2.5.5 FIBRA DIETÉTICA

La suplementación de la dieta con fibra, especialmente con fibra soluble, podría implicar un efecto beneficioso sobre las cifras de presión arterial, sobre todo en personas mayores o con hipertensión (96,97). Algunos estudios de cohortes han sugerido que la ingesta de fibra, principalmente la procedente de cereales, podrían reducir el riesgo de enfermedad coronaria (98-101), de accidente cerebrovascular (83,102) y de enfermedad arterial periférica (103,104). Entre los posibles mecanismos que explicarían este efecto se encuentra la reducción de la presión arterial. De hecho, el estudio SUN ha evaluado prospectivamente esta asociación encontrando que la fibra procedente de cereales se relacionaba de manera inversa con el riesgo de hipertensión (79).

### 2.2.5.6 ÁCIDO FÓLICO Y OTROS MICRONUTRIENTES

Se ha observado que la suplementación dietética con ácido fólico reduce los niveles de presión arterial (105,106). Algunos de los mecanismos por los que el ácido fólico podría ejercer este efecto beneficioso podrían ser el aumento de la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales (107) y la reducción de los niveles de homocisteína plasmática (108). También se ha puesto de manifiesto un menor riesgo de hipertensión en mujeres con una ingesta elevada de ácido fólico (109).

Algunos estudios de diseño transversal han sugerido que una mayor ingesta de antioxidantes puede asociarse a menor riesgo de hipertensión arterial (74,110). Sin embargo, hay ensayos aleatorizados que no han mostrado un efecto claro de la suplementación de la dieta con antioxidantes (111), por lo que la relación entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de hipertensión queda aún por esclarecer (112).

### 2.2.6 PATRONES DIETÉTICOS

Los estudios que tradicionalmente se han realizado en el campo de la epidemiología nutricional han evaluado la relación entre diferentes enfermedades y uno o varios nutrientes o alimentos. Si bien este tipo de análisis ha resultado bastante valioso, las limitaciones conceptuales y metodológicas que conlleva no han pasado desapercibidas en la comunidad científica. Como ha señalado el profesor Hu (113), algunas de estas limitaciones radican en que las personas no ingieren nutrientes aislados, sino que comen una variedad de alimentos con combinaciones complejas de nutrientes, entre los cuales muy probablemente se produzcan interacciones. Por esta



razón, la valoración del efecto de un único o pocos nutrientes que no tiene en cuenta las interacciones que pudieran ocurrir entre ellos, podría resultar una estrategia inadecuada.

Otra de las limitaciones destacadas por Hu se fundamenta en el hecho de que entre algunos nutrientes existe una elevada correlación, como ocurre con el potasio y con el magnesio. De este modo, el grado de variación independiente de estos nutrientes está sumamente reducido cuando se introducen en un modelo de manera simultánea, dificultando que se puedan valorar sus efectos por separado, ajustando mutuamente uno por otro como posibles confusores.

Cabe considerar también que el efecto de un único nutriente puede ser demasiado pequeño para detectarse, mientras que los efectos acumulados de múltiples nutrientes incluidos en un patrón dietético podrían resultar de suficiente envergadura para ser detectados.

Por otro lado, en los análisis de la relación entre un número elevado de nutrientes o alimentos y una enfermedad podrían encontrarse asociaciones estadísticamente significativas simplemente por azar, debido al efecto de las comparaciones múltiples (114).

Además, la ingesta de algunos nutrientes suele asociarse con la adherencia a algún patrón dietético determinado, de modo que el efecto del patrón podría actuar como un factor de confusión en la relación entre el nutriente y la enfermedad de interés. El hecho de ajustar por los otros componentes del patrón en un análisis multivariable podría eliminar parte de la confusión, aunque siempre quedaría cierta confusión residual y habría posibles problemas de colinealidad.

En conclusión, la evaluación de patrones dietéticos se aproxima más a la realidad, donde los nutrientes y alimentos se consumen combinados, y sus efectos unidos pueden valorarse mejor cuando se considera el patrón de alimentación en su conjunto.

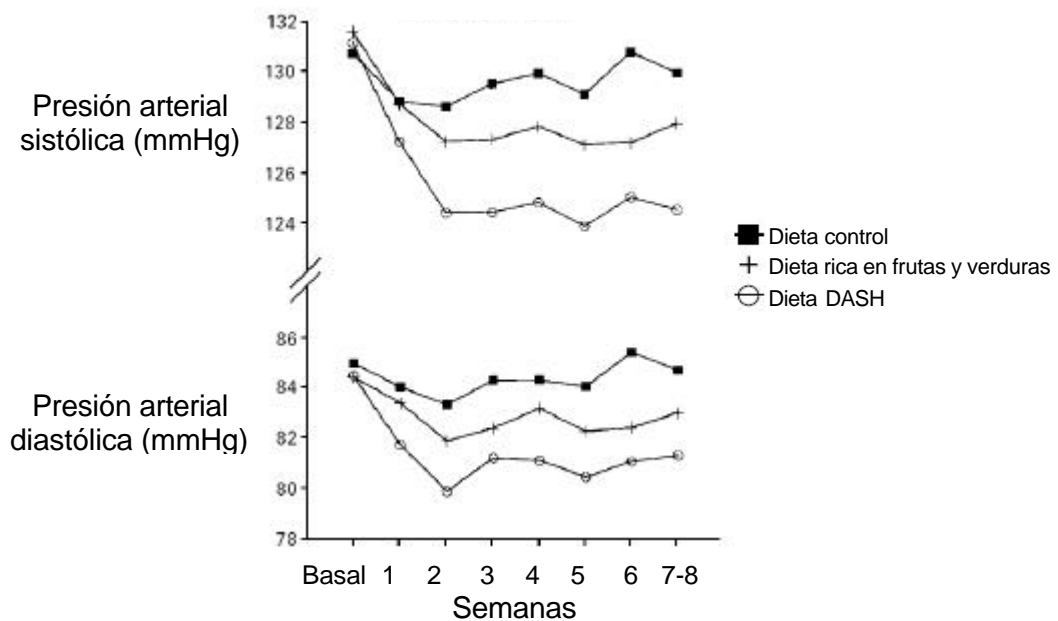
Finalmente, no debe olvidarse que un patrón dietético puede ser más fácilmente asumido por la población en general, lo que constituye una característica muy importante a tener en cuenta en la elaboración de recomendaciones que competen a la salud pública.

A continuación se exponen dos de los patrones dietéticos cuyas propiedades podrían otorgarles un lugar importante entre las estrategias preventivas de la hipertensión arterial: la dieta DASH y la dieta mediterránea.

**2.2.6.1 DIETA DASH**

La dieta DASH surge de uno de los estudios más relevantes que han valorado la relación entre patrones dietéticos y la presión arterial: el ensayo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (115). En este estudio, se aleatorizaron a 459 individuos de  $\geq 22$  años para ser sometidos a una de tres posibles dietas durante 8 semanas: una dieta control, una dieta rica en frutas y verduras, y una dieta denominada “combinación” (dieta DASH), rica en frutas, verduras, lácteos bajos en grasa, y con un bajo contenido en grasa total, grasa saturada y colesterol. Los participantes que siguieron la dieta “combinación” redujeron de manera significativa las cifras de PAS y PAD en 5,5 y 3,0 mmHg respectivamente, comparado con la dieta control, y su efecto también resultó mayor que el observado con la dieta rica en frutas y verduras (reducción de PAS y PAD: 2,8 y 1,1 mmHg, respectivamente, comparado con la dieta control) (Figura 2).

Figura 2. Presión arterial sistólica y diastólica medias inicial y durante el seguimiento, según dieta, en los participantes del ensayo DASH (Adaptado de Appel *et al.* (115)).



Con un diseño similar al del ensayo DASH, se llevó a cabo un estudio donde se examinó el efecto de niveles diferentes de ingesta de sodio en conjunción con la dieta DASH sobre la presión arterial. De esta manera se demostró la existencia de un efecto aditivo de la dieta DASH y la reducción de la ingesta de sodio (67). No obstante, como quedó reflejado en el ensayo PREMIER (donde se evaluó simultáneamente el efecto de la dieta DASH y otras recomendaciones de estilo de vida dirigidas a reducir la presión arterial) (116), no se ha podido demostrar que el seguimiento de la dieta DASH conlleve un beneficio adicional sobre las otras intervenciones no dietéticas (reducción de peso, aumento de la actividad física, reducción en el consumo de sodio y alcohol).

### 2.3 PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

El concepto de dieta mediterránea tiene su origen en el estudio de los Siete Países, dirigido por Ancel Keys en los años 50, y en el que intervinieron 16 cohortes seleccionadas en Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y la antigua Yugoslavia. Este estudio mostró que, a pesar de una ingesta elevada de grasas, la población de la isla de Creta (Grecia) tenía una de las tasas más bajas de enfermedad coronaria, de ciertos tipos de cáncer y de otras enfermedades crónicas relacionadas con la dieta, así como una esperanza de vida de las más altas del mundo, a pesar de sus limitaciones en los servicios médicos (117-121).

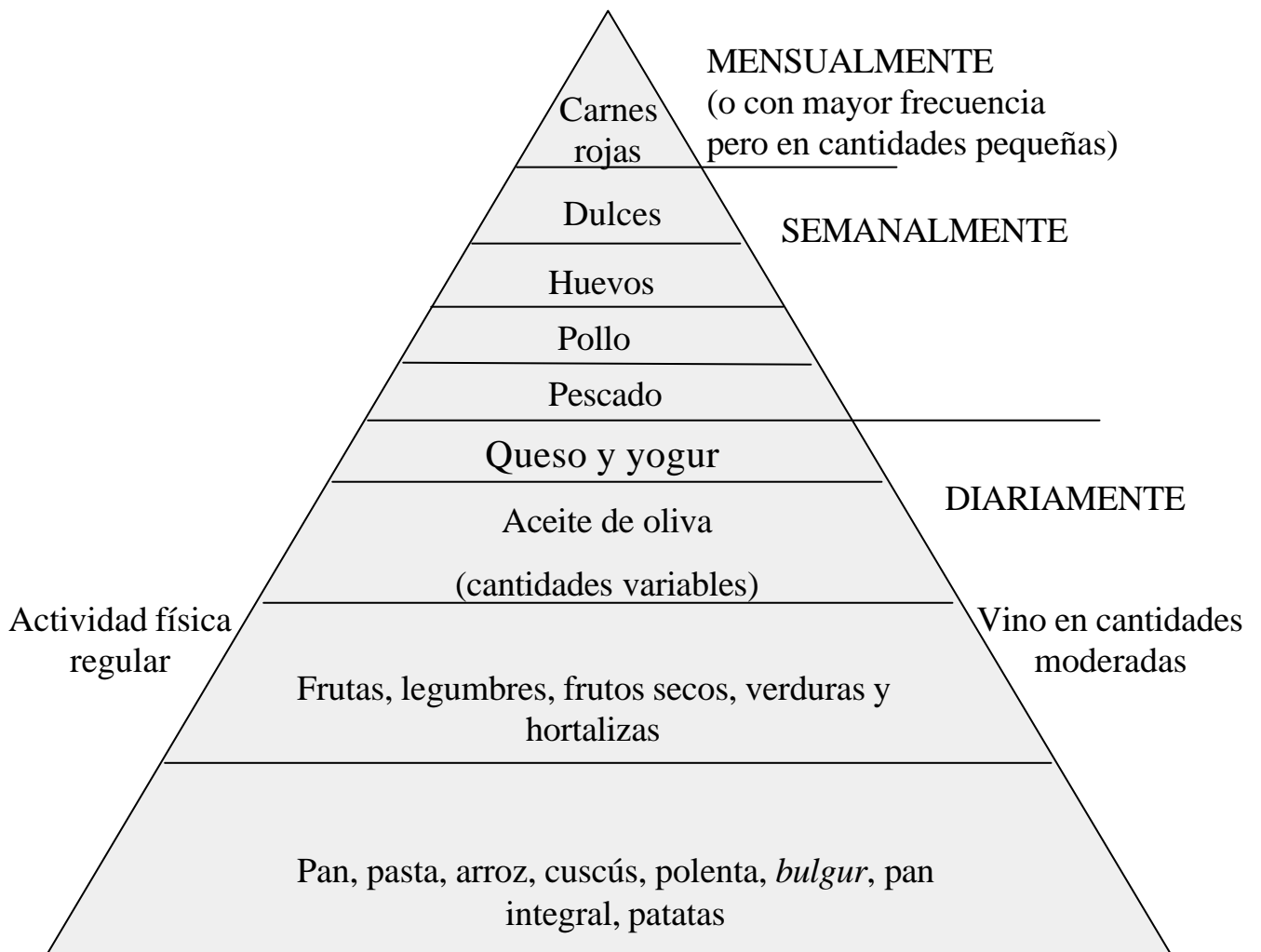


El patrón de dieta tradicional característico de la isla de Creta, de la mayoría del resto de Grecia y del sur de Italia a principios de los años 60 se consideró el principal responsable del buen nivel de salud observado en estas regiones. Este patrón de dieta está estrechamente ligado a las zonas de cultivo del olivo, y variaciones de dicho patrón se siguen en otras regiones de la zona Mediterránea: otras partes de Italia, algunas zonas de Francia, España, Portugal, Marruecos, Líbano, Túnez, Siria y Turquía (120). Parece que el patrón seguido por las zonas más orientales del área mediterránea se asemeja más al patrón de dieta mediterránea tradicional que el encontrado en zonas mediterráneas más occidentales (122).

El patrón de dieta mediterránea se ha caracterizado por los siguientes atributos: abundancia de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, pan, otras formas de cereales, patatas, legumbres, frutos secos y semillas); alimentos mínimamente procesados, de temporada y locales; la fruta fresca constituye el postre

diario típico; los dulces con azúcar concentrado o miel son consumidos sólo en ocasiones festivas; el aceite de oliva es la principal fuente de grasa; los productos lácteos (principalmente queso y yogur) se consumen solamente en cantidades bajas; la carne roja se consume en cantidades muy bajas; y el vino, normalmente vino tinto, se consume en cantidades bajas o moderadas, y generalmente con las comidas (117,120). La pirámide representativa de la dieta mediterránea se expone en la figura 3. Esta pirámide se ha adaptado convenientemente en guías alimentarias, como la desarrollada bajo la coordinación de la profesora Trichopoulou para la población adulta de Grecia (123).

Figura 3. Pirámide de la dieta mediterránea (adaptado de Willett *et al.* (120)).



### 2.3.1 ALGUNOS ALIMENTOS Y COMPONENTES DEL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

#### 2.3.1.1 LÁCTEOS

La dieta mediterránea típica incluye entre sus características un consumo bajo de productos lácteos, principalmente yogures y quesos (120). Algunos estudios transversales han sugerido que sujetos con mayor consumo de lácteos presentan menores niveles de presión arterial (73,124). Estudios prospectivos han mostrado también un efecto preventivo del consumo de lácteos para el riesgo de síndrome metabólico y de sus componentes, incluida la hipertensión (125), así como una asociación con un menor incremento de PAS durante la infancia cuando estos lácteos se consumían durante los años preescolares (126). Como se ha comentado anteriormente, la dieta DASH también incluía en su composición productos lácteos desnatados (115), aunque el ensayo DASH no fue diseñado para valorar de modo específico el efecto de los componentes de la dieta *combinada* (DASH) por separado.

El estudio SUN también ha contribuido a esclarecer el papel de los productos lácteos en la prevención de la hipertensión arterial. Concretamente, Alonso *et al.* evaluaron prospectivamente la relación entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de hipertensión, encontrando un efecto preventivo sólo en los productos lácteos bajos en grasa, pero no en los productos lácteos enteros (127). De manera consistente, otro estudio prospectivo posterior mostró una asociación entre el consumo de lácteos bajos en grasa y la disminución de los niveles de presión arterial (128).

#### 2.3.1.2 ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

Otra característica ya mencionada de la dieta mediterránea es el bajo o moderado consumo de carnes rojas, de ave, pescado y huevos (120).

Se ha postulado que el consumo de carne podría contribuir de manera independiente al desarrollo de hipertensión basándose en estudios epidemiológicos que han encontrado una asociación entre el consumo de productos cárnicos, especialmente carnes rojas, y el incremento de los niveles de presión arterial (25,129,130). En la dieta DASH también se incluía una reducción en el consumo de carnes rojas (115).

Los estudios que han evaluado la relación entre el consumo de carne de ave y los niveles presión arterial o el riesgo de hipertensión han arrojado resultados inconsistentes, encontrándose asociaciones inversas (25), asociaciones directas (129) y falta de asociación (130).

En un reciente estudio prospectivo desarrollado en Estados Unidos con 28.766 mujeres de = 45 años de edad, se observó que el consumo de carne roja se asoció con un riesgo incrementado de hipertensión, mientras que el consumo de carne de ave no mostró esta asociación (131). Parecen necesarios nuevos estudios para dilucidar si una reducción de carnes rojas o sus componentes específicos puede ser efectiva en la disminución de las cifras de presión arterial o de la incidencia de hipertensión en otras poblaciones.

Se ha observado una falta de asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de hipertensión (95), aunque el bajo consumo de pescado de la población que se estudió plantea la necesidad de nuevos estudios. Cabe también mencionar la escasez de estudios epidemiológicos que hayan evaluado el papel del consumo de huevos en el desarrollo de hipertensión.

### **2.3.1.3 FRUTAS, VERDURAS Y ACEITE DE OLIVA**

Los alimentos de origen vegetal, entre los que se encuentran las frutas y las verduras, constituyen el núcleo de la dieta mediterránea tradicional. Por otro lado, el aceite de oliva es la principal fuente de grasa de las regiones mediterráneas, conteniendo una gran proporción de AGMI y una baja proporción en AGS, además de ser una fuente de antioxidantes como la vitamina E (120).

Estudios observacionales (124,132,133) y ensayos aleatorizados (115,134) han proporcionado pruebas que respaldan la efectividad del incremento del consumo de alimentos de origen vegetal (especialmente, verduras y frutas) para reducir el riesgo de hipertensión. Por otro lado, el aceite de oliva ha mostrado efectividad en la reducción de la presión arterial en individuos hipertensos (135-138) así como en la prevención de la incidencia de hipertensión arterial (139,140).

Consecuentemente, se ha considerado el potencial de la dieta mediterránea tradicional (rica tanto en aceite de oliva como en alimentos derivados de plantas) para prevenir el desarrollo de hipertensión. Sin embargo, en una población donde el aceite

de oliva se consume en altas cantidades, la protección ofrecida por las frutas y las verduras podría ser menos evidente que en otros entornos. Estos efectos subaditivos se han observado en ensayos con el sodio y con el potasio, siendo la suma de los efectos de cada intervención por separado mayores que el efecto conjunto de las dos intervenciones (115,116,141). Una sugerencia para un menor efecto del consumo de alimentos derivados de plantas sobre la presión arterial ante la presencia de un consumo elevado de AGMI se observó previamente en una evaluación transversal de la cohorte SUN (132). Por otro lado, el grupo griego del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) observó que el efecto beneficioso del consumo de verduras sobre las cifras de presión arterial era menor, en términos absolutos, cuando se ajustaba por consumo de aceite de oliva (los coeficientes de regresión parcial cambiaron de  $-0,45$  a  $-0,01$  para la PAS, y de  $-0,35$  a  $-0,22$  para la PAD) (124). Estos datos justifican nuevos estudios que ayuden a esclarecer el papel del consumo de los alimentos de origen vegetal, especialmente del consumo de frutas y verduras, en un contexto donde el aceite de oliva es la principal fuente de grasa de la dieta, ya que el efecto de frutas, verduras y aceite de oliva, alimentos ricos en antioxidantes, podría no ser aditivo.

### 2.3.1.4 ALCOHOL E HIPERTENSIÓN

El consumo moderado de vino, principalmente en las comidas, es otro de los elementos que conforman el patrón de la dieta mediterránea. En este contexto, el consumo moderado se define como el consumo de uno a dos vasos de vino al día para los hombres, y un vaso al día para las mujeres (120).

Continúan sin resolverse algunas cuestiones concernientes al balance de riesgos y beneficios cardiovasculares del alcohol. Aunque el consumo moderado de alcohol muestra un efecto protector sobre varias enfermedades cardiovasculares (142-147), el consumo de alcohol en exceso es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión (24,25,37,69,74).

Queda por esclarecerse la relación entre el patrón de frecuencia de consumo de alcohol (número de días a la semana en que se bebe, a igualdad de cantidad total de alcohol semanal ingerida) y el riesgo de hipertensión arterial.

Parecen también necesarios más estudios que arrojen luz sobre la relación entre el tipo de bebida alcohólica que se consuma, a igualdad de cantidad de alcohol

consumida, y el riesgo de hipertensión arterial. Se ha afirmado que la asociación entre el consumo alto de alcohol y la hipertensión es independiente del tipo específico de bebida alcohólica (148). Sin embargo, en un reciente estudio de cohortes se observaron elevaciones significativas del riesgo de hipertensión arterial solamente en las categorías más altas de consumo de cerveza, licor y vino blanco, pero no de vino tinto (149). Además, ni el patrón de frecuencia de consumo de alcohol ni los tipos específicos de bebida alcohólica en relación con el riesgo de hipertensión han sido anteriormente estudiados de modo prospectivo en una población mediterránea, donde a priori, es mayor el consumo de vino y existe mayor variabilidad de su consumo entre sujetos. Este contexto permite una mejor valoración del posible efecto diferente del vino, y en especial del vino tinto, respecto de otras bebidas alcohólicas.

### **2.3.1.5 OTROS FACTORES DE ESTILO DE VIDA**

Las poblaciones de las zonas mediterráneas de principios de los años 60 mostraron altos niveles de actividad física, lo que podría estar en el origen de la elevada esperanza de vida y bajas tasas de enfermedad crónica presentadas por estas poblaciones (120). Anteriormente se ha mencionado el efecto beneficioso de la actividad física sobre el riesgo de hipertensión, corroborado por diversos estudios (36,43-45), así como el efecto perjudicial de ciertos comportamientos sedentarios sobre el riesgo de hipertensión arterial (47).

Otros factores relacionados con los estilos de vida característicos de las poblaciones mediterráneas se enumeran a continuación: compartir la comida con familia y amigos; periodos de comida prolongados que proporcionan relajación y alivio del estrés diario; comidas de sabor agradable, cuidadosamente preparadas, que ayudan a disfrutar de comidas saludables; siesta tras la comida, que también proporciona una oportunidad para el descanso y la relajación (120).

### **2.3.2 MEDIDA DE LA ADHERENCIA A UN PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA**

A pesar de que la dieta mediterránea comenzó a promocionarse como un modelo de alimentación saludable, se carecía de la suficiente evidencia científica que lo apoyara. Las diferencias observadas por Keys en mortalidad por enfermedad cardiovascular entre diferentes poblaciones podrían atribuirse a la confusión producida por otros factores de estilo de vida como, por ejemplo, la actividad física, y al propio diseño ecológico de los primeros estudios (Estudio de los Siete Países), que no



permitía hacer inferencias causales firmes. Además, no existía una única “dieta mediterránea”, sino que los hábitos dietéticos presentaban variaciones en los diferentes países mediterráneos.

Estudios posteriores fueron dotando de evidencia científica a los beneficios que la dieta mediterránea ofrecía para la salud. Así, la atención que en un principio se puso en el bajo contenido en grasas saturadas de la dieta se fue orientando hacia el alto contenido en aceite de oliva y hacia el conjunto total de las características de la dieta (150).

Con el objetivo de evaluar los efectos beneficiosos de este patrón alimentario en su conjunto, se han empleado definiciones operativas (138,151-156) para determinar el grado de adherencia de los individuos al patrón de dieta mediterránea. La profesora Trichopoulou ha diseñado una escala de adherencia al patrón de dieta mediterránea en la que intervienen 9 componentes: verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carne y productos cárnicos, productos lácteos, alcohol, y la razón AGMI/AGS. A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 ó 1, empleando como punto de corte las medianas específicas según el sexo de los participantes para todos los componentes, excepto para el alcohol. De este modo, para los 5 componentes considerados protectores por ser integrantes típicos del patrón de dieta mediterránea (verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado), a los sujetos cuyo consumo fue igual o mayor a la mediana específica de consumo según el sexo se les asignó el valor 1, mientras que a aquellos cuyo valor estuvo por debajo de la mediana se les asignó el valor 0. Para los componentes considerados contrarios al patrón de dieta mediterránea (carnes y productos cárnicos, y productos lácteos), los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica según sexo recibieron 1 punto, y a aquellos cuyo consumo fue igual o por encima de la mediana se les asignó el valor 0. Para el consumo de alcohol, se asignó el valor 1 a los hombres cuyo consumo estuvo entre 10 y 50 g/d y a las mujeres cuyo consumo estuvo entre 5 y 25 g/d. Finalmente, la razón AGMI/AGS se empleó para evaluar la calidad de la ingesta de grasas, asignándose un valor de 0 a los participantes cuya razón AGMI/AGS fue menor que la mediana específica según el sexo, y un valor de 1 a los participantes en los que esta razón fue igual o mayor que la mediana. Si los participantes reunían todas las características de la dieta mediterránea, se les otorgaba la puntuación más alta (9 puntos), reflejando la máxima adherencia. Si no reunían ninguna característica, la puntuación obtenida fue la mínima (0 puntos), reflejando una adherencia nula.

## INTRODUCCIÓN

La tabla 2, que se muestra en la página siguiente, representa de manera esquemática la escala de adherencia al patrón de dieta mediterránea desarrollada por la profesora Trichopoulou.

Tabla 2. Escala de adherencia a un patrón de dieta mediterránea (Construida a partir de las indicaciones de Trichopoulou *et al.* (151) ).

<b>Alimentos integrantes del patrón de dieta mediterránea (mayor consumo implica mayor adherencia al patrón)</b>			
		< Mediana (específica para cada sexo)	≥ Mediana (específica para cada sexo)
Verduras		0	1
Legumbres		0	1
Frutas y frutos secos		0	1
Cereales		0	1
Pescado		0	1
<b>Alimentos contrarios al patrón de dieta mediterránea (mayor consumo implica menor adherencia al patrón)</b>			
Carne/productos cárnicos		1	0
Lácteos		1	0
AGMI/AGS <sup>a</sup>		0	1
Alcohol	Hombres	10-50 g/d	1
	Mujeres	5-25 g/d	1

<sup>a</sup>AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados; AGS: Ácidos grasos saturados.

Cabe destacar también una escala desarrollada por un grupo español que sintetiza en tan sólo 9 ítems los elementos de la dieta mediterránea que mejor representan los factores cardioprotectores de este patrón dietético (Tabla 3) (155). La adherencia se determina mediante una puntuación establecida en un rango de 0 (mínima adherencia) a 9 puntos (máxima adherencia).

Tabla 3. Breve cuestionario de adherencia a un patrón de dieta mediterránea cardioprotector (adaptado de Martínez-González *et al.* (155) ).

	Sí
1. Aceite de oliva ( $\geq 1$ cucharada/día)	+1
2. Fruta ( $\geq 1$ ración/día)	+1
3. Verduras o ensalada ( $\geq 1$ ración/día)	+1
4. Fruta ( $\geq 1$ ración/día) y verduras ( $\geq 1$ ración/día) <sup>a</sup>	+1
5. Legumbres ( $\geq 2$ raciones/semana)	+1
6. Pescado ( $\geq 3$ raciones/semana)	+1
7. Vino ( $\geq 1$ vaso/día)	+1
8. Carne ( $< 1$ ración/día)	+1
9. Pan blanco ( $< 1$ /día) y arroz ( $< 1$ /semana) o pan integral ( $> 5$ /semana) <sup>b</sup>	+1

<sup>a</sup>Se añade un punto cuando se consume  $\geq 1$  ración/día frutas y verduras en conjunción.

<sup>b</sup>Se añade un punto cuando el consumo de pan blanco y arroz es bajo o cuando el consumo de pan integral es alto.

Esta breve escala, que ya ha demostrado su capacidad para predecir el riesgo de infarto de miocardio, presenta además la ventaja de su utilidad para evaluar de un modo sencillo y breve la adherencia a un patrón mediterráneo cardioprotector de una población determinada, con la consiguiente reducción de costes y tiempo empleado en la recogida de datos. Asimismo, esta escala puede constituir una interesante herramienta en el campo de la educación nutricional, teniendo siempre presente el principio de precaución que advierte de que el consejo dietético puede malograrse si sólo se centra en unos pocos alimentos y descuida la dieta en su conjunto (155).

### 2.3.3 DIETA MEDITERRÁNEA Y MORTALIDAD

El estudio sobre la dieta mediterránea y su relación con la salud se ha extendido indagándose no sólo sobre sus efectos en la enfermedad coronaria, sino también sobre sus efectos en el cáncer y la mortalidad total.

El estudio *Lyon Diet Heart* fue el primer ensayo aleatorizado que observó una relación entre los patrones dietéticos inspirados en la dieta mediterránea con la mejora del pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria (157,158). En este estudio, 605 pacientes que habían padecido un infarto de miocardio fueron aleatorizados y asignados a un grupo que siguió un patrón de dieta mediterránea o a un grupo con dieta control. El grupo de intervención fue alentado a consumir más frutas, verduras y

hortalizas, y pescado; a comer menos carne roja; y a reemplazar la mantequilla y la nata con margarina rica en ácido alfa-linoleico (para emular el n-3 contenido en la dieta tradicional de Creta). Después de una media de 27 meses de seguimiento, las tasas de eventos coronarios en el grupo de intervención se redujeron relativamente en un 73%, y la mortalidad total en un 70%. Sin embargo, este estudio ha sido criticado porque la dieta basal sólo fue evaluada en el grupo experimental mientras que la ingesta de nutrientes en el grupo control sólo se evaluó al concluir el estudio (159). Además, los datos dietéticos sólo fueron recogidos de una minoría de los sujetos aleatorizados. Tampoco se usó el aceite de oliva en la intervención (160).

Posteriormente, varios estudios de cohortes han examinado la asociación entre la dieta mediterránea y la mortalidad total (161-164). Trichopoulou *et al.* se propusieron valorar la relación entre la adherencia a un patrón de dieta mediterránea y la supervivencia mediante un estudio prospectivo de base poblacional, en el que intervinieron 22.043 participantes, con edades comprendidas entre los 20 y los 86 años, que fueron reclutados de todas las regiones de Grecia entre los años 1994 y 1999. En este estudio se demostró que una mayor adherencia a la dieta mediterránea tradicional se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad total. Concretamente, un incremento de dos puntos en la escala de adherencia diseñada por Trichopoulou se asoció con un 25% de reducción de la mortalidad total (151). La reducción en la mortalidad relacionada con la adherencia a la dieta mediterránea ha sido también observada en pacientes que presentaron un diagnóstico previo de enfermedad coronaria (165) así como en sujetos > 60 años que habían sobrevivido a un infarto de miocardio (166). Además, los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre la mortalidad se han observado en poblaciones de origen cultural distinto (167-169).

### **2.3.4 DIETA MEDITERRÁNEA, ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR E HIPERTENSIÓN**

La dieta mediterránea ha mostrado también un efecto preventivo de la enfermedad cardiovascular disminuyendo el riesgo de infarto de miocardio (152), así como reduciendo algunos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis: mejoramiento del perfil lipídico, disminución de la resistencia a la insulina, reducción de las concentraciones de moléculas de la inflamación (138), así como reducción del riesgo de diabetes (153) y del síndrome metabólico (154).

Un posible mecanismo a través del cual la dieta mediterránea podría ejercer su efecto protector de enfermedad cardiovascular es la reducción de la presión arterial (124,138,170). Como ya se ha comentado, algunos de los componentes de este patrón dietético se han asociado a un menor riesgo de hipertensión (79,91,127,132,139,171) y la adherencia a un patrón de dieta mediterránea parece tener cierta influencia sobre la prevalencia de hipertensión (172). Sin embargo, no existen estudios prospectivos realizados en población sana que hayan evaluado la relación entre un patrón de dieta mediterránea en su conjunto con el riesgo de hipertensión arterial.

De acuerdo con lo expuesto en esta introducción, cabe plantearse la hipótesis de que la adherencia a un patrón de dieta mediterránea tenga un efecto protector sobre el riesgo de hipertensión arterial. Por otro lado, el efecto del consumo de frutas y verduras sobre la incidencia de hipertensión arterial podría estar condicionado por el consumo de aceite de oliva. Finalmente, es preciso distinguir si el factor más relevante en la asociación entre consumo de alcohol y riesgo de hipertensión es el patrón de consumo semanal de alcohol, entendido como frecuencia de ocasiones en que hay consumo de alcohol, o bien lo es la cantidad total de alcohol ingerida, sin importar las ocasiones o frecuencia en que se reparte tal consumo. Análogamente, también es necesario distinguir si cada tipo principal de bebida alcohólica (vino, cerveza, o licores) ejerce, a igualdad de ingesta total de alcohol, un efecto diferente sobre el riesgo de hipertensión. Esto último es especialmente interesante que se valore en una población mediterránea, ya que tales poblaciones tienen mayor ingesta media (y por tanto mayor variabilidad en el consumo) que las otras poblaciones (Norteamérica o el norte de Europa) en las que se han realizado la mayoría de los grandes estudios epidemiológicos de cohortes prospectivas que han valorado estas relaciones. Ante la falta de estudios prospectivos que hayan valorado estas hipótesis a largo plazo y en una cohorte de población mediterránea, se propuso realizar el presente trabajo de investigación.

# OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GENERAL

Valorar prospectivamente el efecto de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea y de algunos de sus componentes sobre la incidencia de hipertensión arterial en una población mediterránea.

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar el efecto del consumo de frutas y verduras, por separado y en conjunción, sobre la incidencia de hipertensión arterial.
2. Valorar la modificación del efecto del consumo de frutas y verduras por el consumo de aceite de oliva sobre el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.
3. Examinar el efecto de la frecuencia y de la cantidad consumida de alcohol sobre el riesgo de hipertensión arterial.
4. Evaluar el efecto del consumo de alcohol sobre la incidencia de hipertensión arterial de acuerdo con el tipo y preferencia de bebida alcohólica.
5. Analizar el efecto de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea en su conjunto sobre el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.



# MÉTODOS

### 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO: LA COHORTE SUN

El proyecto Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) consiste en una cohorte prospectiva y dinámica cuyo reclutamiento permanentemente abierto comenzó en diciembre de 1999 con el objetivo principal de estudiar el papel de la dieta en la prevención de la enfermedad cardiovascular, la obesidad, la diabetes y la hipertensión. La cohorte SUN se diseñó en colaboración con investigadores de la *Harvard School of Public Health*, usando una metodología similar a la empleada en las cohortes NHS y HPFS (173). Puede consultarse una descripción detallada de la cohorte SUN en un trabajo publicado por Seguí-Gómez *et al.* en *International Journal of Epidemiology* (174).

### 2. RECLUTAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Se envió una carta de invitación explicando los objetivos del estudio SUN a todos los antiguos alumnos de la Universidad de Navarra, así como a otros graduados universitarios españoles, pertenecientes a diversos grupos y asociaciones (Agrupación de graduados de la Universidad de Navarra, *Alumni Navarrensens*; Colegio de Enfermería de Navarra; miembros con título universitario de la aseguradora sanitaria de la Clínica Universitaria de Navarra, Asistencia Clínica Universitaria, ACUNSA; padres de alumnos de la Universidad de Navarra con título universitario; miembros de otros colegios profesionales de diversas provincias españolas). Junto con la carta de invitación, se proporcionó el cuestionario basal de la cohorte (véase Anexo 1) y un sobre de respuesta a franquear en destino. La respuesta al cuestionario inicial se consideró el consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo del estudio se aprobó por el Comité Ético de Investigación de la Clínica de la Universidad de Navarra.

Los participantes recibieron cuestionarios de seguimiento cada dos años (véanse Anexos 2, 3 y 4) recogiendo una gran variedad de información acerca de su dieta, sus estilos de vida, sus factores de riesgo y sus enfermedades. Con el objetivo de aumentar la tasa de retención, a los participantes que no respondieron se les envió hasta un total de 5 cuestionarios.

En febrero de 2008, la cohorte SUN contaba con 19.057 participantes.

### **3. EVALUACIÓN DIETÉTICA BASAL**

Los hábitos dietéticos basales se evaluaron empleando un cuestionario de frecuencia alimentaria semicuantitativo con 136 ítems (véase Anexo 1), previamente validado en España por el profesor Martín-Moreno (175). Este cuestionario cuenta con 9 opciones para la frecuencia de consumo de cada ítem de alimento (desde nunca o casi nunca a = 6 veces por día) durante el año anterior. Para determinar el total de raciones por día de frutas y de verduras de cada participante, se empleó un tamaño de ración específica para cada ítem del cuestionario. Estos tamaños de ración se especificaron en el cuestionario de frecuencia alimentaria teniendo en cuenta los patrones típicos de consumo en España.

El cuestionario incluyó 13 y 11 ítems para el consumo de frutas y verduras, respectivamente. El consumo de bebidas alcohólicas se evaluó en 5 de estos ítems y hubo 6 cuestiones adicionales referentes al patrón de consumo de alcohol. En uno de ellos, se preguntaba lo siguiente: “Por término medio en una semana típica, ¿cuántos días/semana bebes alcohol (vino, cerveza o licores destilados), incluyendo el que tomas en las comidas?”. Varias dietistas cualificadas actualizaron la base de datos de nutrientes de acuerdo con la última información disponible en las tablas de composición de alimentos en España (176,177). Las personas que no consumían alcohol se definieron como *no bebedores actualmente*. La preferencia de bebida (vino o cerveza y licores) se estableció atendiendo al tipo de bebida del que procediera el 50% o más del consumo total de alcohol del participante.

### **4. ESCALA DE DIETA MEDITERRÁNEA**

El grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea tradicional se estimó empleando la escala propuesta por la profesora Trichopoulou (151). Como se ha explicado en el apartado de Introducción, en la construcción de esta escala intervienen 9 componentes: verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carne y productos cárnicos, productos lácteos, alcohol, y la razón AGMI dividido por los AGS. A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 ó 1, empleando como punto de corte las medianas específicas según el sexo de los participantes para todos los componentes excepto para el alcohol. Así, para los 5 componentes considerados integrantes del patrón de dieta mediterránea (verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado), a los sujetos cuyo consumo fue igual o mayor a la mediana específica de consumo según el sexo se les asignó el valor 1, mientras que a aquellos cuyo valor estuvo por debajo de la mediana

se les asignó el valor 0. Para los componentes considerados contrarios al patrón de dieta mediterránea (carnes y productos cárnicos, y productos lácteos), los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica según sexo recibieron 1 punto, y a aquellos cuyo consumo fue igual o por encima de la mediana se les asignó el valor 0. Para el consumo de alcohol, se asignó el valor 1 a los hombres cuyo consumo estuvo entre 10 y 50 g/d y a las mujeres cuyo consumo estuvo entre 5 y 25 g/d. Finalmente, la razón AGMI dividido por AGS se empleó para evaluar la calidad de la ingesta de grasas, asignándose un valor de 0 a los participantes cuya razón AGMI/AGS fue menor que la mediana específica según el sexo, y un valor de 1 a los participantes en los que esta razón fue igual o mayor que la mediana. Si los participantes reunían todas las características de la dieta mediterránea, se les otorgaba la puntuación más alta (9 puntos), reflejando el máximo de adherencia. Si no reunían ninguna característica, la puntuación obtenida fue la mínima (0 puntos), reflejando una adherencia nula. La adherencia a la dieta mediterránea se categorizó como baja (puntuación de 0 a 2), moderada (puntuación de 3 a 6) y alta (puntuación de 7 a 9) (153).

### 5. EVALUACIÓN DE OTRAS COVARIABLES

El cuestionario basal recogió información de una serie de factores sociodemográficos (sexo, edad, grado universitario, estado civil, situación laboral), medidas antropométricas (peso, talla), hábitos relacionados con la salud (consumo de tabaco, actividad física), y variables clínicas (medicación actual, historia familiar y personal de hipertensión, enfermedad coronaria, cáncer y otras enfermedades). El IMC se definió como el peso (en kilogramos) dividido entre la altura al cuadrado (en metros). El cuestionario también evaluó la participación y el tiempo empleado en 17 actividades físicas diferentes. Se asignó un múltiplo de la puntuación MET para cada una de estas actividades, usando las guías publicadas previamente con el objetivo de cuantificar la intensidad media de la actividad física (178). La validez de la actividad física en el tiempo libre y del peso autodeclarados en la cohorte SUN ha sido demostrada previamente en estudios elaborados por el grupo de investigación del Proyecto SUN (179-181). El coeficiente de correlación entre la actividad física en el tiempo libre (MET-hora/semana) medida a partir del cuestionario y el gasto energético medido de modo objetivo con un acelerómetro triaxial fue de 0,507 (IC 95%: 0,232; 0,707) (179). El coeficiente de correlación entre el peso medido y declarado fue de 0,991 (IC 95%: 0,986-0,994) (180).

## **6. EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN**

El diagnóstico médico de hipertensión y la fecha del mismo fue autodeclarado por los participantes en el estudio. El diagnóstico de hipertensión autoinformado en esta cohorte fue validado en un trabajo previo (182), en el que se observó que entre los participantes que habían comunicado un diagnóstico de hipertensión, se confirmaron el 82,3 % (IC 95%: 72,8; 92,8) en una visita domiciliaria donde un médico que desconocía la información comunicada en el cuestionario, midió su presión arterial dos veces siguiendo un protocolo estandarizado. Entre aquellos participantes que no comunicaron un diagnóstico de hipertensión arterial, el 85,4% (IC 95%: 72,4; 89,1) fueron confirmados como normotensos en esta visita domiciliaria.

El cuestionario basal también recogió información sobre los valores más recientes de PAS y PAD. A los participantes que habían completado 6 años de seguimiento, se les requirió información sobre sus niveles de presión arterial mediante una pregunta abierta en el cuestionario correspondiente a los 6 años de seguimiento. Las variables PAS y PAD se introdujeron como variables continuas en los análisis donde intervinieron.

Se consideró hipertensos a aquellos individuos que referían haber recibido un diagnóstico médico de hipertensión, o bien, presentaron unos niveles de PAS = 140 mmHg o de PAD = 90 mmHg, o bien, tomaban medicación antihipertensiva (7). Los casos incidentes de hipertensión se definieron como aquellos participantes que no tenían hipertensión basal e informaron de haber recibido un diagnóstico médico de hipertensión en el cuestionario de seguimiento.

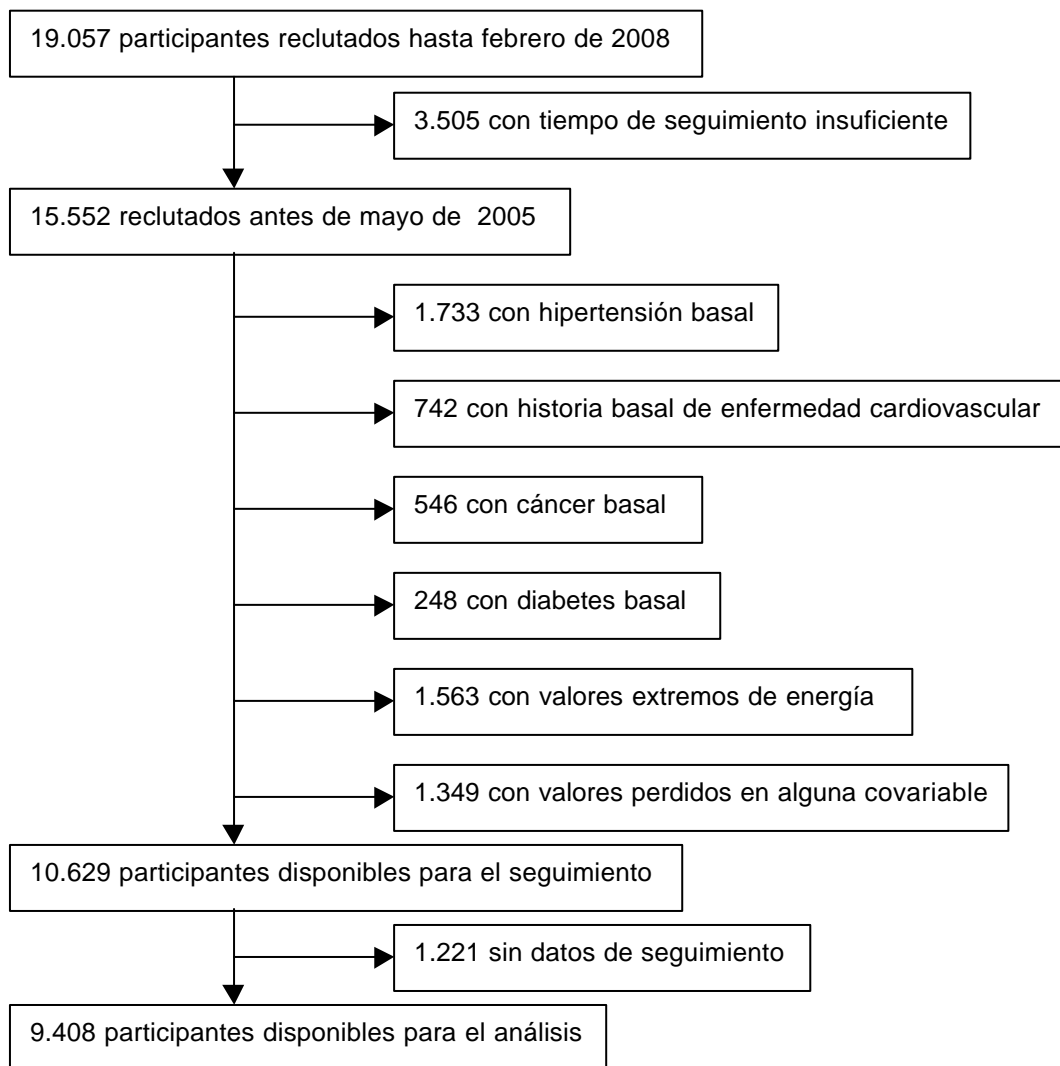
## **7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

En febrero de 2008, el estudio SUN contaba con 19.057 participantes reclutados, entre los cuales, 15.552 individuos se reclutaron antes de mayo de 2005 y fueron incluidos en los análisis que se presentan a continuación (Figura 1).

Se excluyeron del seguimiento a aquellos individuos que en el cuestionario basal presentaron alguna enfermedad cardiovascular o tenían niveles de presión arterial alta ( $\geq 140$  mmHg de la PAS y/o  $\geq 90$  mmHg de PAD), un diagnóstico médico de hipertensión previo a su inclusión en la cohorte o se encontraban bajo tratamiento antihipertensivo en el momento de su incorporación al estudio. Además, se excluyeron

a aquellos participantes con diabetes o cáncer basal, y a los que mostraron ingestas calóricas extremas (ingesta energética total mayor que 4000 kcal al día o menor que 800 kcal al día para hombres, o mayor que 3500 kcal al día o menor que 500 kcal al día para mujeres) (183), así como a aquellos que tuvieron valores perdidos en algunas de las variables de interés para el estudio (Figura 1).

Figura 1. Criterios de inclusión y de exclusión.



## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la suma de los tiempos en riesgo de cada participante transcurridos desde la fecha de cumplimentación del cuestionario basal hasta la fecha del diagnóstico de hipertensión o, en su defecto, hasta la fecha de cumplimentación del último cuestionario, cualquiera que ocurriera primero.

Se realizaron análisis multivariantes empleando la regresión de Cox (modelos de riesgos proporcionales) para evaluar la asociación entre el consumo de raciones de verduras y frutas y la incidencia de hipertensión. Las *hazard ratios* (HR) de hipertensión y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se estimaron comparando cada categoría de consumo con respecto a la categoría menor de consumo o de adhesión. Se examinaron separadamente la asociación entre la incidencia de hipertensión y las raciones al día de verduras, las raciones al día de frutas y las raciones al día de la conjunción de frutas y verduras, controlando por las diferentes variables tanto dietéticas como no dietéticas. Se repitieron todos los análisis después de estratificar por sexo, edad (<50, ≥50 años), índice de masa corporal (IMC) (<25, ≥25 kg/m<sup>2</sup>) y consumo de aceite de oliva (<15 g al día, ≥15 g al día) (punto de corte, mediana ajustada por energía) con el objetivo de evaluar los efectos en los diferentes subgrupos. Se introdujeron términos multiplicativos para evaluar la potencial modificación del efecto (interacción) por consumo de aceite de oliva, IMC, sexo y edad. Además, se repitieron todos los análisis empleando el consumo de frutas y verduras medido en gramos al día, después de ajustar por el consumo energético total mediante el método de los residuales (183).

Se estimaron también las HR de hipertensión y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a través de las categorías de consumo de alcohol, controlando por las siguientes variables: edad (variable continua), sexo (variable categórica dicotómica), consumo energético total (quintiles), IMC (variable continua), actividad física (quintiles), historia familiar de hipertensión (variable dicotómica), hipercolesterolemia (variable dicotómica), ingesta de sodio (quintiles), ingesta de potasio (quintiles), consumo de lácteos bajos en grasa (quintiles), consumo de frutas (quintiles), consumo de verduras (quintiles), consumo de aceite de oliva (quintiles), consumo de fibra cereal (quintiles), consumo de proteínas de origen vegetal (quintiles), consumo de cafeína (quintiles), consumo de pescado (quintiles) y consumo de tabaco (nunca fumador, exfumador, fumador actual). La ingesta de alimentos y nutrientes se ajustó por la ingesta energética total mediante el método de los residuales, obteniéndose modelos

de regresión separados para obtener los residuales en hombres y en mujeres (183). Un vaso estándar se definió como 13,7 gramos de alcohol puro, de acuerdo con el estándar empleado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que puede consultarse en la siguiente dirección: [http://www.cdc.gov/alcohol/quickstats/general\\_info.htm](http://www.cdc.gov/alcohol/quickstats/general_info.htm). Salvo en los casos indicados, se consideró al grupo de los no bebedores como la categoría de referencia.

Por otro lado, se estimaron las HR de hipertensión y sus respectivos intervalos de confianza al 95% correspondientes a las categorías progresivamente crecientes de adherencia a la dieta mediterránea, controlando por las variables expuestas a continuación: edad, sexo, IMC basal, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de cafeína, ingesta de sodio, ingesta energética total, actividad física y consumo de tabaco. La categoría de adherencia a la dieta mediterránea más baja (puntuación de adherencia entre 0 y 2) fue considerada la categoría de referencia en todos los análisis.

La interacción estadística se evaluó mediante test de razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*), comparando los modelos completos, incluyendo términos de interacción, con los modelos reducidos sin términos de interacción.

Se evaluó también la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el cambio medio relativo en la presión arterial entre los participantes sin hipertensión que habían completado el cuestionario correspondiente a los 6 años de seguimiento, mediante el empleo de modelos de regresión lineal múltiple, ajustando por edad, sexo, IMC, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, presión arterial basal, consumo de cafeína, ingesta energética total, actividad física y consumo de tabaco. La categoría más baja de adherencia a la dieta mediterránea se utilizó como categoría de referencia y las diferencias en los cambios de presión arterial se estimaron con respecto a la categoría más baja de adherencia a la dieta mediterránea.

En los test de tendencia lineal realizados, se asignó la mediana de consumo de frutas y verduras en cada categoría a todos los sujetos pertenecientes a esa categoría, y se trató la nueva variable creada como continua en los análisis de regresión de Cox. Igualmente, se realizaron test de tendencia lineal a través de las categorías crecientes de consumo de alcohol, asignando el valor mediano de cada categoría y tratando la variable resultante como una variable continua. En los test de tendencia lineal a través



de las categorías de adherencia creciente a la dieta mediterránea, la puntuación de adherencia (de 0 a 9) fue considerada como una variable continua.

Todos los valores  $p$  se derivaron de hipótesis a dos colas. La significación estadística se estableció a priori en  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron empleando las versiones 14 y 15 del programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

# RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE

En la tabla 1 se muestra un resumen de las características basales de la cohorte estudiada.

Tabla 1. Características basales de los 9.408 participantes estudiados en la cohorte SUN<sup>a</sup>.

Edad, años	36,0 (10,5)
Sexo, % mujeres	61,9
IMC, kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	23,1 (3,2)
Actividad física, MET-hora/semana	24,5 (21,7)
Hipercolesterolemia, %	13,7
Consumo de tabaco, %	
Fumadores actuales	23,8
Ingesta energética total, kcal/día	2.384 (606)
Hidratos de carbono, % energía	43,3 (7,2)
Proteína, % energía	17,9 (3,1)
Grasa total, % energía	37,0 (6,4)
AGS, % energía <sup>b</sup>	12,7 (3,1)
AGMI, % energía <sup>b</sup>	15,8 (3,7)
Ingesta de	
Alcohol, g/d	6,3 (9,3)
Sodio, g/d	3,4 (2,2)
Potasio, g/d	4,7 (1,5)
Calcio, mg/d	1.232 (466)
Magnesio, mg/d	410,7 (118)
Fibra, g/d	26,7 (11,6)
Cafeína, mg/d	45,4 (39,6)
Frutas y frutos secos, raciones/d	2,5 (2,0)
Verduras, raciones /d	2,2 (1,4)
Legumbres, raciones /d	0,4 (0,3)
Cereales, raciones /d	1,9 (1,3)
Pescado, raciones /d	0,7 (0,4)
Carne y productos cárnicos, raciones /d	1,9 (0,9)
Productos lácteos, raciones /d	3 (1,7)

<sup>a</sup>Los valores se corresponden con la media (desviación estándar (DE)), salvo otra indicación.

<sup>b</sup>AGMI: ácidos grasos monoinsaturados, AGS: ácidos grasos saturados, IMC: índice de masa corporal.

Como puede apreciarse, se trata de una cohorte joven (mediana de la edad = 34 años; percentil 95 = 55 años), con mayoría de mujeres, con un nivel de actividad física moderado, y con una ingesta de grasa por encima de las recomendaciones dietéticas, aunque principalmente a expensas del consumo de AGMI.

## 2. CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se evaluó la asociación del consumo de verduras, categorizado en cinco niveles de raciones al día, con el riesgo de hipertensión (Tabla 2). Como puede comprobarse en la tabla 2, aunque la estimación puntual de la HR fue menor en la categoría de mayor consumo, la asociación no fue estadísticamente significativa. Los test de tendencia lineal tampoco resultaron estadísticamente significativos.

Tabla 2. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el consumo de raciones/día de verduras en la cohorte SUN.

Raciones /día de verduras	≤1	1,1 –2	2,1-3	3,1-4	>4	P de tendencia
N	1.258	3.208	2.350	1.067	711	
Casos incidentes	64	169	114	52	31	
Personas-año	4.906	12.511	9.165	4.161	2.773	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1 (ref.)	1,01 (0,75; 1,34)	0,93 (0,69; 1,27)	0,96 (0,67; 1,39)	0,85 (0,56; 1,31)	0,36
HR 1 (IC 95%) <sup>b</sup>	1 (ref.)	1,04 (0,78; 1,38)	0,98 (0,72; 1,33)	1,05 (0,72; 1,51)	0,92 (0,60; 1,43)	0,74
HR 2 (IC 95%) <sup>c</sup>	1 (ref.)	1,00 (0,74; 1,34)	0,92 (0,66; 1,27)	1,03 (0,70; 1,52)	0,87 (0,55; 1,39)	0,61

<sup>a</sup>Modelo sin ajustar.

<sup>b</sup>Modelo ajustado por edad y sexo.

<sup>c</sup>Modelo ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, alcohol, historia familiar de hipertensión, ingesta de sodio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de pan integral, consumo de pescado y consumo de tabaco.

En la evaluación entre el consumo de raciones de fruta y el riesgo de hipertensión no se encontró ninguna asociación significativa (Tabla 3), aunque, como ocurría con el consumo de verduras, la estimación puntual menor se correspondió con la de la categoría de mayor consumo.

Tabla 3. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el consumo de raciones/día de frutas en la cohorte SUN.

Raciones /día de frutas	≤1	1,1 –2	2,1-3	3,1-4	>4	P de tendencia
N	2.033	2.701	1.754	932	1.174	
Casos incidentes	103	127	92	54	54	
Personas-año	7.929	10.534	6.841	3.635	4.579	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1 (ref.)	0,92 (0,71; 1,19)	1,05 (0,79; 1,39)	1,13 (0,81; 1,57)	0,93 (0,67; 1,29)	0,96
HR 1 (95% IC) <sup>b</sup>	1 (ref.)	0,89 (0,68; 1,15)	0,96 (0,72; 1,28)	1,06 (0,76; 1,49)	0,87 (0,62; 1,21)	0,66
HR 2 (95% IC) <sup>c</sup>	1 (ref.)	0,86 (0,66; 1,13)	0,94 (0,70; 1,27)	1,02 (0,72; 1,45)	0,85 (0,59; 1,22)	0,70

<sup>a</sup>Modelo sin ajustar.

<sup>b</sup>Modelo ajustado por edad y sexo.

<sup>c</sup>Modelo ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, alcohol, historia familiar de hipertensión, ingesta de sodio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de pan integral, consumo de pescado y consumo de tabaco.

Se investigó también la asociación entre el consumo de frutas y verduras con el riesgo de hipertensión mediante la combinación de ambos consumos y construyendo cuatro categorías de raciones al día de frutas y verduras (Tabla 4). La HR de hipertensión para la categoría de mayor consumo de frutas y verduras en comparación con la de menor consumo fue menor que 1, pero el intervalo de confianza incluyó el valor nulo. Los resultados no cambiaron sustancialmente cuando se controló por diabetes basal e hiperlipidemia, ni cuando se excluyeron los pacientes con diabetes y cáncer basal. Se observaron resultados similares cuando se usaron quintiles del consumo de frutas y verduras ajustado por energía (gramos por día, usando el método de los residuales) en lugar de usar unidades de raciones por día (datos no mostrados).

Tabla 4. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el consumo conjunto de raciones/día de frutas y verduras en la cohorte SUN.

Raciones/día de frutas y verduras	=2	2,1-4	4,1-4,9	=5	P de tendencia
N	1.080	3.169	1.443	2.902	
Casos incidentes	61	161	76	132	
Personas-año	4.212	12.359	5.628	11.318	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1 (ref.)	0,90 (0,67; 1,21)	0,94 (0,67; 1,32)	0,82 (0,61; 1,12)	0,19
HR 1 (IC 95%) <sup>b</sup>	1 (ref.)	0,90 (0,67; 1,20)	0,93 (0,66; 1,31)	0,83 (0,61; 1,13)	0,24
HR 2 (IC 95%) <sup>c</sup>	1 (ref.)	0,86 (0,63; 1,16)	0,86 (0,60; 1,24)	0,78 (0,55; 1,10)	0,22

<sup>a</sup>Modelo sin ajustar.

<sup>b</sup>Modelo ajustado por edad y sexo.

<sup>c</sup>Modelo ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, alcohol, historia familiar de hipertensión, ingesta de sodio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de pan integral, consumo de pescado y consumo de tabaco.

### 3. CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS, ACEITE DE OLIVA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se examinó la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de hipertensión de acuerdo con el consumo de aceite de oliva ajustado por energía (Tabla 5).

## RESULTADOS

Tabla 5. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el consumo conjunto de raciones/día de frutas y verduras en la cohorte SUN según el consumo de aceite de oliva ajustado por energía (punto de corte = mediana de consumo) en la cohorte SUN<sup>a</sup>.

Raciones/día de frutas y verduras		=2	2,1-4,0	4,1-4,9	=5	P de tendencia
	N	629	1.623	737	1.295	
Consumo de aceite de oliva bajo (<15 g/d)	Casos incidentes	40	89	46	50	
	Personas-año	2.453	6.330	2.874	5.051	
	HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1 (ref.)	0,88 (0,60; 1,30)	0,90 (0,57; 1,41)	0,56 (0,35; 0,89)	0,008
	N	451	1.546	706	1.607	
Consumo de aceite de oliva alto (≥15 g/d)	Casos incidentes	20	70	29	82	
	Personas-año	1.759	6.029	2.753	6.267	
	HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1 (ref.)	0,88 (0,52; 1,49)	0,84 (0,46; 1,55)	1,12 (0,64; 1,96)	0,249

<sup>a</sup>P de interacción (término de producto: aceite de oliva\*frutas y verduras)= 0,01.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, alcohol, historia familiar de hipertensión, ingesta de sodio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de pan integral, consumo de pescado y consumo de tabaco.

Se observó una asociación inversa significativa entre el consumo conjunto de frutas y verduras y el riesgo de hipertensión sólo entre los participantes con consumo de aceite bajo (<15 g al día). El test de tendencia lineal en este grupo fue estadísticamente significativo. La interacción (término de producto en el modelo multivariable) entre el aceite de oliva y el consumo de frutas y verduras resultó estadísticamente significativa (p de interacción= 0,01), sugiriendo un beneficio selectivo del consumo de frutas y verduras restringido a aquellos participantes con un menor consumo de aceite de oliva. Los análisis por subgrupos de IMC (<25, ≥25 kg/m<sup>2</sup>), edad (<50, ≥50 años) y sexo proporcionaron resultados similares a los análisis realizados con la muestra entera, es decir, estas otras variables no fueron modificadores del efecto.

#### 4. PATRÓN DE FRECUENCIA DE CONSUMO, CANTIDAD CONSUMIDA DE ALCOHOL E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se evaluó el riesgo de hipertensión de acuerdo con los días de consumo/semana a través de las diferentes categorías de consumo total de alcohol semanal (gramos por semana) (Tabla 6). Entre los que presentaron el consumo más

## RESULTADOS

alto de alcohol (>45 g/semana), presentar más de 2 días de consumo de alcohol/semana se asoció con un riesgo elevado de hipertensión, comparados con los que consumían alcohol entre 1 y 2 días/semana, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa (HR = 1,33. IC 95% = 0,96; 1,83). No se observó una asociación clara entre el número de días de consumo/semana y el riesgo de hipertensión entre los individuos con menor consumo de alcohol total semanal.

Tabla 6. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión entre bebedores de acuerdo con la frecuencia de consumo de alcohol y la cantidad total de alcohol consumida por semana. Estudio SUN, 1999-2008.

Ingesta total de alcohol semanal (g/semana)		Días de consumo / semana	
		=2 días <sup>d</sup>	>2 días
>0-30 g	Casos incidentes	127	33
	Personas-año	14.641	1.651
	<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	1,16 (0,77; 1,74)
	HR Multivariable 1 (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	1,19 (0,78; 1,81)
	HR Multivariable 2 (IC 95%) <sup>c</sup>	1,00	1,22 (0,80; 1,87)
>30-45 g	Casos incidentes	37	18
	Personas-año	3.016	1.036
	<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	0,85 (0,47; 1,54)
	HR Multivariable 1 (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	0,81 (0,41; 1,63)
	HR Multivariable 2 (IC 95%) <sup>c</sup>	1,00	0,76 (0,38; 1,53)
>45 g	Casos incidentes	58	187
	Personas-año	5.641	8.008
	<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	1,40 (1,03; 1,90)
	HR Multivariable 1 (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	1,40 (1,03; 1,91)
	HR Multivariable 2 (IC 95%) <sup>c</sup>	1,00	1,33 (0,96; 1,83)

<sup>a</sup>Ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, ingesta de sodio, ingesta de potasio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de frutas, consumo de verduras, consumo de aceite de oliva, consumo de fibra cereal, consumo de proteína de origen vegetal, consumo de cafeína, consumo de pescado y consumo de tabaco.

<sup>c</sup>Ajustado por las variables mencionadas arriba más el consumo de alcohol.

<sup>d</sup>Categoría de referencia.



Se estudió también la asociación de la frecuencia de consumo de alcohol y la cantidad de alcohol consumida por día de consumo con el riesgo de hipertensión arterial incidente (Tabla 7).

En el análisis multivariable, un incremento del número de días de consumo se asoció débilmente con el riesgo aumentado de hipertensión. La HR de hipertensión entre aquellos que consumieron alcohol = 5 días por semana fue 1,28 (IC 95% = 0,97; 1,70) comparados con los no bebedores. Los participantes que consumían alcohol al menos 5 días por semana pero bebían menos de 1 vaso al día presentaron una HR ajustada de 1,13 (IC 95% = 0,82; 1,57) comparados con los abstemios, mientras que este HR fue de 1,45 (IC 95% = 1,06; 2,00) para aquellos que consumieron al menos 1 vaso al día y bebieron 5 días/semana como mínimo.

Tabla 7. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con la frecuencia de consumo de alcohol y cantidad basal de alcohol consumido entre los participantes del estudio SUN, 1999-2008.

	Días de consumo por semana				P de tendencia
	0 <sup>c</sup>	1-2 días	3-4 días	=5 días	
Casos incidentes	94	222	69	169	
Personas-año	9.569	23.298	4.031	6.664	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	0,94 (0,74; 1,20)	1,22 (0,88; 1,68)	1,23 (0,94; 1,61)	0,02
HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	0,97 (0,76; 1,25)	1,18 (0,85; 1,63)	1,28 (0,97; 1,70)	0,01

	Días de consumo por semana							
	0 <sup>c</sup>	1-2 días		3-4 días		=5 días		
		0 g/d	Vasos/día		Vasos / día		vasos / día	
		<1 vaso/ día	=1 vaso / día	<1 vaso / día	=1 vaso / día	<1 vaso / día	=1 vaso / día	
Casos incidentes	94	210	12	51	18	74	95	
Personas-año	9.569	22.188	1.110	3.019	1.012	3.345	3.319	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	0,95 (0,74; 1,21)	0,89 (0,49; 1,64)	1,21 (0,85; 1,71)	1,26 (0,75; 2,11)	1,06 (0,77; 1,46)	1,40 (1,03; 1,89)	
HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	0,98 (0,76; 1,26)	0,95 (0,51; 1,76)	1,22 (0,86; 1,74)	1,10 (0,65; 1,86)	1,13 (0,82; 1,57)	1,45 (1,06; 2,00)	

<sup>a</sup>Ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Ajustado por edad y sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, ingesta de sodio, ingesta de potasio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de frutas, consumo de verduras, consumo de aceite de oliva, consumo de fibra cereal, consumo de proteína de origen vegetal, consumo de cafeína, consumo de pescado y consumo de tabaco.

<sup>c</sup>Categoría de referencia

**5. PREFERENCIA DE BEBIDA ALCOHÓLICA, TIPO DE BEBIDA ALCOHÓLICA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Se examinó si la preferencia de bebida alcohólica, de acuerdo con el cuestionario basal, se asociaba con la incidencia de hipertensión, tomando como referencia a los participantes no bebedores (Tabla 8). Los individuos que mostraron preferencia por el consumo de cervezas y licores mostraron una HR de 1,13 (IC 95% = 0,97; 1,44), respecto de los no bebedores, mientras que los participantes con preferencia por el vino tuvieron una HR de 0,99 (IC 95% = 0,77; 1,29).

Tabla 8. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con la preferencia de bebida alcohólica tomando como referencia a los participantes no bebedores. Estudio SUN, 1999-2008.

	No bebedores <sup>c</sup> (n = 2.190)	Vino (n = 2.751)	Cerveza y licores (n = 5.022)
Casos incidentes	94	189	271
Personas-año	9.569	12.032	21.961
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	1,00 (0,78; 1,29)	1,00 (0,85; 1,38)
HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	0,99 (0,77; 1,29)	1,13 (0,88; 1,45)

<sup>a</sup>Ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, ingesta de sodio, ingesta de potasio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de frutas, consumo de verduras, consumo de aceite de oliva, consumo de fibra cereal, consumo de proteína de origen vegetal, consumo de cafeína, consumo de pescado y consumo de tabaco.

<sup>c</sup>Categoría de referencia.

Se evaluó también si la preferencia de bebida alcohólica entre los bebedores, de acuerdo con el cuestionario basal, se asociaba con el riesgo de hipertensión (Tabla 9). Los individuos que mostraron preferencia por el consumo de cervezas y licores tenían un riesgo ligeramente mayor de hipertensión, comparados con los que mostraban preferencia por el consumo de vino, aunque la asociación no fue estadísticamente significativa (HR = 1,18. IC 95% = 0,97; 1,44).

Tabla 9. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión entre los bebedores de acuerdo con la preferencia de bebida alcohólica. Estudio SUN, 1999-2008.

	Vino <sup>d</sup> (n = 2.751)	Cerveza y licores (n = 5.022)
Casos incidentes	189	271
Personas-año	12.032	21.961
<i>Hazard Ratio</i> (HR) (IC 95%) <sup>a</sup>	1,00	1,08 (0,89; 1,31)
HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	1,15 (0,95; 1,39)
HR Multivariable (IC 95%) <sup>c</sup>	1,00	1,18 (0,97; 1,44)

<sup>a</sup>Ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, ingesta de sodio, ingesta de potasio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de frutas, consumo de verduras, consumo de aceite de oliva, consumo de fibra cereal, consumo de proteína de origen vegetal, consumo de cafeína, consumo de pescado y consumo de tabaco.

<sup>c</sup>Ajustado por las variables mencionadas arriba y por el consumo de alcohol.

<sup>d</sup>Categoría de referencia.

Se analizó también la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de hipertensión arterial de acuerdo con el tipo de bebida alcohólica (Tabla 10).

El consumo de más de 0,5 vasos/día de cerveza y licores se asoció con un riesgo mayor de hipertensión (HR = 1,53. IC 95% = 1,18; 1,99) respecto a los que presentaron un consumo de cerveza y licores nulo. Esta asociación no se evidenció con los otros tipos de bebidas alcohólicas analizadas.

Atendiendo a la estimación puntual de la HR, se observó una relación inversa no significativa entre el consumo de vino tinto y el riesgo de hipertensión.

Tabla 10. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el tipo de bebida alcohólica. Estudio SUN, 1999-2008.

Vasos / día		Casos incidentes	<i>Hazard Ratio</i> (HR) ajustado por edad y sexo (IC 95%)	HR Multivariable 1 (IC 95%) <sup>a</sup>	HR Multivariable 2 (IC 95%) <sup>b</sup>
Vino tinto	0 <sup>c</sup>	216	1,00	1,00	1,00
	0,1-0,5	233	1,04 (0,86; 1,25)	1,01 (0,84; 1,23)	1,00 (0,82; 1,21)
	>0,5	105	0,98 (0,77; 1,25)	0,94 (0,73; 1,21)	0,89 (0,69; 1,15)
	<i>P</i> de tendencia		0,79	0,59	0,33
Otros tipos de vino	0 <sup>c</sup>	383	1,00	1,00	1,00
	0,1-0,5	152	1,03 (0,85; 1,25)	0,98 (0,81; 1,19)	0,96 (0,79; 1,17)
	>0,5	19	1,69 (1,06; 2,68)	1,36 (0,84; 2,21)	1,27 (0,78; 2,07)
	<i>P</i> de tendencia		0,03	0,22	0,35
Cervezas y licores	0 <sup>c</sup>	148	1,00	1,00	1,00
	0,1-0,5	259	1,01 (0,82; 1,24)	1,04 (0,84; 1,28)	1,04 (0,84; 1,28)
	>0,5	147	1,49 (1,17; 1,90)	1,54 (1,19; 1,99)	1,53 (1,18; 1,99)
	<i>P</i> de tendencia		< 0,001	< 0,001	< 0,001

<sup>a</sup>Ajustado por edad, sexo, ingesta energética total, IMC, actividad física, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, ingesta de sodio, ingesta de potasio, consumo de lácteos bajos en grasa, consumo de frutas, consumo de verduras, consumo de aceite de oliva, consumo de fibra cereal, consumo de proteína de origen vegetal, consumo de cafeína, consumo de pescado y consumo de tabaco.

<sup>b</sup>Ajustado por las variables mencionadas arriba y por el consumo de alcohol procedente del resto de fuentes.

<sup>c</sup>Categoría de referencia.

## 6. PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### 6.1 ADHERENCIA AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA Y RIESGO DE HIPERTENSIÓN

Se evaluó la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de hipertensión incidente (Tabla 11).

Tabla 11. *Hazard ratios* (IC 95%) de hipertensión de acuerdo con el grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea. Estudio SUN, 1999-2008.

Escala de adherencia a la dieta mediterránea	0-2 <sup>a</sup>	3-6	7-9	P de tendencia
N	1.535	6.730	1.143	
Casos incidentes	62	359	80	
Personas-años	7.041	29.436	4.649	
<i>Hazard Ratio</i> (HR) ajustado por edad y sexo	1,00	1,11 (0,85; 1,46)	1,17 (0,83; 1,64)	0,46
HR Multivariable (IC 95%) <sup>b</sup>	1,00	1,10 (0,81; 1,41)	1,12 (0,79; 1,60)	0,41

<sup>a</sup>Categoría de referencia.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, IMC, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de cafeína, ingesta de sodio, ingesta energética total, actividad física y tabaco.

Según los resultados obtenidos con el análisis multivariable, incrementar la adherencia a la dieta mediterránea tradicional no se asoció significativamente con el desarrollo de hipertensión. Comparado con aquellos con la menor adherencia al patrón de dieta mediterránea (puntuación entre 0 y 2), la HR (IC 95%) de hipertensión para aquellos con adherencia moderada al patrón de dieta mediterránea (puntuación entre 3 y 6) fue 1,10 (IC 95%: 0,81; 1,41), y para aquellos que presentaron la adherencia mayor (puntuación >6) fue 1,12 (IC 95%: 0,79; 1,60). Al repetir este análisis sin excluir a ningún participante por sus valores extremos de energía, sólo se observó una ligera atenuación de las estimaciones (los datos de este análisis de sensibilidad no se han incluido).

Cuando se analizó específicamente la asociación con el riesgo de hipertensión de cada uno de los componentes utilizados para la construcción de la escala del patrón de dieta mediterránea, se encontró una asociación directa con los niveles

intermedios de consumo de alcohol (HR=1,25. IC 95%: 1,03; 1,51), mientras que con el consumo de legumbres por encima de la mediana específica por sexo, se observó una asociación inversa (HR=0,84. IC 95%: 0,70; 1,00) después de ajustar por edad, sexo, IMC, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, consumo de cafeína, ingesta energética total, actividad física, consumo de tabaco y otros componentes utilizados para la construcción de la escala de adherencia a la dieta mediterránea. Ninguna asociación significativa se apreció para los siete componentes restantes.

No se observó ninguna interacción significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la edad, el IMC, o el sexo.

### **6.2 ADHERENCIA AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA Y CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL**

Se evaluó la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la diferencia media entre la presión arterial basal y la presión arterial a los seis años de seguimiento entre los participantes que habían completado el cuestionario de seguimiento a los seis años y que no habían comunicado un diagnóstico de hipertensión arterial. De los 2.990 participantes que habían respondido al cuestionario enviado a los 6 años y que no habían presentado hipertensión arterial incidente, 1.513 proporcionaron valores de presión arterial basales a los 6 años. Se evidenció una asociación inversa significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y los cambios en la presión arterial (Tabla 12). Todas las categorías de adherencia a la dieta mediterránea mostraron un cambio más favorable en los niveles medios de PAS y PAD, en comparación con la categoría de menor adherencia, tras seis años de seguimiento. Las diferencias relativas ajustadas para la PAS fueron  $-2,4$  mmHg (IC 95%:  $-4,0$ ;  $-0,8$ ) para aquellos con adherencia intermedia (puntuación entre 3 y 6) y  $-3,1$  mmHg (IC 95%:  $-5,4$ ;  $-0,8$ ) para aquellos con la más alta adherencia (entre 7 y 9) ( $p$  de tendencia lineal= 0,01). Las diferencias relativas para el cambio de presión arterial diastólica fueron  $-1,3$  mmHg (IC 95%:  $-2,5$ ;  $-0,1$ ) para una adherencia moderada y  $-1,9$  mmHg (IC 95%:  $-3,6$ ;  $0,1$ ) para el grupo de adherencia más alta ( $p$  de tendencia lineal = 0,05).

Tabla 12. Asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la diferencia media en el cambio<sup>a</sup> de presión arterial (mmHg) entre los participantes sin hipertensión que habían completado el cuestionario de evaluación a los 6 años (N = 1.513). Estudio SUN, 1999-2008.

	N	Escala de adherencia a la dieta mediterránea			P de tendencia
		0-2 <sup>b</sup>	3-6	7-9	
	229	1.109	175		
Presión arterial sistólica (mm Hg)					
Diferencia absoluta		1,3	0	-0,5	
Diferencia relativa					
Modelo ajustado por edad y sexo (IC 95%)	0 (ref.)	-1,9 (-3,7; -0,1)	-3,2 (-5,7; -0,7)	0,02	
Modelo multivariable <sup>c</sup> (IC 95%)	0 (ref.)	-2,4 (-4,0; -0,8)	-3,1 (-5,4; -0,8)	0,01	
Presión arterial diastólica (mm Hg)					
Diferencia absoluta		0	0,1	0,2	
Diferencia relativa					
Modelo ajustado por edad y sexo (IC 95%)	0 (ref.)	-0,5 (-1,9; 0,9)	-1,0 (-3,0; 1,0)	0,18	
Modelo multivariable <sup>c</sup> (IC 95%)	0 (ref.)	-1,3 (-2,5; -0,1)	-1,9 (-3,6; -0,1)	0,05	

<sup>a</sup>Diferencia entre la presión arterial a los 6 años de seguimiento y la presión arterial basal.

<sup>b</sup>Categoría de referencia.

<sup>c</sup>Ajustado por edad, sexo, IMC, historia familiar de hipertensión, hipercolesterolemia, presión arterial basal, consumo de cafeína, ingesta energética total, actividad física y consumo de tabaco.

Estos análisis se repitieron sin excluir a los participantes con seguimiento hasta 6 años y que habían desarrollado hipertensión arterial durante el periodo de seguimiento (n= 267), obteniéndose resultados similares, donde se podía observar también una tendencia inversa, monótonica y significativa de los cambios en la presión arterial a medida que se incrementaba la adherencia a la dieta mediterránea (test de tendencia lineal:  $p= 0,04$  y  $p= 0,02$  para la PAS y PAD, respectivamente) (datos no mostrados).



# DISCUSIÓN

Esta memoria presenta el primer estudio prospectivo que evalúa la asociación del consumo de frutas y verduras, del alcohol (tipos de bebida alcohólica y patrón de frecuencia de consumo), y de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea con la incidencia de hipertensión en una población de índole mediterránea.

En este contexto mediterráneo, mayores incrementos en el consumo de frutas y verduras podrían no estar asociados a la reducción del riesgo de hipertensión que podría esperarse en otros contextos donde el aceite de oliva no es la principal fuente de grasa para cocinar y aderezar ensaladas o donde los niveles absolutos de consumo de legumbres, frutos secos, y frutas y verduras son menores. Concretamente, en este trabajo se observó una relación inversa entre el consumo de raciones al día de frutas y verduras ( $\geq 5$  raciones al día) y la incidencia de hipertensión, pero sólo en aquellos participantes con menor consumo de aceite de oliva.

Este hallazgo podría parecer inconsistente con los resultados previos de otros estudios epidemiológicos prospectivos que se han llevado a cabo en otros contextos (68,115,116,129,134,184-188). Sin embargo, cabe destacar que la población que integra la cohorte SUN es relativamente joven comparada con la de otros estudios. Es posible que la protección ofrecida por el consumo de frutas y verduras sobre el riesgo de hipertensión arterial pueda ser menos evidente en una población más joven, en la que el consumo de aceite de oliva es mayor que en otros contextos, y que puede estar formada por individuos con riesgo de enfermedad menor debido a su exposición a factores protectores, como es el caso del consumo alto de aceite de oliva (139). Estos individuos que presentan un consumo alto de aceite de oliva podrían no experimentar mucho más beneficio adicional de la exposición a otros factores que aportan también protección frente a la hipertensión arterial a través de mecanismos similares. Previamente, en un estudio transversal realizado en la cohorte SUN, se observó una asociación inversa progresiva para las categorías crecientes de consumo de frutas y verduras en aquellos sujetos con un menor consumo de AGMI, de los que el aceite de oliva es la principal fuente en el área mediterránea (132).

En esta cohorte prospectiva mediterránea, el consumo total de alcohol -pero no el patrón de frecuencia de consumo (días de consumo/semana)- se asoció de manera significativa con el riesgo de hipertensión. Por otro lado, se observó que los individuos con preferencia por cerveza y licores tenían un riesgo ligeramente mayor de hipertensión, comparados con aquellos que mostraban preferencia por el vino.

Además, el consumo de alcohol procedente de cerveza y licores, pero no de vino, se asoció con un riesgo mayor de desarrollar hipertensión.

Como se esperaba, los resultados fueron consistentes con la hipótesis que establece que un consumo excesivo de alcohol incrementa el riesgo de hipertensión (25,189-191), y apoya las recomendaciones generales que sostienen la reducción del consumo de alcohol como medida preventiva del desarrollo de hipertensión (7,192).

Los resultados obtenidos en el presente estudio no concuerdan totalmente con la hipótesis que algunos estudios han mantenido acerca de que los efectos sobre la presión arterial del consumo de alcohol pueden depender del patrón de frecuencia de consumo (193). En un estudio de carácter transversal, se observó una mayor prevalencia de presión arterial elevada en aquellos individuos que presentaron un consumo de tres o más días por semana, de manera independiente del número de copas consumidas por día de consumo, en comparación con aquellos que consumían menos de un día por semana (194). Respecto a los hallazgos recogidos en el presente trabajo, éstos tienen mayor concordancia con las conclusiones de un estudio que investigó la asociación del consumo de alcohol y el patrón de bebida en una muestra de 2.609 hombres y mujeres, con edades comprendidas entre 35 y 80 años, y libres de otras enfermedades cardiovasculares, que concluyó que la media del alcohol total consumido podría tener un papel más importante en la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de hipertensión que la frecuencia de consumo (195).

Los resultados de nuestro estudio sugieren un ligero menor riesgo de hipertensión entre los bebedores de vino tinto en comparación con los no bebedores de este tipo de bebida alcohólica, aunque los intervalos de confianza incluyeron el valor nulo. Este hallazgo se relaciona con la conocida teoría a favor del efecto beneficioso del vino, la denominada *paradoja francesa* (196,197). Sin embargo, este beneficio potencial del vino tinto sobre el desarrollo de hipertensión es motivo de controversia. Por un lado, se postula que el efecto perjudicial del alcohol es independiente de la fuente de procedencia del mismo, como se demostró en un ensayo controlado y aleatorizado con 28 hombres no abstemios que mostraron un incremento de la presión arterial causado por un consumo moderado de alcohol independientemente de la fuente de procedencia del alcohol, aunque el efecto a corto plazo de este ensayo no es directamente comparable con un efecto a largo plazo evaluado mediante estudios de grandes cohortes. Por otro lado, hay pruebas de algunos de los mecanismos de los potenciales efectos beneficiosos del vino,

incluyendo los efectos de los polifenoles encontrados en el vino tinto, especialmente el resveratrol, que ha mostrado una inhibición de la angiotensina II y un incremento de la síntesis de óxido nítrico, explicando así, al menos parcialmente, la reducción de presión arterial observada en algunos modelos renales de hipertensión (198).

Nuestros resultados apoyan indirectamente la hipótesis que sugiere un efecto beneficioso específico del vino en la prevención de enfermedades cardiovasculares y mortalidad comparado con otras bebidas alcohólicas (199). También se ha publicado recientemente un estudio prospectivo, en el que participaron 28.848 mujeres del *Women's Health Study* (WHS) y 13.455 hombres del *Physicians' Health Study* (PHS), donde se observó una elevación significativa del riesgo de hipertensión, únicamente en cerveza, licores y vino blanco, mientras que el consumo de vino tinto no mostró un efecto significativo (149).

El posible efecto beneficioso del vino comparado con otras bebidas alcohólicas que se ha encontrado en este trabajo podría explicarse por factores de confusión relacionados con los hábitos dietéticos u otros estilos de vida (200). Sin embargo, la cohorte SUN presenta un patrón dietético similar entre los bebedores de vino tinto y los bebedores de otros tipos de bebida (201). Además, en los análisis realizados se controló por potenciales factores de confusión tanto dietéticos como de otros factores de estilos de vida.

Los resultados obtenidos no apoyan la hipótesis de una asociación entre el patrón clásico de dieta mediterránea y el riesgo de hipertensión. No obstante, la observación de un menor cambio relacionado con la edad en los niveles de PAS y PAD en los participantes que presentaron una mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea merecería más atención en futuros estudios.

Existen esmerados estudios prospectivos que han relacionado la adherencia a un patrón alimentario mediterráneo con un riesgo reducido de la mortalidad total y de la mortalidad ligada a las enfermedades cardiovasculares (151,165,166). Sin embargo, las pruebas aportadas por ensayos aleatorizados que han evaluado la influencia de un estilo de dieta mediterránea sobre la presión arterial es escasa. En el estudio PREDIMED se valoró el efecto de la dieta mediterránea sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en 772 hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 55 y los 80 años de edad y con alto riesgo cardiovascular, y se observó una disminución en la PAS y PAD después de 3 meses de seguimiento en los dos grupos con un patrón

de dieta mediterráneo, comparado con los participantes pertenecientes al grupo que siguió una dieta baja en grasa (138). Los resultados obtenidos del examen de la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la diferencia media en el cambio de presión arterial entre participantes sin hipertensión que habían completado el cuestionario de seguimiento a los 6 años, concuerdan con los obtenidos por el estudio PREDIMED. No obstante, la naturaleza a corto plazo (3 meses) del estudio PREDIMED es una limitación que debilita en parte las conclusiones que se puedan derivar del mismo a día de hoy. Cabe esperar que este ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, el primero en evaluar los efectos de un patrón de dieta mediterránea sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, ofrezca en un futuro nuevas pruebas sobre el efecto del patrón de la dieta mediterránea en los niveles de presión arterial y en el riesgo de desarrollo de hipertensión.

Uno de los aspectos que merecen consideración en la interpretación de los resultados del estudio presentado en esta memoria, es el hecho de que el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos utilizado en la cohorte SUN sólo se empleó basalmente y no se repitió a lo largo del estudio para evaluar posibles cambios dietéticos durante el periodo de seguimiento, de manera que se usaron solamente los hábitos dietéticos basales como exposición relevante. Por consiguiente, no se puede saber si los cambios dietéticos que pudieran haber sucedido a lo largo del estudio, fueron capaces de diluir el efecto protector potencial ofrecido por el patrón de dieta mediterránea. Además, algunas otras razones podrían explicar la falta de asociación entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y el desarrollo de hipertensión encontrada en la cohorte SUN. Por un lado, las diferencias absolutas observadas en los hábitos alimentarios de los grupos de mayor y menor grado de adherencia a la dieta mediterránea en la cohorte SUN no son grandes. Esta homogeneidad en la exposición entre sujetos podría contribuir a explicar la falta de efecto. Por otro lado, con el uso de la escala de adherencia a la dieta mediterránea propuesta por Trichopoulou (151), se asumió indirectamente un efecto protector de los niveles intermedios del consumo total de alcohol (5-25 g/día entre las mujeres o 10-50 g/día entre los hombres). Sin embargo, parece existir una asociación directa entre los niveles de consumo total de alcohol y el incremento de presión arterial, como han evidenciado intervenciones que, con el propósito de reducir el consumo total de alcohol, han conseguido reducciones de los niveles de presión arterial clínicamente relevantes (202). Algunas bebidas específicas (por ejemplo, el vino tinto) pueden comportarse de modo diferente (160), como también se ha puesto de manifiesto en este trabajo; sin embargo, en la construcción de la escala utilizada para valorar la

adherencia a la dieta mediterránea que se emplea en el presente estudio no se contempla el tipo de bebida alcohólica que se consume, sino únicamente los gramos/día de alcohol consumidos.

Otra explicación de esta falta de efecto podría encontrarse en el hecho de que la escala de adherencia asume indirectamente que el total de productos lácteos no es beneficioso respecto a la presión arterial. No obstante, el consumo de lácteos bajos en grasa fue parte de la exitosa dieta combinada del ensayo DASH (115); además, diversos estudios han informado de los efectos beneficiosos de los lácteos bajos en grasa (pero no del total de lácteos consumidos) (127,128,203,204). Quizás, se podría definir una nueva escala para prevenir la hipertensión similar a la propuesta por Trichopoulou (151), pero excluyendo los lácteos bajos en grasa del grupo de productos lácteos. En todo caso, el consumo de lácteos bajos en grasa en la cohorte SUN fue ligeramente superior entre los participantes del grupo de mayor adherencia a la dieta mediterránea. Otra modificación podría consistir en otorgar un peso positivo sólo al consumo de vino tinto, pero no a otras bebidas alcohólicas, ya que el vino tinto podría tener efectos cardiovasculares beneficiosos, ausentes en el vino blanco u otros tipos de bebida, como se ha comentado anteriormente. Se decidió no modificar la escala propuesta por Trichopoulou (151), con el objeto de mejorar la consistencia con evaluaciones previas. Además, esta escala preserva el concepto clásico de dieta mediterránea como fue originalmente definido por Keys (118,119), esto es, el patrón dietético tradicional encontrado en zonas productoras de aceite de oliva de Creta, Grecia y el sur de Italia a finales de la década de los 50 y principios de los 60 del siglo XX.

### 1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra la posibilidad de un error en la medición. Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos proporcionan información sobre hábitos dietéticos que ordinariamente muestran una buena correlación con la dieta habitual (183), además de ser una de las herramientas más utilizadas en epidemiología para estimar la ingesta de alimentos y nutrientes en los individuos, puesto que, a pesar del enorme esfuerzo preliminar que requiere su diseño, ofrecen una gran cantidad de ventajas prácticas, tales como las que se exponen a continuación (205):

- su rapidez y eficiencia para determinar el consumo habitual de alimentos durante un periodo de tiempo en un estudio epidemiológico poblacional;

- la constatación de su uso no altera el patrón de consumo habitual;
- su capacidad de clasificar individuos en categorías de consumo;
- su bajo coste económico;
- su relativa facilidad de uso;
- no requieren entrevistadores particularmente adiestrados;
- son de tratamiento informático asequible.

A pesar de estas ventajas, algunos autores han puesto de relieve que este instrumento de medida no previene de un posible sesgo de mala clasificación (206). En cualquier caso, el cuestionario empleado en el estudio SUN cuenta con la ventaja de haber sido previamente validado en un cuidadoso estudio realizado por Martín-Moreno *et al.* (175), y empleado en esta cohorte demostrando su validez y fiabilidad. Por otro lado, el error de medida no explicaría algunas de las asociaciones estadísticamente significativas encontradas en el estudio (por ejemplo, entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de hipertensión en el estrato de consumo bajo de aceite de oliva, o el resultado estadísticamente significativo del test de interacción) ya que un error de medida no diferencial suele sesgar los resultados hacia el valor nulo. Además, los coeficientes de correlación intraclase estimados en un reciente estudio que ha validado de nuevo este cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos para las verduras, frutas, aceite de oliva y bebidas alcohólicas fueron de 0,81; 0,72; 0,71 y 0,82, respectivamente ( $p < 0,001$  para todos los coeficientes) (207).

Otra limitación que merece destacarse se fundamenta en el hecho de que el diagnóstico de hipertensión sea autodeclarado. Sin embargo, existen numerosos trabajos que han demostrado una validez aceptable del diagnóstico autorreferido de hipertensión en estudios epidemiológicos. (24,25,208-216). En nuestro estudio, la validez del diagnóstico médico de hipertensión autodeclarado ha sido suficientemente garantizada en un trabajo previo (182). La correlación entre los niveles de presión arterial basal y los niveles de presión arterial después de 6 años de seguimiento apoya también la validez de los métodos empleados.

La posibilidad de que exista un sesgo de confusión no se puede descartar habida cuenta del diseño observacional del estudio. No obstante, esta potencial confusión se ha intentado controlar mediante la introducción en el análisis multivariable de los principales factores de riesgo de hipertensión como el IMC, la actividad física, el consumo de alcohol o la ingesta de sodio, así como otras variables que, aunque no

estén directamente relacionadas con la hipertensión, pudieran indicar el grado de salubridad del estilo de vida, como es el caso del consumo de tabaco. Por otro lado, la homogeneidad del nivel educativo de la cohorte contribuye a reducir la confusión generada por el determinante socioeconómico.

Finalmente, podría aducirse que la población de la cohorte SUN, con un nivel educativo alto, tiene presumiblemente un acceso a los cuidados sanitarios y a la información a la salud que la diferencia de la población general, de manera que los resultados alcanzados con esta cohorte no son aplicables a toda la población. Es un hecho bien conocido que los individuos que voluntariamente participan en la mayoría de los estudios epidemiológicos, habitualmente son más conscientes de su estado de salud y tienen estilos de vida más saludables que la población general. Sin embargo, esto no debería ser necesariamente una limitación. De hecho, podría considerarse como una ventaja, ya que el nivel educativo alto podría contribuir a una mayor calidad de la información sobre hábitos dietéticos y de otros factores de estilos de vida reflejada en los cuestionarios. También podría ayudar a reducir la variabilidad en factores como el nivel socioeconómico, educativo, ocupacional y de otros que pudieran confundir la relación entre los hábitos dietéticos y la incidencia de hipertensión. El profesor Rothman señala la idoneidad del empleo en estudios epidemiológicos de poblaciones como la que conforma la cohorte SUN, cuando afirma que la selección de grupos de estudio que son representativos de poblaciones más grandes en el sentido estadístico, a menudo repercutirá en la validez interna, por ejemplo, dificultando el control de la confusión por factores que varían en estas poblaciones, e impidiendo asegurar la uniformidad de niveles altos de cooperación, así como de la precisión de las mediciones (217).

## 2. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

A continuación, se exponen algunas de las ventajas que presenta el estudio SUN. En primer lugar, su diseño prospectivo ha permitido medir la incidencia de hipertensión en esta cohorte, así como establecer con bastante claridad la secuencia temporal de la causa hacia el efecto. Es bien conocida la importancia de esta propiedad en el estudio de relaciones causales que pueden ser bidireccionales, como es el caso de las evaluadas en este trabajo (218). En nuestro caso, se excluyeron de los análisis aquellos participantes que en el cuestionario basal presentaron un diagnóstico de hipertensión o enfermedad cardiovascular, cuyas dietas eran probablemente diferentes debido a la modificación en el estilo de vida derivada de su



diagnóstico y del consejo médico. Por otro lado, al excluir aquellos sujetos con cáncer prevalente o controlar por la presencia de diabetes o hiperlipidemia basales, los resultados no cambiaron sustancialmente.

Como se ha apuntado anteriormente, el homogéneo y elevado nivel educativo que presentan los participantes del estudio SUN podría influir confiriendo mayor calidad a la información que se refleja en los cuestionarios, así como disminuyendo en parte la confusión asociada al determinante socioeconómico y, de este modo, aumentando la validez interna del estudio.

### **3. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA**

Atendiendo a la magnitud que representa el problema de la hipertensión arterial en todo el mundo, incluida España, parecen justificados todos los esfuerzos que los profesionales con responsabilidad en tareas de salud pública puedan llevar a cabo para erradicar esta amenaza.

Como quedó expuesto en la introducción de esta memoria, los hábitos dietéticos tienen gran repercusión en la salud de los individuos, incluyéndose el efecto preventivo de la hipertensión arterial. En esto radica una de las principales razones por las que la elaboración de recomendaciones dietéticas que contribuyan a fundamentar la política nutricional de las poblaciones sea de extremada importancia. Pero el diseño de las recomendaciones que han de vertebrar estos planes de acción debería estar basado en las mejores pruebas.

El presente trabajo aspira a contribuir en la tarea científica de dilucidar los hábitos dietéticos más beneficiosos para la salud de las personas, en particular para aquellos que tengan un efecto preventivo real frente a la hipertensión. En este estudio se ha observado que un mayor consumo de frutas y verduras se asocia a una reducción del riesgo de hipertensión arterial sólo en aquellos sujetos que presentaban un menor consumo de aceite de oliva. Quizás este hallazgo deba ser tenido en cuenta con mayor atención en la política nutricional de poblaciones cuyo consumo de aceite de oliva sea menor que, por ejemplo, el consumo observado en poblaciones de índole mediterránea. También se ha puesto de manifiesto un efecto perjudicial del alcohol procedente de cerveza y de licores, pero no de vino, en relación con la incidencia de hipertensión, así como la falta de asociación del patrón de frecuencia de consumo con el riesgo de hipertensión arterial. Estos resultados, junto con los obtenidos por otros

estudios epidemiológicos que no sólo valoren la cantidad media de alcohol consumido sino también el patrón de consumo de alcohol, podrían contribuir a completar la actual recomendación, la cual únicamente se atiene a limitar el consumo de alcohol a  $\leq 2$  vasos/día en la mayoría de los hombres y  $\leq 1$  vasos/día en las mujeres u hombres de bajo peso, sin tener en cuenta la preferencia por el tipo de bebida alcohólica consumida ni el patrón de frecuencia de consumo (7).

Finalmente, los resultados obtenidos en el examen de la relación entre la adherencia a un patrón de dieta mediterránea tradicional y el riesgo de desarrollar hipertensión, o entre la adherencia a este patrón dietético y los cambios a lo largo del tiempo en los niveles medios de PAS y PAD, abren una puerta para futuras investigaciones que arrojen luz sobre los posibles mecanismos que expliquen los efectos beneficiosos que ha demostrado la dieta mediterránea sobre la mortalidad total y la mortalidad coronaria.

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. El efecto del consumo conjunto de frutas y verduras sobre la incidencia de hipertensión arterial en la cohorte SUN está condicionado por el consumo de aceite de oliva, encontrándose una asociación inversa entre el consumo conjunto de frutas y verduras y el riesgo de hipertensión sólo cuando el consumo de aceite de oliva es bajo. Esta asociación no se observa cuando el consumo de aceite de oliva es alto.
2. El patrón de consumo semanal de alcohol, entendido como frecuencia de consumo y no como cantidad total, no muestra un impacto significativo en el riesgo de hipertensión en esta cohorte mediterránea. En cambio, el consumo total de alcohol se relaciona de modo directo con la incidencia de hipertensión.
3. El consumo de alcohol procedente de cerveza y licores, pero no de vino, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión. Además, los individuos con preferencia de consumo de cerveza y licores muestran un riesgo ligeramente mayor que aquellos con preferencia por el vino.
4. La adherencia a un patrón de dieta mediterránea tradicional no muestra asociación con el riesgo de hipertensión en la cohorte SUN. No obstante, la adherencia a este patrón alimentario se asocia con menores niveles medios de PAS y PAD tras seis años de seguimiento.

# REFERENCIAS

1. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet*. 1994;344:101-106.
2. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-1492.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-1757.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-1518.
5. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca, J.J., Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
6. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca, J.J., de Andres Manzano B, Rey-Calero J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-494.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
8. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291-1297.

10. Graciani A, Zuluaga-Zuluaga MC, Banegas JR, Leon-Munoz LM, de la Cruz JJ, Rodriguez-Artalejo F. Cardiovascular mortality attributable to high blood pressure in Spanish population over 50. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125-129.
11. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16:135-232.
12. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-2369.
13. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:465-490.
14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223.
15. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, Geographic Distribution and Geographic Variability of Major Cardiovascular Risk Factors in Spain. Pooled Analysis of Data From Population-Based Epidemiological Studies: The ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-1040.
16. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-2164.
17. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*. 2005;22:353-362.
18. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007;49:69-75.
19. Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med*. 2007;167:141-147.

20. Barrios V, Banegas JR, Ruilope LM, Rodicio JL. Evolution of blood pressure control in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:1975-1977.
21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-17.
22. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:12-15.
23. Llisterri Caro JL, Rodriguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Lou Arnal S, Divison Garrote JA, Santos Rodriguez JA, et al. Blood pressure control in Spanish hypertensive patients in Primary Health Care Centres. PRESCAP 2002 Study. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-171.
24. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation*. 1992;86:1475-1484.
25. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*. 1996;27:1065-1072.
26. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988;78:676-679.
27. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara, A., Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I, et al. Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-729.
28. Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA, Serrano-Martinez M, Alonso A. Incidence of hypertension in a cohort of Spanish university graduates: the SUN study. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1331-1334.
29. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, George V, Kaldunski ML, Cowley AW, et al. Genetic determinants of hypertension: identification of candidate phenotypes. *Hypertension*. 2000;36:7-13.



## REFERENCIAS

30. Fava C, Burri P, Almgren P, Groop L, Hulthen UL, Melander O. Heritability of ambulatory and office blood pressure phenotypes in Swedish families. *J Hypertens.* 2004;22:1717-1721.
31. Kupper N, Willemsen G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension.* 2005;45:80-85.
32. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP, Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med.* 1988;17:387-402.
33. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989;3:299-308.
34. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-1529.
35. Benetou V, Bamia C, Trichopoulos D, Moutokalakis T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A. The association of body mass index and waist circumference with blood pressure depends on age and gender: a study of 10,928 non-smoking adults in the Greek EPIC cohort. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:803-809.
36. Paffenbarger RS, Jr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1983;117:245-257.
37. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation.* 1989;80:1320-1327.
38. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998;128:81-88.
39. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med.* 2000;160:2847-2853.

## REFERENCIAS

40. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med.* 2004;140:992-1000.
41. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288:1882-1888.
42. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42:878-884.
43. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med.* 1999;131:21-26.
44. Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med.* 1999;28:304-312.
45. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension.* 2004;43:25-30.
46. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
47. Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, Nunez J, Martinez JA, et al. Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. *Am J Hypertens.* 2007;20:1156-1162.
48. Steptoe A. Psychosocial factors in the development of hypertension. *Ann Med.* 2000;32:371-375.
49. Markovitz JH, Matthews KA, Whooley M, Lewis CE, Greenlund KJ. Increases in job strain are associated with incident hypertension in the CARDIA Study. *Ann Behav Med.* 2004;28:4-9.

## REFERENCIAS

50. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA*. 2003;290:2138-2148.
51. Artazcoz L, Cortes I, Borrell C, Escriba-Aguir V, Cascant L. Gender perspective in the analysis of the relationship between long workhours, health and health-related behavior. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:344-350.
52. Yang H, Schnall PL, Jauregui M, Su TC, Baker D. Work hours and self-reported hypertension among working people in California. *Hypertension*. 2006;48:744-750.
53. Iwasaki K, Sasaki T, Oka T, Hisanaga N. Effect of working hours on biological functions related to cardiovascular system among salesmen in a machinery manufacturing company. *Ind Health*. 1998;36:361-367.
54. Hayashi T, Kobayashi Y, Yamaoka K, Yano E. Effect of overtime work on 24-hour ambulatory blood pressure. *J Occup Environ Med*. 1996;38:1007-1011.
55. Park J, Kim Y, Cho Y, Woo KH, Chung HK, Iwasaki K, et al. Regular overtime and cardiovascular functions. *Ind Health*. 2001;39:244-249.
56. Wada K, Katoh N, Aratake Y, Furukawa Y, Hayashi T, Satoh E, et al. Effects of overtime work on blood pressure and body mass index in Japanese male workers. *Occup Med (Lond)*. 2006;56:578-580.
57. Nakanishi N, Nakamura K, Ichikawa S, Suzuki K, Tatara K. Lifestyle and the development of hypertension: a 3-year follow-up study of middle-aged Japanese male office workers. *Occup Med (Lond)*. 1999;49:109-114.
58. Nakanishi N, Yoshida H, Nagano K, Kawashimo H, Nakamura K, Tatara K. Long working hours and risk for hypertension in Japanese male white collar workers. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:316-322.
59. Pimenta AM, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Alonso A, Lopez CN, Velasquez-Melendez G, et al. Work hours and incidence of hypertension among Spanish university graduates: the Seguimiento Universidad de Navarra prospective cohort. *J Hypertens*. 2008;26:1-7.

## REFERENCIAS

60. Blane D, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *BMJ*. 1996;313:1434-1438.
61. Regidor E, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Dominguez V, Rodriguez-Artalejo F. Socioeconomic position in childhood and cardiovascular risk factors in older Spanish people. *Int J Epidemiol*. 2004;33:723-730.
62. Irala-Estevez JD, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prattala R, Martinez-Gonzalez MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:706-714.
63. Lopez-Azpiazu I, Sanchez-Villegas A, Johansson L, Petkeviciene J, Prattala R, Martinez-Gonzalez MA, et al. Disparities in food habits in Europe: systematic review of educational and occupational differences in the intake of fat. *J Hum Nutr Diet*. 2003;16:349-364.
64. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:338S-365S.
65. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-1253.
66. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr*. 2002;41:161-167.
67. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
68. Ard JD, Coffman CJ, Lin PH, Svetkey LP. One-year follow-up study of blood pressure and dietary patterns in dietary approaches to stop hypertension (DASH)-sodium participants. *Am J Hypertens*. 2004;17:1156-1162.

69. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA. Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation*. 1996;94:2417-2423.
70. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 1984;224:1392-1398.
71. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624-1632.
72. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:469-475.
73. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1530-1535.
74. Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension*. 2002;39:1000-1006.
75. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:785-796.
76. Liu L, Ikeda K, Sullivan DH, Ling W, Yamori Y. Epidemiological evidence of the association between dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Hypertens Res*. 2002;25:689-695.
77. Liu L, Ikeda K, Yamori Y, WHO-CARDIAC Study Group. Inverse relationship between urinary markers of animal protein intake and blood pressure in Chinese: results from the WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:227-233.
78. Obarzanek E, Velletri PA, Cutler JA. Dietary protein and blood pressure. *JAMA*. 1996;275:1598-1603.
79. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res*. 2006;37:778-786.

80. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, et al. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:79-87.
81. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362-366.
82. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1455-1461.
83. Oh K, Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol.* 2005;161:161-169.
84. van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, Verhoef P, Kromhout D. Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:726-731.
85. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 2006;355:1991-2002.
86. Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, Peeters PH, Bots ML, Grobbee DE, et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:14-21.
87. Levitan EB, Mittleman MA, Hakansson N, Wolk A. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, and cardiovascular disease in middle-aged and older Swedish men. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1521-1526.
88. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:454-461.
89. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA.* 2004;292:2482-2490.

90. Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr.* 2000;83:S113-9.
91. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martinez-Gonzalez MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006;9:251-257.
92. Alonso A, Martinez-Gonzalez MA, Serrano-Martinez M. Fish omega-3 fatty acids and risk of coronary heart disease. *Med Clin (Barc)* 2003;121:28-35.
93. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation.* 1993;88:523-533.
94. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20:1493-1499.
95. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Fish consumption and hypertension incidence in African Americans and whites: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Natl Med Assoc.* 2001;93:124-128.
96. Streppel MT, Arends LR, van 't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:150-156.
97. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens.* 2005;23:475-481.
98. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation.* 1996;94:2720-2727.
99. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA.* 1996;275:447-451.
100. Mozaffarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN, Olson JL, Burke GL, Siscovick DS. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *JAMA.* 2003;289:1659-1666.

## REFERENCIAS

101. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004;164:370-376.
102. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation.* 1998;98:1198-1204.
103. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, Aro A, Albanes D, Huttunen JK. Prospective study of diet, lifestyle, and intermittent claudication in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2000;151:892-901.
104. Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A. Dietary fiber reduces peripheral arterial disease risk in men. *J Nutr.* 2003;133:3658-3663.
105. van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2001;21:2072-2079.
106. Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SH. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2002;252:497-503.
107. Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, Martasek P, Boer P, Govers R, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res.* 2000;86:1129-1134.
108. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med.* 1999;340:1449-1454.
109. Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA.* 2005;293:320-329.
110. Chen J, He J, Hamm L, Batuman V, Whelton PK. Serum antioxidant vitamins and blood pressure in the United States population. *Hypertension.* 2002;40:810-816.



## REFERENCIAS

111. Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure. *Hypertension*. 2002;40:797-803.
112. Czernichow S, Blacher J, Hercberg S. Antioxidant vitamins and blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:27-30.
113. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
114. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995;310:170.
115. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124.
116. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003;289:2083-2093.
117. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr*. 1989;49:889-894.
118. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1321S-1323S.
119. Keys A, Grande F. Role of dietary fat in human nutrition. III. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47:1520-1530.
120. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402S-1406S.
121. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond. *N Engl J Med*. 2003;348:2595-2596.

## REFERENCIAS

122. Romaguera D, Bamia C, Pons A, Tur JA, Trichopoulou A. Food patterns and Mediterranean diet in western and eastern Mediterranean islands. *Public Health Nutr.* 2008;1-8.
123. Supreme Scientific Health Council of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Arch Hell Med.* 1999;16:516-524.
124. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1012-1018.
125. Pereira MA, Jacobs DR, Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA.* 2002;287:2081-2089.
126. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djousse L, Proctor MH, Cupples LA, et al. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology.* 2005;16:4-11.
127. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:972-979.
128. Toledo E, Delgado-Rodriguez M, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Gomez-Gracia E, et al. Low-fat dairy products and blood pressure: follow-up of 2290 older persons at high cardiovascular risk participating in the PREDIMED study. *Br J Nutr.* 2008;1-9.
129. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglius ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:572-580.
130. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, et al. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1169-77; quiz 1363-4.

131. Wang L, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. Meat intake and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *J Hypertens*. 2008;26:215-222.
132. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. 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. *Br J Nutr*. 2004;92:311-319.
133. Utsugi MT, Ohkubo T, Kikuya M, Kurimoto A, Sato RI, Suzuki K, et al. Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension determined by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008;31:1435-1443.
134. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA, Oxford Fruit and Vegetable Study Group. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1969-1974.
135. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837-842.
136. Perona JS, Canizares J, Montero E, Sanchez-Dominguez JM, Catala A, Ruiz-Gutierrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1113-1121.
137. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:333-341.
138. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
139. Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids* 2004;39:1233-1238.
140. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:421-424.

## REFERENCIAS

141. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.
142. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991;338:464-468.
143. Klatsky AL. Moderate drinking and reduced risk of heart disease. *Alcohol Res Health* 1999;23:15-23.
144. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J*. 2001;77:747-752.
145. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348:109-118.
146. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA, Jr, Kawachi I, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med*. 2005;142:11-19.
147. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology*. 2007;58:689-697.
148. Thadhani R, Camargo CA, Jr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med*. 2002;162:569-574.
149. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol Consumption and the Risk of Hypertension in Women and Men. *Hypertension*. 2008 Feb 7.
150. Trichopoulos D, Lagiou P. Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:7-8.

## REFERENCIAS

151. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-2608.
152. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr.* 2002;41:153-160.
153. Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;336:1348-1351.
154. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007;30:2957-2959.
155. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1550-1552.
156. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr.* 2006;9:132-146.
157. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343:1454-1459.
158. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-785.
159. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL, Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education

- Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001;103:1823-1825.
160. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004;19:9-13.
161. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311:1457-1460.
162. Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol*. 1997;26:155-159.
163. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:987-992.
164. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:991.
165. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*. 2005;165:929-935.
166. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjonneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:871-881.
167. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, et al. 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*. 2007;167:2461-2468.
168. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Schupf N, Stern Y. Mediterranean diet and mortality in a US population. *Arch Intern Med*. 2008;168:1823-1824.
169. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.

## REFERENCIAS

170. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens.* 2003;21:1483-1489.
171. Martinez-Gonzalez MA, Alonso A, Fernandez-Jarne E, de Irala J. What is protective in the Mediterranean diet? *Atherosclerosis.* 2003;166:405-407.
172. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gomez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:589-593.
173. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A, De IJ, Marti A, Martinez JA. Mediterranean diet and stroke: objectives and design of the SUN project. *Seguimiento Universidad de Navarra. Nutr Neurosci.* 2002;5:65-73.
174. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1417-1422.
175. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22:512-519.
176. Mataix Verdú J. *Tabla de composición de alimentos españoles.* 4ª ed. Granada: Universidad de Granada; 2003.
177. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos.* 7ª ed. Madrid: Pirámide; 2005.
178. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498-504.
179. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* 2005;8:920-927.

180. Bes-Rastrollo M, Perez-Valdivieso JR, Sanchez-Villegas A, Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. Validación del peso e índice de masa corporal auto-declarados de los participantes de una cohorte de graduados universitarios. *Rev Esp Obes* 2005;3:183-189.
181. Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Gomez-Gracia E, Martinez JA, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:362-70; quiz 394-5.
182. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health*. 2005;5:94.
183. Willett W. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
184. Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R. Blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet*. 1983;1:5-10.
185. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1468-1471.
186. Conlin PR, Chow D, Miller ER, 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens*. 2000;13:949-955.
187. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001;38:155-158.
188. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:485-495.



189. Tsuruta M, Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Imaizumi T. Association between alcohol intake and development of hypertension in Japanese normotensive men: 12-year follow-up study. *Am J Hypertens.* 2000;13:482-487.
190. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2001;37:1242-1250.
191. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension: an update. *Hypertension.* 2006;47:1035-1038.
192. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R, et al. The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part III--Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol.* 2004;20:55-59.
193. Seppa K, Laippala P, Sillanaukee P. Drinking pattern and blood pressure. *Am J Hypertens.* 1994;7:249-254.
194. Fan AZ, Russell M, Naimi T, Li Y, Liao Y, Jiles R, et al. Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3833-3838.
195. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinano E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension.* 2004;44:813-819.
196. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339:1523-1526.
197. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet.* 1994;344:1719-1723.
198. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J.* 2007;28:1683-1693.
199. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133:411-419.

200. Barefoot JC, Gronbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:466-472.
201. Alcacera MA, Marques-Lopes I, Fajo-Pascual M, Foncillas JP, Carmona-Torre F, Martinez-Gonzalez MA. Alcoholic beverage preference and dietary pattern in Spanish university graduates: the SUN cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Jul 4.
202. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24:215-233.
203. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.* 2008;51:1073-1079.
204. Djousse L, Pankow JS, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Kabagambe EK, et al. Influence of saturated fat and linolenic acid on the association between intake of dairy products and blood pressure. *Hypertension.* 2006;48:335-341.
205. Martin-Moreno JM, Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces. *Rev Esp Salud Pública.* 2007;81:507-518.
206. Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2826-2828.
207. Fernandez-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Validation of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Enviado a: Public Health Nutr. (en revisión).*
208. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. EPIC Group of Spain. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:221-226.
209. Giles WH, Croft JB, Keenan NL, Lane MJ, Wheeler FC. The validity of self-reported hypertension and correlates of hypertension awareness among blacks and whites within the stroke belt. *Am J Prev Med.* 1995;11:163-169.

## REFERENCIAS

210. Haapanen N, Miilunpalo S, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women. *Am J Epidemiol.* 1997;145:762-769.
211. Vargas CM, Burt VL, Gillum RF, Pamuk ER. Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991. *Prev Med.* 1997;26:678-685.
212. Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE. Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health.* 1989;79:1554-1556.
213. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LT, Jr. Comparing self-reported and physician-reported medical history. *Am J Epidemiol.* 1994;139:813-818.
214. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med.* 2000;18:215-218.
215. Bergmann MM, Jacobs EJ, Hoffmann K, Boeing H. Agreement of self-reported medical history: comparison of an in-person interview with a self-administered questionnaire. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:411-416.
216. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol.* 1986;123:894-900.
217. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
218. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X, EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation on Cancer. Is there a different dietetic pattern depending on self-knowledge of high blood pressure? *Eur J Epidemiol.* 2000;16:963-971.

# ANEXOS



## **ANEXO 1: CUESTIONARIO BASAL DEL ESTUDIO SUN**

## **ANEXO 2: CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO A 2 AÑOS DE LA COHORTE SUN**

## **ANEXO 3: CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO A 4 AÑOS DE LA COHORTE SUN**



## **ANEXO 4: CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO A 6 AÑOS DE LA COHORTE SUN**



# **PUBLICACIONES**

**ARTÍCULO 1: *Role of Vegetables and Fruits in Mediterranean Diets to Prevent Hypertension.* Eur J Clin Nutr. 2008.**

**ARTÍCULO 2: *Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: the SUN Study.* Enviado a: Revista Española de Cardiología. (En revisión).**

**ARTÍCULO 3: *Mediterranean Diet and Incidence of Hypertension: the SUN Cohort.* Aceptado en: *American Journal of Epidemiology.***

---