



Impacto de los lípidos dietarios y séricos sobre biomarcadores inflamatorios y protrombóticos y el desarrollo de aterosclerosis en hipertensión arterial

Georgina Noel Marchiori.

Tesis (Doctora en Ciencias de la Salud) - - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médica, 2021

Aprobada: 5 de agosto de 2021.

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>



Impacto de los lípidos dietarios y séricos sobre biomarcadores inflamatorios y protrombóticos y el desarrollo de aterosclerosis en hipertensión arterial por Georgina Noel Marchiori se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas
Secretaría de Graduados en Ciencias de la Salud

**IMPACTO DE LOS LÍPIDOS DIETARIOS Y SÉRICOS SOBRE BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y
PROTROMBÓTICOS Y EL DESARROLLO DE ATROSCLEROSIS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Trabajo de Tesis para optar por el Título de Doctora
en Ciencias de la Salud

Lic. en Nutrición MARCHIORI, Georgina Noel

Escuela de Nutrición e Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET)

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba

Becaria de CONICET

Córdoba, Argentina

AÑO 2021

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Directora:

Prof. Dra. DEFAGÓ, María Daniela

Co-Directora:

Prof. Dra. PASQUALINI, María Eugenia

Integrantes de la Comisión de Seguimiento de Tesis:

Prof. Dr. BENDERSKY, Mario

Prof. Dra. KUNDA, Patricia

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Ciencias de la Salud:

**“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA
TESIS”**

A mi hija Lucia, luz y amor de mi vida

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Daniela Defagó, por todo su cariño y generosidad, su valiosa enseñanza, por confiar en mí, y por acompañarme en mi formación en investigación científica con compromiso, dedicación, respeto y amor. ¡Gracias Dani por tanto!
- A la Dra. María Eugenia Pasqualini, por su generosidad y cariño, por transmitir con sencillez sus conocimientos y su gran ayuda en el desarrollo de este trabajo de investigación.
- A la Secretaria de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SeCyT) por los subsidios otorgados al proyecto marco y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) e Instituto Nacional del Cáncer por el apoyo económico a través de las becas otorgadas.
- A la Comisión de Seguimiento de Tesis por sus valiosos aportes y sugerencias realizadas para este trabajo.
- A mis compañeras/os de laboratorio del Instituto de Biología Celular (IBC) y Centro de Investigaciones en Nutrición Humana (CenINH), por su acompañamiento, consejos y colaboración en las diferentes etapas de la tesis.
- A todos los integrantes del equipo de investigación por brindar su trabajo con compromiso y excelencia profesional.
- Al Med. David Flores por su valiosa contribución en la medición de marcadores de aterosclerosis.
- A cada uno de los participantes, por su colaboración de manera generosa, haciendo posible este trabajo de investigación.
- A mi familia, especialmente mis padres, a quienes agradezco de todo corazón por su apoyo incondicional.
- A mi esposo, por su compañerismo y estímulo constante en mi formación profesional. ¡Lea, gracias de corazón por estar siempre presente y por todo tu apoyo!
- A mi hija Lucía por ser el motor y la luz de todos los días.
- A todas las personas que formaron parte de este camino. ¡Gracias de corazón!

INDICE

RESUMEN	9
SUMMARY	11
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	13
1.1. HIPERTENSION ARTERIAL E INFLAMACION VASCULAR.....	13
1.1.1. Generalidades de la hipertensión arterial	13
1.1.2. Factores de riesgo cardiovasculares	14
1.1.3. Hipertensión arterial y alimentación	14
1.1.5. Biomarcadores	17
1.1.5.1. Biomarcadores de inflamación vascular	18
1.1.5.2. Biomarcadores lipídicos	21
1.1.5.3. Biomarcadores protrombóticos	21
1.2. ATEROSCLEROSIS.....	22
1.2.1. Generalidades de la aterosclerosis	22
1.2.2. Aterosclerosis y alimentación	23
1.2.3. Aterosclerosis e inflamación	25
1.2.4. Grosor miointimal y aterosclerosis	28
1.3. LIPIDOS DIETARIOS.....	29
1.3.1. Generalidades de los lípidos	29
1.3.2. Estructura y clasificación de los ácidos grasos	29
1.3.3. Fuentes alimentarias y recomendaciones.....	30
1.3.4. Ácidos grasos e inflamación vascular	31
HIPOTESIS	36
OBJETIVOS.....	36
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	37
2.1. Población y muestra.....	37
2.2. Aspectos éticos.....	37
2.3. Materiales/Instrumentos	37
2.4. Metodología	38
2.5. Plan de análisis y tratamiento de datos	41
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	43
3.1. Variables demográficas	43
3.2. Variables de riesgo cardiovascular asociadas al estilo de vida.....	43
3.3. Variables alimentarias	44
3.4. Perfil bioquímico.....	49

3.4.1. Lipídico de rutina.....	49
3.4.2. Perfil de AG séricos	49
3.4.3. Biomarcadores séricos proinflamatorios y protrombótico.....	51
3.5. Aterosclerosis	53
3.6. Asociaciones entre el perfil de AG y biomarcadores de riesgo cardiovascular	54
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	74
CAPÍTULO 5: BIBLIOGRAFÍA.....	79
ANEXOS	101
ANEXO 1: PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	102
ANEXO 2: HISTORIA CLÍNICA	106
ANEXO 3: ENCUESTA DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO	110
ANEXO 4: CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)	118
ANEXO 5: ENCUESTA GLOBAL DE TABAQUISMO EN ADULTOS (GTAS)	121

PRINCIPALES ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico

AG: ácidos grasos

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI n-3: ácidos grasos poliinsaturados omega 3

AGPI n-6: ácidos grasos poliinsaturados omega 6

AGS: ácidos grasos saturados

ALA: ácido alfa-linolénico

CC: circunferencia de cintura

DHA: ácido docosahexaenoico

ECV: enfermedad cardiovascular

EPA: ácido eicosapentaenoico

GMIC: grosor miointimal carotideo

HTA: hipertensión arterial

IL-6: interleuquina 6

IMC: índice de masa corporal

LA: ácido linoleico

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible

VET: valor energético total

RESUMEN

Introducción: los mecanismos patogénicos que intervienen en la hipertensión arterial (HTA) propician el desarrollo de la aterosclerosis. Los ácidos grasos (AG) de la dieta y sus biomarcadores en suero, podrían modular estos procesos de manera selectiva. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre la naturaleza de los lípidos dietarios y séricos y el desarrollo de la aterosclerosis, a través de la modulación de biomarcadores inflamatorios y protrombóticos, en pacientes con diagnóstico de HTA. **Metodología:** participaron 96 personas con diagnóstico de HTA y 34 sujetos sin diagnóstico de HTA (grupo control), de 40 a 65 años, ambos sexos, asistentes al servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas (HNC), Córdoba, Argentina durante 2015-2019. La participación fue voluntaria y contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Salud del HNC. Se utilizó una historia clínica para registrar información referida al perfil clínico-epidemiológico. Se midió la presión arterial (PA) e indicadores antropométricos. Se recolectó información alimentaria a través de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario validado, con énfasis en los alimentos fuente de lípidos y, a través del programa Interfood v.1.3, se analizó el patrón dietario y el perfil de AG dietarios. En muestras de sangre se determinó el perfil lipídico y los AG séricos por cromatografía gaseosa. Se determinaron proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), interleuquina 6 (IL-6) y fibrinógeno mediante inmunoturbidimetría, inmunoensayo enzimático y método de Clauss, respectivamente. Se midió el grosor miointimal carotideo (GMIC) mediante ultrasonido. Se aplicaron los test de Wilcoxon o Fisher de acuerdo a la naturaleza de las variables. Para analizar las asociaciones entre las variables estudiadas se aplicó el test de Spearman y se construyeron modelos multivariados de regresión lineal. Se consideró un nivel de significación = $p < 0,05$. **Resultados:** los pacientes con HTA presentaron un índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), prevalencia de hábito tabáquico, trigliceridemia, colesterol no-HDL y PA significativamente mayor con respecto a los controles ($p < 0,05$). El consumo de productos de panificación y carnes rojas fue estadísticamente superior en los casos con relación a los controles ($p = 0,0001$ y $0,05$, respectivamente). Las personas sanas presentaron ingestas de frutas oleosas y aceite de oliva significativamente mayor al comparar con los hipertensos ($p = 0,01$ y $0,02$, respectivamente). El aporte de alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3), en general, fue bajo y variable, no obstante, los controles mostraron un consumo significativamente superior de soja y derivados ($p = 0,04$). La ingesta de alimentos fuente de AGPI omega 6 (n-6), tales como carnes y derivados, huevo, aceites, fue elevada en ambos grupos de estudio, sin diferencias significativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de AG saturados (AGS), AG monoinsaturados (AGMI) y AGPI n-3 y n-6 según grupo de estudio. En cuanto al perfil de

AG séricos, los pacientes hipertensos presentaron un porcentaje significativamente menor de AGPI n-6 en relación a las personas sanas ($p=0,001$). Las concentraciones de PCR-us, IL-6 y fibrinógeno fueron estadísticamente superiores en los sujetos con HTA con relación a los controles ($p=0,005$, $0,03$ y $0,005$, respectivamente). Al comparar la medición del GMIC entre ambos grupos, se encontraron diferencias significativas sólo en la carótida derecha en segmentos específicos ($p=0,002$ y $0,001$). Además, solo los pacientes con HTA presentaron placa de aterosclerosis en ambas carótidas, con predominancia en la derecha. Se observaron correlaciones inversas significativas entre los AGMI dietarios, los AGPI n-3 séricos y las concentraciones de PCR-us en HTA ($\beta=-3,59$, [IC 95% -6,87- -0,32], $p=0,03$ y $\beta=-0,70$, [IC 95% -1,42-0,01], $p=0,05$, respectivamente). En los controles, solo se halló una asociación negativa significativa entre el perfil de AGPI n-3 sérico y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno ($\beta=-0,25$, [IC 95% -0,51-0,0002], $p=0,05$). Al valorar la asociación entre los AG y el riesgo de aterosclerosis se observaron correlaciones positivas significativas entre los AGMI dietarios, AGS séricos y el GMIC ($\beta=81,96$, [IC 95% 33,42-130,50], $p=0,002$ y $\beta=36,71$, [IC 95% 6,34-67,08], $p=0,02$, respectivamente) y correlaciones inversas significativas entre los AGPI n-6 séricos y el GMI de segmentos específicos de la carótida izquierda en sujetos con HTA ($\beta=-91,44$, [IC 95% -168,01- -14,88], $p=0,02$ y $\beta=-41,01$, [IC 95% -70,73-11,28], $p=0,01$). No se observaron asociaciones entre los AG y GMIC en personas sanas. **Conclusiones:** estos resultados muestran que el perfil de AG dietarios y séricos se relacionan de manera selectiva con los mecanismos subyacentes vinculados a la HTA y aterosclerosis. Las observaciones realizadas sugieren la importancia de promover hábitos de vida saludable, incluyendo un patrón alimentario equilibrado con aportes adecuados de AGPI n-6: n-3, como estrategia preventiva ante el desarrollo de enfermedades de base inflamatoria como las enfermedades cardiovasculares (ECV).

PALABRAS CLAVES: ácidos grasos, dieta, suero, biomarcadores, inflamación, protrombosis, hipertensión arterial, aterosclerosis.

ABSTRACT

Introduction: The pathogenic mechanisms involved in blood hypertension (HT) promote the atherosclerosis development. Dietary fatty acids (FA) and their serum biomarkers could selectively modulate these processes. The aim of this study was to investigate the association between the nature of dietary and serum lipids and development of atherosclerosis, through the modulation of inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients diagnosed with HT.

Methodology: 96 people with a diagnosis of HT and 34 subjects without a diagnosis of HT (control group), aged 40 to 65 years, both sexes, attended the Cardiology service of the National Hospital of Clinics (HNC), Córdoba, Argentina, during 2015-2019 participated in the study. Participation was voluntary and approved of the HNC Health Research Ethics Committee. A medical history was used to record information related to the clinical-epidemiological profile. Blood pressure (BP) and anthropometric indicators were measured. Dietary information was collected through a validated food frequency questionnaire and the dietary pattern, with emphasis on lipid source food and through the Interfood program v.1.3, dietary pattern and dietary AG profile were analyzed. In blood samples, lipid profile and FA serum were determined by gas chromatography. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6) and serum fibrinogen were determined by immunoturbidimetry, enzyme immunoassay and Clauss method, respectively. Carotid myointimal thickness (CMT) was determined by ultrasound. Multivariate linear regression models were constructed to analyze the associations between the studied variables. A level of significance was considered \leq or <0.05 . **Results:** Patients with HT had significantly higher body mass index (BMI), waist circumference (WC), smoking prevalence, triglyceridemia, non-HDL cholesterol and BP compared to controls ($p < 0.05$). Consumption of bakery products and red meat was statistically higher in cases with respect to controls ($p = 0.0001$ and 0.05 , respectively). Healthy people had significantly higher oily fruits and olive oil intakes compared to HT group ($p = 0.01$ and 0.02 , respectively). The intake of food rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) was low and variable, however, controls showed significantly higher consumption of soy and derivatives ($p = 0.04$). The intake of omega 6 (n-6) PUFA source foods, such as meat and derivatives, egg and oils, was high in both study groups, with no significant differences. There were no statistically significant saturated FA (SFA), monounsaturated FA (MUFA) and n-3 and n-6 PUFA were observed according to study group. Regarding serum FA profile, HT patients had a significantly lower percentage of n-6 PUFA relative to healthy people ($p = 0.001$). hs-CRP, IL-6, and fibrinogen concentrations were statistically higher in cases relative to controls ($p = 0.005$, 0.03 and 0.005 , respectively). When comparing the CMT measurement between

groups, significant differences were found only in the right carotid in specific segments ($p=0.002$ and 0.001). In addition, only patients with HT had atherosclerosis plaque in both carotid arteries, with predominance in the right carotid. Significant inverse correlations were observed between dietary MUFA, serum n-3 PUFA, and hs-CRP concentrations in HT ($\beta=-3.59$, [95% CI -6.87- -0.32], $p=0.03$ and $\beta=-0.70$, [95% CI -1.42-0.01], $p=0.05$, respectively). In controls, only a significant negative correlation was found between the serum n-3 PUFA profile and plasma fibrinogen concentrations ($\beta=-0.25$, [95% CI -0.51-0.0002], $p=0.05$). On assessing the associations between FA and risk of atherosclerosis, significant positive associations were observed between dietary MUFA, serum SFA and CMT ($\beta=81.96$, [95% CI 33.42–130.50], $p=0.002$ and $\beta=36.71$, [95% CI 6.34-67.08], $p=0.02$, respectively), and significant inverse correlations between serum n-6 PUFA and the CMT of specific segments of the left carotid artery in subjects with HT ($\beta=-91.44$, [95% CI -168.01- -14.88], $p=0.02$ and $\beta=-41.01$, [95% CI -70.73-11.28], $p=0.01$). No correlations were observed between FA and CMT in controls.

Conclusions: These results show that the dietary and serum FA profile selectively related to the underlying mechanisms linked to HT and atherosclerosis. The observations made suggest the importance of promoting healthy living habits, including a balanced food pattern with adequate inputs from n-6:n-3 PUFA, as a preventive strategy for the development of inflammatory-based diseases such as cardiovascular diseases (CVD).

KEYWORDS: fatty acids, diet, serum, biomarkers, inflammation, prothrombosis, blood hypertension, atherosclerosis.

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INFLAMACIÓN VASCULAR

1.1.1. Generalidades de la Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica del sistema circulatorio, de origen multifactorial y constituye un factor de riesgo de diversas patologías, como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico, la insuficiencia cardíaca y renal, entre otras (Whelton et al., 2018). El primer estudio de base poblacional centrado en la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y factores de riesgos asociados, el estudio del Corazón de Framingham (1948 -1952, Framingham Heart Study) (Mahmood et al., 2014), puso de manifiesto que un aumento de la presión arterial (PA), principalmente la sistólica (PAS), conducía a un riesgo mayor de morbilidad por ECV. Posterior a ello, una vasta cantidad de trabajos científicos han confirmado estos resultados (Yusuf et al., 2004; Rapsomaniki et al., 2014; Barrera, 2018; Fuchs y Whelton, 2020). Actualmente se conoce que, tanto a nivel mundial como nacional, la HTA representa un problema de salud pública y, su prevalencia alcanza cifras alarmantes con importantes repercusiones de índole social y económicas. Al respecto, el informe de la Organización Mundial de la Salud reveló que, durante el 2014, la prevalencia de HTA global fue de 39%, siendo en el año 2015 la principal causa de muerte prematura prevenible a nivel mundial (Forouzanfar et al., 2017). El estudio PURE (del inglés, Prospective Urban Rural Epidemiology study) realizado en 153.996 adultos de 17 países, entre ellos Argentina, reportó que el 40,8% de los participantes tenía HTA (Chow et al., 2013). Otro estudio de base poblacional (CESCAS I de Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para el Cono Sur) puso de manifiesto que la HTA, junto a otros factores de riesgo cardiovasculares, es altamente prevalente (43,3%) en los países del Cono Sur de América Latina (Rubinstein et al., 2011; Rubinstein et al., 2015). Ante esta situación, Argentina no está exenta, tal como refieren diversos trabajos (Díaz y Ferrante, 2015; Delucchi et al., 2017; ENFR, 2018). Al respecto, una revisión sistemática mostró que la prevalencia de HTA en los últimos 25 años fue de 32,3% (Díaz y Ferrante, 2015). El estudio RENATA 2 (de Registro Nacional de la HTA) indicó una prevalencia de 36,3% de HTA (Delucchi et al., 2017). Además, la 4^{ta} Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2018, reveló que el 40,6% de la población adulta, presentó mediciones de PA elevada (mayor o igual a 140/90 mm Hg), sin embargo, solo el 34,6% indicó haber sido diagnosticado como hipertenso (por autoreporte) (ENFR, 2018).

El diagnóstico de la HTA ha ido variando con el transcurso del tiempo, considerando los conocimientos, evidencia científica y experiencia clínica de importantes sociedades científicas

sobre ECV. Actualmente, las Guías 2017 del Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology, ACC) y la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA) han categorizado la PA en cuatro niveles basados en la medición de la PAS y diastólica (PAD). De esta forma, ha sido definida la HTA como la PAS >130 mmHg y PAD >80 mmHg (Whelton et al., 2018). A diferencia de las Guías Americanas y en similitud a las Guías propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology, ESC) y la Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension, ESH), publicadas en el año 2018 (Williams et al., 2018), el Consenso Argentino de HTA define que una persona presenta HTA cuando su PAS es igual o superior a 140 mmHg o/y su PAD es igual o superior a 90 mmHg (SAC, 2018).

El objetivo del tratamiento de la HTA está orientado a reducir el riesgo cardiovascular global mediante el control de los niveles de PA y los factores de riesgo asociados, e incluye como primera medida cambios en el estilo de vida, como así también, la indicación de fármacos antihipertensivos, en los pacientes que lo requieran (SAC, 2018).

1.1.2. Factores de riesgo cardiovasculares

Los factores de riesgo cardiovasculares pueden ser modificables o no modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad, sexo y antecedentes familiares. Se ha reportado que los hombres con edades superiores a 45 años y mujeres mayores a 55 años presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, existe mayor predisposición a presentar ECV en presencia de un familiar de primer grado que haya presentado infarto de miocardio o muerte súbita antes de los 55 años para los hombres y de los 65 años para las mujeres (Maas y Appelman, 2010; Chow et al., 2011; Dhingra y Vasan, 2012). En su mayoría, los factores de riesgo cardiovasculares son conductuales y modificables, constituyendo el objetivo de las diversas estrategias destinadas a la prevención de las enfermedades y promoción de la salud. Los clásicos factores de riesgo cardiovasculares incluyen el tabaquismo y alcohol en exceso, inactividad física, dieta proinflamatoria y aterogénica, PA alta, dislipemia y otros marcadores cardiometabólicos, tales como glucemia elevada, hiperinsulinemia y circunferencia de cintura aumentada (Cannon, 2007; Yusuf et al., 2020). La exposición crónica a estresores ambientales, tales como la contaminación del aire ambiental, el ruido nocturno y diurno, la privación del sueño y el estrés psicosocial (soledad y depresión) han emergido en el último tiempo como marcadores de riesgo, dando cuenta de su impacto sobre numerosos mecanismos biológicos relacionados al riesgo de ECV ateroesclerótica (Lechner et al., 2020).

1.1.3. Hipertensión arterial y alimentación

Diversos organismos de salud y sociedades científicas recomiendan realizar cambios en el estilo de vida para la prevención de las ECV (Williams et al., 2018; Whelton et al.; 2018; SAC, 2018). En lo que respecta a la alimentación, se ha demostrado que la reducción de sodio y una ingesta mayor de potasio (Iqbal et al., 2019), como así también la adopción de patrones dietéticos que incluyan alimentos y nutrientes con potencial cardiosaludable, se asocian a menor riesgo de HTA (Ndanuko et al., 2016). Algunos estudios han reportado que el consumo de algunos alimentos tales como el ajo (Ried, 2020) y el chocolate (Ried et al., 2017) disminuye la PA. El efecto antihipertensivo de estos alimentos estaría asociado a la presencia de compuestos sulfurados (alicina) en el ajo y antioxidantes y flavonoides en el cacao. La ingesta de café ha demostrado efectos mixtos sobre la PA, no obstante, los antioxidantes contenidos en esta infusión, contrarrestan el posible efecto hipertensor observado para la cafeína (Chrysant, 2017). Otros alimentos como cereales integrales, frutas, frutos secos, huevos y productos lácteos han sido relacionados con menor riesgo de HTA. La ingesta de carne roja y procesada como así también las bebidas azucaradas presentaron un efecto opuesto (Schwingshackl et al., 2017).

En el último tiempo, el estudio de los patrones alimentarios y su impacto sobre la salud cardiovascular ha ganado auge en la epidemiología nutricional (Viola et al., 2020). En este contexto, el Enfoque alimentario para detener la HTA (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH), rico en cereales integrales, verduras, frutas, legumbres, nueces, carnes magras, lácteos con bajo contenido en grasa y un aporte limitado de sodio ha demostrado una disminución significativa de la PA (Marchiori et al., 2017; Defagó et al., 2019; Viola et al., 2020). El Patrón Mediterráneo, basado fundamentalmente en una ingesta alta de frutas, verduras, legumbres, frutos secos, semillas, cereales integrales, pescado y aceite de oliva, con una ingesta baja de carnes rojas y procesadas, azúcares y dulces presenta amplios beneficios sobre la salud cardiovascular (Marchiori et al., 2017; Defagó et al., 2019; Viola et al., 2020). Otros enfoques dietéticos tales como, Bajo en grasas, Alto en proteínas, Paleolítico, Bajo en hidratos de carbono, Bajo en índice glucémico y Bajo en sodio, tendrían efecto antihipertensivo (Schwingshackl et al., 2019). La identificación de los factores dietéticos con el mayor potencial para reducir la ECV es de gran importancia científica, constituyendo el enfoque básico de la prevención y terapéutica de las ECV en la salud pública (Mozaffarian et al., 2011; Mozaffarian, 2016; Morera et al., 2019).

1.1.4. Hipertensión arterial, disfunción endotelial e inflamación vascular

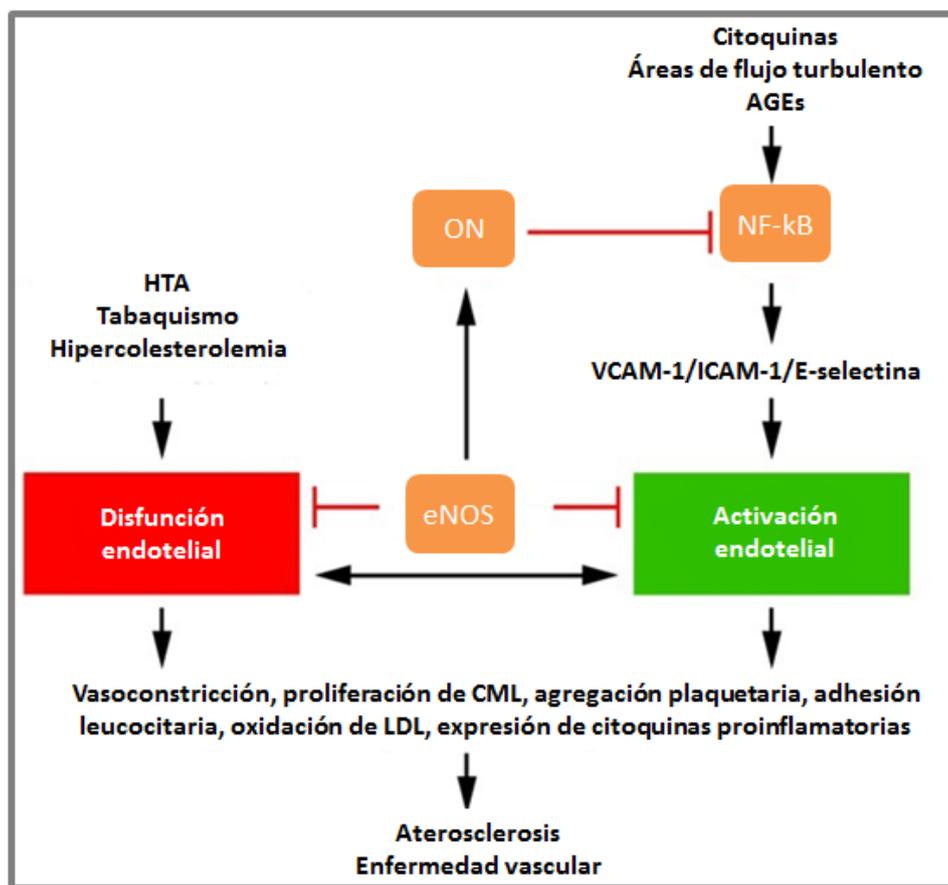
La HTA está estrechamente vinculada al desarrollo de la aterosclerosis. La inflamación podría ser uno de los mecanismos subyacentes que relaciona funcionalmente ambas patologías (Li y Chen, 2005; Konukoglu y Uzun, 2017). La evidencia científica ha demostrado una asociación entre la HTA y los marcadores de inflamación, como así también, un incremento de los marcadores de respuesta inflamatoria con el riesgo de desarrollar HTA (Rodríguez-Iturbe et al., 2014; Pietri et al., 2015; Ruan y Gao, 2019). Los mecanismos patogénicos que intervienen en la HTA, como el desequilibrio de la homeostasis vascular, la disfunción endotelial, la desregulación del sistema inmune y el estrés oxidativo, propician el desarrollo de la inflamación vascular y la aterosclerosis con el consiguiente riesgo cardiovascular (Konukoglu y Uzun, 2017).

Se conoce que la integridad del endotelio resulta crucial en la homeostasis vascular. Las células endoteliales producen moléculas de señalización, entre ellas el óxido nítrico, que participan en la modulación de diversas funciones ateroprotectoras de origen endotelial (Ruilope et al., 2007). Claramente, los factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes, dislipemia e HTA inducen inflamación y disfunción vascular. En relación a la HTA, la evidencia científica muestra que en presencia de esta patología, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la producción local de algunos péptidos vasoactivos, entre ellos la angiotensina II, se asocian al aumento de la PA, como así también al desarrollo del estrés oxidativo y la expresión de citoquinas proinflamatorias. Ésta últimas son moduladas a través de la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), lo que da inicio a la activación de las células endoteliales y la expresión y secreción de moléculas de adhesión leucocitaria (VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina), propiciando la migración, reclutamiento y adhesión de células inflamatorias (Monocitos y Linfocitos T) (Liao, 2013; Husain et al., 2015). Además, la inactivación del óxido nítrico por acción de los estímulos aterogénicos, aumenta la expresión endotelial de moléculas de adhesión, provocando la pérdida de su efecto antiinflamatorio (Grandl y Wolfrum, 2018). El resultado de un endotelio disfuncional se traduce en el deterioro de importantes funciones inherentes del tejido endotelial que participan en la biología vascular. La disfunción endotelial conduce al desequilibrio de funciones de anticoagulación, regulación del tráfico de fluidos y moléculas entre la sangre y los tejidos, reparación y modulación del flujo sanguíneo, promoviendo un medio proaterogénico (Liao, 2013; Gutiérrez et al., 2013; Dinh et al., 2014; De Miguel et al., 2015). Así, la inflamación vascular y el daño endotelial son el resultado de un sistema complejo, en donde convergen mecanismos fisiopatológicos mediados por la activación sostenida del sistema inmune, la

sobreexpresión de moléculas proinflamatorias y los defectos en la resolución de la inflamación (Kasikara et al., 2018).

Entender la HTA como una enfermedad de base inflamatoria permite dar paso a nuevas dianas terapéuticas, con la inclusión de medicamentos con efectos antiinflamatorios y el abordaje nutricional desde una perspectiva más amplia.

La Figura 1 sintetiza los mecanismos patogénicos que vinculan a la disfunción endotelial, activación endotelial e inflamación vascular con el desarrollo de la aterosclerosis (Liao, 2013).



HTA: hipertensión arterial; ON: Óxido nítrico; NF-kB: Factor de transcripción nuclear kappa-B; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; CML: células del músculo liso; AGEs: Productos finales de glicación avanzada; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Figura adaptada de Liao, 2013

Figura 1: Mecanismos biológicos de vinculación entre la disfunción endotelial, inflamación y aterosclerosis

1.1.5. Biomarcadores

Los biomarcadores representan una “característica definida que se mide como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención” (FDA-NIH, 2016). De acuerdo a su aplicabilidad, los biomarcadores se pueden clasificar en biomarcadores de diagnóstico, de seguimiento y de respuesta. Los biomarcadores de diagnóstico son aquellos que detectan o confirman la presencia de una enfermedad o condición de interés, por ejemplo mutaciones genéticas. Los biomarcadores de seguimiento pueden medirse en serie para evaluar el estado de una enfermedad o condición médica en busca de evidencia de exposición a un producto médico, agente ambiental o biológico, por ejemplo, las mediciones de hemoglobina glicosilada (Hb A1C) en respuesta al tratamiento diabético. Los biomarcadores de respuesta son aquellos que permiten valorar los cambios en respuesta a la exposición a un producto médico o un agente ambiental, tales como los biomarcadores nutricionales que permiten conocer la exposición del individuo a determinado alimento o nutriente (Defago et al, 2010; Califf, 2018). Los marcadores biológicos constituyen una herramienta eficaz y complementaria de diagnóstico y pronóstico en el contexto de la prevención cardiovascular (Taqui y Daniels, 2013). Además, la utilidad de múltiples biomarcadores cardiovasculares radica en la importancia de obtener información sobre la integración de los procesos fisiopatológicos que subyacen a las diversas alteraciones del sistema cardiovascular enfermo, con el propósito de refinar la intervención terapéutica de una población/persona en particular (Adamcova y Šimko, 2018).

1.1.5.1. Biomarcadores de inflamación vascular

Se conoce que la aterosclerosis no se produce meramente por el acumulo de lípidos en la pared arterial. Por el contrario, el reconocimiento de la misma como un proceso activo de reacción tisular, ha puesto de relieve el papel de la inflamación en el desarrollo de las ECV (Wolf y Ley, 2019). Aunque existen terapias para reducir las concentraciones de lípidos sanguíneos y disminuir el riesgo cardiovascular, aún persisten altas tasas de mortalidad por ECV en todo el mundo (GBD, 2019). Varios estudios clínicos tendientes a disminuir los lípidos sanguíneos usando estatina han mostrado disminuir el perfil inflamatorio y el riesgo cardiovascular. Entre ellos, el estudio JUPITER (del inglés, Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), puso de manifiesto que la terapia con estatinas disminuye de manera concomitante las concentraciones séricas de las lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoproteins, LDL) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) en personas sin dislipemia pero con niveles altos de inflamación, disminuyendo el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (Ridker et al.,

2008). El ensayo clínico 22 PROVE-IT TIMI conducido por Pfizer (del inglés, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction,) mostró un riesgo de ECV menor en pacientes que redujeron los niveles de LDL a <70 mg/dL y la PCR-us por debajo de 1 mg/L después de la terapia con estatinas (Ridker et al., 2005). Todo esto pone en evidencia que los mecanismos inflamatorios tendrían un papel causal en el desarrollo de las ECV (Geovanini y Libby, 2018) y, la identificación de biomarcadores inflamatorios adecuados podría proporcionar un complemento para estratificar el riesgo de los pacientes y optimizar su tratamiento (Ammirati et al., 2015).

Diversas citoquinas, proteínas involucradas en vías de señalización inflamatoria, lípidos bioactivos y moléculas de adhesión, han sido estudiadas como biomarcadores de respuesta inflamatoria asociados a la enfermedad aterosclerótica desde etapas tempranas de la enfermedad hasta las complicaciones trombóticas (Zhu et al, 2018). Aunque a la fecha no se dispone de un biomarcador específico de la enfermedad, la PCR-us ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares futuros (Ridker 2008; Koenig et al., 2013). Además, la interleuquina 6 (IL-6), citoquina que participa en diversas vías moleculares y celulares, ha sido relacionadas con la inflamación vascular y el desarrollo de la aterosclerosis subclínica (Weiner et al., 2014). Otros marcadores inflamatorios, tales como, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2), las moléculas de adhesión P-selectina y E-selectina y reactivos de fase aguda, como el amiloide A y fibrinógeno, han sido estudiados en diferentes contextos clínicos y relacionados con la predicción de los eventos cardiovasculares (Poredos y Jezovnik, 2016). A continuación, se describen los marcadores de inflamación propuestos en el presente trabajo:

PCR-us

Se conoce que la PCR es una proteína de fase aguda ligada estrechamente a la inflamación. Sin embargo, también ha sido encontrada incrementada en sangre en procesos infecciosos, injuria o daño tisular (Sproston y Ashworth, 2018). En condiciones normales, los niveles séricos de PCR en personas adultas oscilan en 0,8 mg/L (Sproston y Ashworth, 2018), no obstante, este valor puede variar en presencia de otros factores incluidos los polimorfismos del gen PCR (Devaraj et al., 2006). A través de ensayos de “alta sensibilidad”, la PCR sérica puede ser detectada en concentraciones muy bajas, siendo la PCR-us uno de los biomarcadores más utilizado en la medicina cardiológica. Diversos estudios epidemiológicos, tales como el estudio de Salud de los Médicos (Physicians' Health Study) (Ridker et al., 1997), el estudio de Salud de las Mujeres (Women's Health Study) (Ridker et al., 1998) y el estudio del Corazón de Framingham (Framingham Heart Study) (Rost et al., 2001) han demostrado una

correlación entre sus niveles y la progresión y gravedad de las ECV (Li et al., 2017). Analizada en el contexto de riesgo del paciente, las concentraciones de PCR-us <1, 1-3 y >3 mg/L, denotan riesgo leve, medio y alto de eventos vasculares futuros, respectivamente. Además, algunos algoritmos han mejorado significativamente la predicción del riesgo cardiovascular global al incorporar la PCR-us dentro de los factores de riesgo tradicionales (Ridker y Silvertown, 2008).

La PCR es sintetizada por el hígado en presencia de citoquinas proinflamatorias, tales como la IL-6 liberada por las células inmune en respuesta al daño endotelial (Tanaka y Kishimoto, 2014). Su relación con la ECV aterosclerótica se produce como resultado de diversos mecanismos, por ejemplo, la PCR tiene la capacidad de unirse a las LDL oxidadas o modificadas enzimáticamente, promoviendo la transformación de macrófagos a células espumosas. Además, la PCR favorece la formación del trombo al inducir la activación y agregación plaquetaria, inhibe la producción de óxido nítrico endotelial y contribuye a la inestabilidad de la placa al aumentar la expresión de las moléculas de adhesión (Badimon et al., 2018).

IL-6

La IL-6 es un miembro de la familia de las citocinas proinflamatorias que induce la expresión de una variedad de proteínas hepáticas responsables de la inflamación, por ejemplo, la PCR. Otras funciones de esta citoquina son la activación de las células endoteliales, el aumento de la coagulación, la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y la proliferación y diferenciación de linfocitos (Hartman y Frishman, 2014; Uciechowski y Dempke, 2020).

La IL-6 es secretada por diversas células inmunes en respuesta a infecciones agudas, inflamación crónica, obesidad y estrés fisiológico (Hartman y Frishman, 2014). Sus niveles en sangre en individuos sanos oscilan en el rango de 1-5 pg/mL. En condiciones de inflamación, las concentraciones de IL-6 se incrementan de manera variable, dependiendo de la severidad de la respuesta inflamatoria (Rose-John, 2018). La IL-6 ha sido relacionada con numerosas enfermedades de base inflamatoria, entre ellas, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, varios tipos de cáncer y la aterosclerosis (Calabrese y Rose-John, 2014). Esta citoquina presenta dos vías de señalización distintas que conduce a actividades biológicas diferentes. En este sentido, la señalización clásica de IL-6 (mediada por el receptor IL-6R unida a la membrana) es principalmente regenerativa, protectora y antiinflamatoria, mientras que la señalización trans de IL-6 a través del receptor IL-6R soluble, es proinflamatoria (Schaper y Rose-John, 2015).

Estudios en humanos ponen en evidencia la relación entre la IL-6, inflamación y aterosclerosis. Así, los resultados del ensayo STABILITY (del inglés, Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) muestran una fuerte asociación entre los niveles de IL-6 y eventos clínicos de origen cardiovascular (Held et al., 2017). El estudio MESA (del inglés, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) pone en evidencia la relación entre la IL-6 y las ECV ateroscleróticas, pudiendo este biomarcador predecir algunos eventos cardiovasculares en paciente asintomáticos (Cainzos-Achirica et al., 2018). Además, los niveles de IL-6 estarían vinculados con el crecimiento de la placa de aterosclerosis, constituyendo un marcador progresivo de esta enfermedad (Eltoft et al., 2018).

1.1.5.2. Biomarcadores Lipídicos

Se ha establecido que la ingesta de ácidos grasos (AG) dietarios tiene un impacto sustancial sobre la inflamación vascular y el desarrollo de las ECV, por tanto, la determinación de biomarcadores lipídicos resulta importante para complementar las investigaciones en salud cardiometabólica, reduciendo los errores metodológicos propios de las encuestas alimentarias (Jackson y Harris, 2018). Aunque los AG séricos se consideran biomarcadores fiables de su ingesta alimentaria, algunos factores tales como la síntesis endógena, la variación genética, edad, sexo y el estilo de vida, afectan su concentración sanguínea (Hodson et al., 2008; Lankinen et al., 2018). No obstante, investigaciones en humanos han demostrado que ciertos AG plasmáticos, particularmente los AG poliinsaturados (AGPI) de cadena larga, constituyen marcadores biológicos adecuados para su ingesta habitual (Sotos-Prieto et al., 2019; Khor et al., 2019; Shijo et al., 2019).

Los AG son moléculas dinámicas capaces de modular una amplia gama de vías de señalización celular, afectando la respuesta inflamatoria y el desarrollo de enfermedades no transmisibles (Defagó et al., 2010). En este contexto, el perfil de AG en sangre han sido relacionados con el riesgo de ECV, entre ellos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular (Chowdhury et al., 2014; Lemaitre et al., 2018; Marklund et al., 2019; Borges et al., 2020), como así también marcadores metabólicos y citoquinas proinflamatorias (Muralidharan et al., 2019, Díaz-Gerevini et al., 2019). En general, la literatura científica reporta que los AGPI omega 3 (n-3) séricos, especialmente los AG eicosapentaenoico (20:5 n-3, EPA) docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA) presentan propiedades antiinflamatorias en comparación con los AGPI omega 6 (n-6), los cuales constituyen precursores de diversos eicosanoides inflamatorios (Comba et al., 2010). Por otra parte, los AG saturados (AGS) circulantes podrían exacerbar la inflamación, mientras

que los AG monoinsaturados (AGMI) tendrían efectos mixtos (Schwingshackl y Hoffmann, 2012).

1.1.5.3. Biomarcadores Protrombóticos

Dentro de estos marcadores, el fibrinógeno es una glucoproteína plasmática, de síntesis hepática, cuya concentración en sangre oscila entre 1,5 - 3,5 g/L (Tiscia y Margaglione, 2018). En presencia de inflamación, las citoquinas proinflamatorias y, particularmente la IL-6, estimulan la producción de fibrinógeno (Carty et al., 2010), pudiendo alcanzar valores mayores a 7 g/L en presencia de cuadros clínicos agudos. Esta proteína está implicada tanto en los procesos inflamatorios, como así también, en la cascada enzimática de coagulación, poniendo en evidencia su efecto proinflamatorio y procoagulante (Davalos y Akassoglou, 2012). Por un lado, el fibrinógeno se une a receptores específicos de diferentes células inmunes, como macrófagos y monocitos, activando la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias (Hsieh et al., 2016; Göbel et al., 2018). Por otra parte, en respuesta al daño vascular, los niveles elevados de fibrinógeno promueven la interacción entre plaquetas circulantes, la agregación plaquetaria al subendotelio expuesto y la superficie adecuada para la formación de fibrina (Rajtari et al., 2005). Ésta última, formada por la escisión enzimática del fibrinógeno a partir de la trombina, forma una malla proteica. Esta malla, junto a las plaquetas y factores de coagulación recubren y dan resistencia al coágulo sanguíneo (Kattula et al., 2017). La estructura del coágulo de fibrina se asocia con las patologías clínicas. Así, redes densas de fibras delgadas y compactas implican mayor riesgo trombótico, mientras que redes gruesas de fibras menos compactas se asocian con mayor riesgo de sangrado (Weisel y Litvinov, 2017).

Los elevados niveles plasmáticos del fibrinógeno han sido fuertemente correlacionados con la enfermedad aterosclerótica (Rajtari et al., 2005; Cerit, 2017). Sus mecanismos subyacentes están vinculados al incremento de sustancias vasoactivas, migración y desorganización de las células endoteliales con la consecuente alteración en las propiedades de permeabilidad endotelial y la provisión de una superficie de absorción para el acúmulo de LDL extracelular, entre otros (Bridge et al., 2014). Además, el fibrinógeno constituye la proteína de coagulación más abundante en la circulación y, en concentraciones plasmáticas elevadas, representa un riesgo adicional a los factores convencionales más importantes de las ECV (de Moerloose et al., 2010).

1.2. ATEROSCLEROSIS

1.2.1. Generalidades de la aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica del espacio subendotelial (íntima) que afecta a grandes y medianas arterias, principalmente aorta, coronarias, ilíacas y femorales, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Dado que la aterosclerosis suele ser asintomática, resulta difícil determinar su incidencia con precisión, no obstante, las ECV isquémicas representan la primera causa de muerte de nuestro país (GBD Diseases and Injuries Collaborators, 2019).

En líneas generales, la aterosclerosis es el resultado de la interacción entre los factores de riesgos tradicionales, tales como niveles elevados de LDL, la desregulación del sistema inmune y el daño hemodinámico, siendo la inflamación la vía biológica que vincula mecánicamente las alteraciones sucedidas en la pared del vaso (Zhu et al., 2018). Por tanto, las células endoteliales, leucocitos y las células del músculo liso de la íntima, tienen una amplia participación en el desarrollo de esta enfermedad (Falk, 2006).

El inicio de la aterosclerosis comienza en etapas tempranas con cambios histopatológicos, en tanto que, el desarrollo y progresión ocurren a lo largo de los 40 o 50 años. La presencia de estrías grasas en las paredes arteriales (zonas delgadas, planas y de coloración amarilla en la íntima) constituye la primera etapa establecida. Posteriormente estas estrías crecen de manera progresiva hasta convertirse en placas de ateroma (Murgia et al., 2020). La placa de ateroma está formada principalmente por células espumosas (núcleo lipídico) rodeado de células musculares lisas y una matriz rica en colágenos, que reduce el flujo sanguíneo de manera variable (Libby et al., 2019). Aunque ciertos tipos de ateromas pueden permanecer estables durante muchos años, otros se rompen (placas inestables o vulnerables), produciendo el desarrollo de eventos clínicos potencialmente mortales, tales como los ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (Mangge y Almer, 2019). Si bien, la aterosclerosis puede afectar cualquier órgano o tejido, las arterias que irrigan el corazón, cerebro, riñones, extremidades inferiores e intestino delgado son las más afectadas (Schramm et al., 2011; Herrington et al., 2016).

Los factores de riesgo de aterosclerosis clásicos, entre ellos, tabaquismo, dislipidemia, HTA, hipercolesterolemia y diabetes mellitus, propician el desarrollo de la aterosclerosis a través de mecanismos vinculados al daño endotelial. Otros como la inflamación y la hematopoyesis clonal emergen como nuevos factores de riesgos (Libby et al., 2019). En fase subclínica, el diagnóstico temprano a través de técnicas de imágenes no invasivas y la estratificación del riesgo mediante puntuaciones clínicas permite retrasar, prevenir o predecir

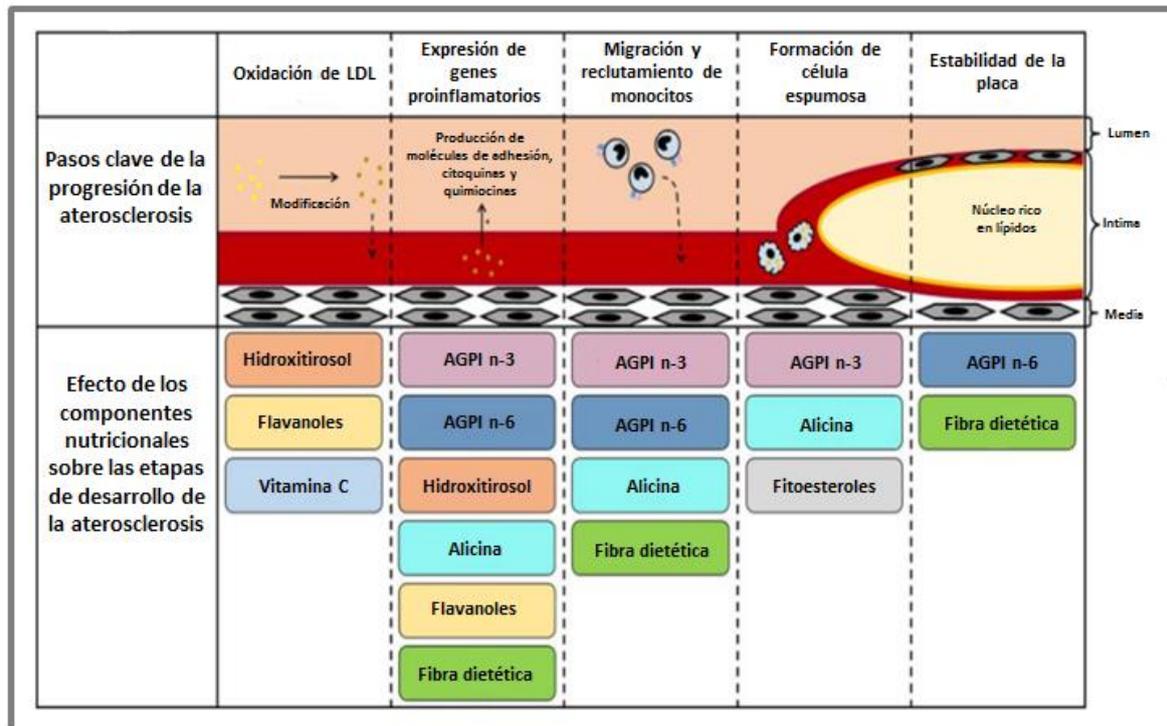
los eventos cardiovasculares futuros (Takx et al., 2016). Además, los cambios generalizados en el estilo de vida desde etapas tempranas, que incluyan mejoras en la alimentación con énfasis en la inclusión de alimentos cardiosaludables, y el manejo de las lipoproteínas desde un enfoque individualizado, constituyen objetivos claves en la prevención primaria y secundaria de las ECV (Ferrières, 2015).

1.2.2. Aterosclerosis y alimentación

Diferentes estudios han puesto de manifiesto un papel protector de la dieta sobre el riesgo de la aterosclerosis, poniendo énfasis en el efecto de alimentos, nutrientes y compuestos bioactivos específicos (Torres et al., 2015). En este sentido, el consumo de fibra, esteroles y estanoles vegetales, niacina, taurina, aceite de oliva, soja, AGPI n-3, antioxidantes, vitaminas y minerales pueden atenuar algunos mecanismos. Entre los mecanismos vinculados al desarrollo de la enfermedad se pueden mencionar: la oxidación de LDL, la expresión de genes proinflamatorios, la migración de monocitos, la formación de células espumosas y la estabilidad de la placa. La Figura 2 esquematiza los efectos de los compuesto nutricionales sobre las diferentes etapas en la génesis de la aterosclerosis (Moss y Ramji, 2016; Ruiz-León et al., 2019; Soliman, 2019; Yamagata, 2019).

El patrón alimentario Mediterráneo ha demostrado tener efectos inmunomoduladores, con impacto en la inflamación vascular, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, factores implicados en el desarrollo de la aterosclerosis (Ditano-Vázquez et al., 2019). Otros patrones alimentarios han sido estudiados en relación con la prevención o promoción de la aterosclerosis (Defago et al., 2014; Nettleton et al., 2007). En Argentina, la adherencia a los patrones alimentarios identificados, entre ellos, el tradicional, prudente y procesado, mostraron relaciones diferenciales con los marcadores de disfunción endotelial (Defagó et al., 2019).

Aunque en la etiopatogenia y fisiopatología de la aterosclerosis existen diversos mecanismos y vías biológicas, en el último tiempo, la microbiota intestinal ha sido motivo de estudio en relación al metabolismo lipídico y ECV. En este sentido, se ha identificado que los AG de cadena corta, producto de la fermentación de la fibra dietética por parte de los microorganismos de la microbiota intestinal, exhiben una amplia gama de funciones, desde la regulación inmunitaria, la inflamación crónica, los trastornos metabólicos y la aterosclerosis, en el huésped (Ohira et al., 2017). Además, la disbiosis asociada a un consumo de determinadas fuentes de alimentos de origen animal, puede generar algunos metabolitos que están implicados en el desarrollo de la aterosclerosis y sus consecuencias en las ECV (Pieczynska et al., 2020; Wan et al., 2019)



AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6

Figura adaptada de Moss y Ramji, 2016

Figura 2: Efectos de la alimentación sobre mecanismos subyacentes de aterosclerosis

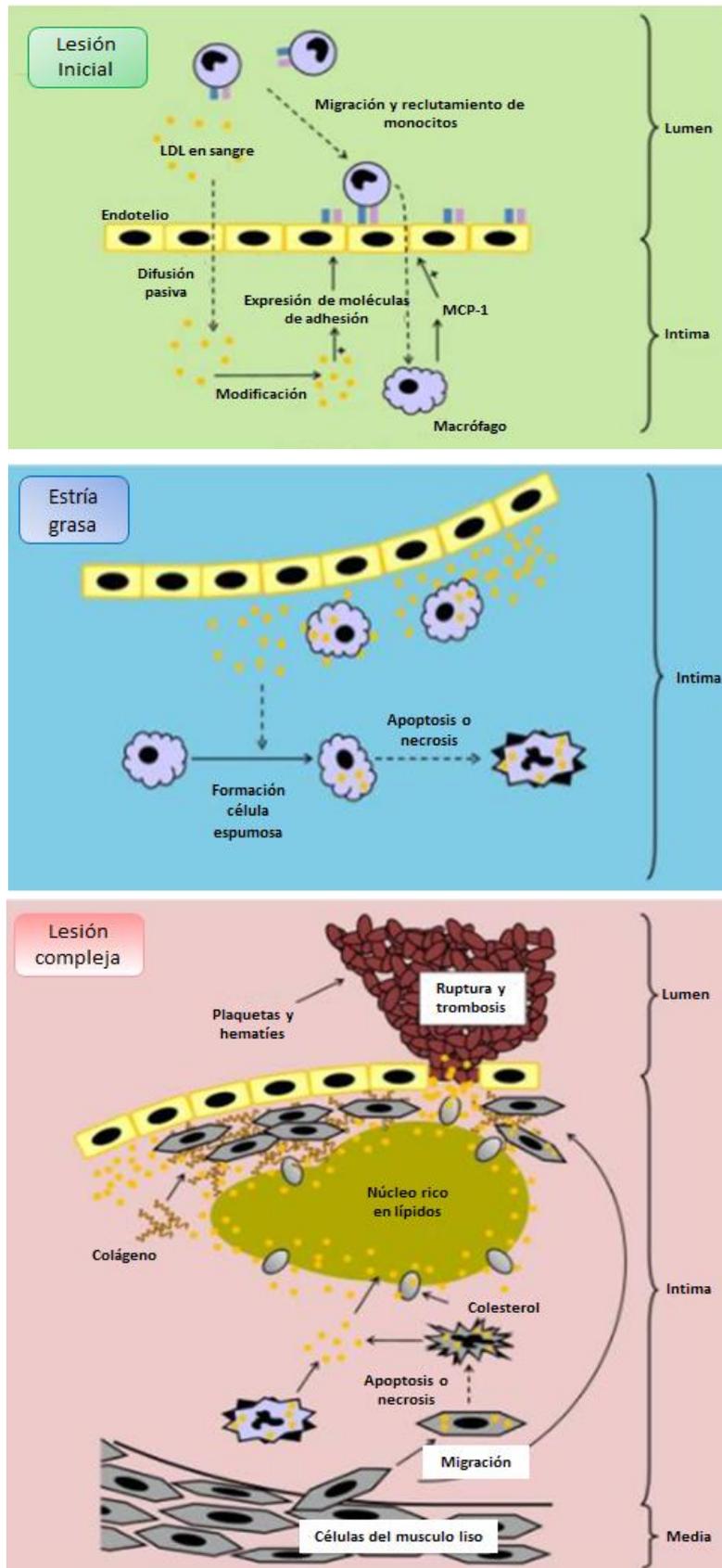
1.2.3. Aterosclerosis e inflamación

Un endotelio disfuncional inducido por la presencia de factores de riesgo propicia el terreno para el desarrollo de la aterosclerosis (Lechner et al., 2020). Uno de los eventos más tempranos de la aterosclerosis o también llamada aterogénesis es la retención de las LDL (que contienen apolipoproteína B) dentro del espacio subendotelial de las arterias. Las partículas LDL más pequeñas poseen afinidad por los proteoglicanos que se encuentran en el espacio subendotelial, lo que favorece la retención de las LDL en la capa intima de las arterias (Lorenzatti y Toth, 2020). Este proceso conlleva a la activación de las células endoteliales vasculares y la expresión de una gran variedad de citoquinas y quimioquinas proaterogénicas, tales como la proteína quimioatrayente de monocitos 1, IL-8, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), E-selectina, P-selectina, y otros mediadores inflamatorios (Petrie et al., 2018). La expresión de estos mediadores estimula la migración de los monocitos circulante (particularmente monocitos proinflamatorios con altos niveles de complejo 6 del antígeno linfocitario (LY6C- locus C1, por sus siglas en inglés), su adhesión a las células endoteliales activadas, infiltración a la capa intima de la arteria y diferenciación en macrófagos (Tabas y Lichtman, 2017). En paralelo, las

LDL se modifican por oxidación u otros procesos, acumulándose en la pared interna del vaso. Los macrófagos, las células inmunes más abundantes dentro de la íntima vascular, expresan receptores *scavenger* para absorber las LDL oxidadas, convirtiéndose en células espumosas. Con la formación de las células espumosas y su proliferación y acumulación progresiva, se desencadena una serie de respuestas proinflamatorias, que contribuyen al desarrollo de la placa aterosclerótica y las complicaciones trombóticas (Geovanini y Libby, 2018). Finalmente, los fibroblastos derivados de las células del músculo liso, ingresan a la íntima y forman una capa fibrosa colágena que recubre el núcleo lipídico de la placa. Por otra parte, la interacción de los macrófagos activados (fenotipo proinflamatorio y proaterogénico) con otras células inmunes, tales como células T y dendríticas, que ingresan a la lesión aterosclerótica, promueven la expresión de citoquinas y eicosanoides que sostienen la respuesta proinflamatoria. La activación del sistema inmune de manera prolongada desempeña un papel central en la desestabilización de la placa. En este sentido, los macrófagos secretan metaloproteinasas de la matriz que degradan las fibras de colágeno en la matriz extracelular de la placa, resultando en ruptura, sangrado y trombosis (Kleinegris et al., 2012). La Figura 3 esquematiza el proceso de aterosclerosis, desde etapas iniciales, que incluyen el depósito de grasa seguida de una fuerte respuesta inmunológica, hasta etapas avanzadas con la formación de placas de ateromas en las paredes de grandes y medianas arterias (Moss y Ramji, 2016).

Claramente, la persistencia de la respuesta inflamatoria o la desregulación entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios juegan un papel crucial en la cascada de eventos patológicos que conducen a la aterosclerosis. Sin embargo, los defectos en la resolución de la inflamación sucedidos a lo largo del proceso aterosclerótico, aún no es claro. En el último tiempo, se ha propuesto el concepto de *inmunidad entrenada* como mecanismo vinculante entre la inflamación no resuelta y el desarrollo de la aterosclerosis. En este contexto, estudios en modelos experimentales han demostrado que las células relacionadas con la aterosclerosis pueden entrenarse para desarrollar un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico a largo plazo. Por ejemplo, los monocitos/macrófagos expuestos a estímulos primarios (microorganismos) crean una memoria duradera de este encuentro y, en consecuencia, mejoran la respuesta proinflamatoria en un desafío posterior (van der Heijden et al., 2018).

Así, en concreto, una comprensión más profunda de los mecanismos intracelulares que subyacen la inflamación vascular, permitirá el desarrollo de nuevas estrategias basadas en la inmunidad como diana terapéutica, en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis (Pedro-Botet et al., 2020).



MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; LDL: lipoproteína de baja densidad

Figurada adapta de Moss y Ramji, 2016

Figura 3: Proceso de formación de placa de aterosclerosis

1.2.4. Grosor miointimal carotideo y aterosclerosis

La medición del grosor miointimal carotideo (GMIC) constituye un método de detección precoz, económico, fácil, no invasivo, seguro y reproducible, que permite medir la carga aterosclerótica, detectando el engrosamiento de la pared arterial, antes de que se produzca la afectación de la luz en el lecho vascular (fase subclínica) (Nezu et al., 2016). Además, la medición del GMIC como herramienta de detección en la práctica clínica en asociación con los factores de riesgo tradicionales, puede mejorar la estratificación del riesgo y las decisiones con respecto a las intervenciones terapéuticas (Centurión, 2016). No obstante, el aumento del grosor de la íntima-media de la carótida puede estar condicionado por la edad y ciertos factores de riesgo cardiovasculares, tales como la HTA (Polak et al., 2010).

El GMIC es el resultado de la medición de la distancia entre las interfaces íntima-lumen y media-adventicia de la arteria carótida a partir de una imagen tomada por ultrasonido. El incremento de dicho espesor puede estar determinado por la sobrecarga lipídica de la íntima como manifestación temprana de la aterosclerosis (Onut et al., 2012; Centurion, 2016). La metodología para el estudio del GMIC puede ser automática con software o de manera manual, esta última con un nivel de error mayor. Además, la literatura de manera clásica refiere como límite superior 1 mm, sin embargo, el valor normal del GMIC depende, en parte, de la edad y el sexo, reportando valores mayores en los hombres con respecto a las mujeres (Randrianarisoa et al., 2015). Por tanto, el punto de corte entre el valor normal o patológico del GMIC, podría considerarse al percentil 75 ajustado al género, edad y raza de la población estudiada, según lo reportado por Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía (Stein et al., 2008). La presencia de placa carotidea es un marcador de severidad “per se” de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria (Inaba et al., 2012). Sin embargo, la inclusión de las placas ateromatosas en la medición del GMI de la carótida, como así también los criterios para definir su presencia, sigue siendo un aspecto controvertido. Por ejemplo, diversos estudios miden el GMI de la carótida en una región libre de placas (Folsom et al., 2008; Polak et al., 2011), mientras que otros, incluyen las placas al medir el GMIC (Rosvall et al., 2005). En relación a la definición de placa de aterosclerosis, esta puede variar, siendo estructuras focales que invaden la luz arterial al menos 0,5 mm o, un valor de al menos el 50% de medición del GMI circundante o un grosor desde la interface media-adventicia a la interface íntima-lumen >1,5 mm (Nezu et al., 2016). Además, las placas ateromatosas pueden clasificarse según su ecogenicidad, textura, superficie y gravedad (SAC, 2006). El GMIC, la placa de aterosclerosis y estenosis carotidea, se utilizan ampliamente como marcadores tempranos de aterosclerosis, constituyendo fuertes predictores de muertes futuras y eventos cardiovasculares (Yang et al., 2020).

1.3. LÍPIDOS DIETARIOS

1.3.1. Generalidades de los lípidos

Los lípidos, ampliamente distribuidos en animales y vegetales, comprenden un grupo heterogéneo de sustancias orgánicas similares entre sí por sus características de solubilidad: poco o nada solubles en agua y solubles en solventes orgánicos (de Carvalho y Caramujo, 2018).

Casi todos los lípidos se encuentran formados por AG. Desde el punto de vista químico los lípidos se clasifican en simples y complejos. Los lípidos simples son los acilgliceroles (mono, di y triglicéridos) y las ceras. Los lípidos complejos comprenden fosfolípidos, glicolípidos o cerebrósidos, lipoproteínas e isoprenoides (Burdge y Calder, 2015).

Una vez ingeridos por un organismo animal, los lípidos son procesados por diferentes lipasas (salival, gástrica y pancreática) que catalizan la hidrólisis de los triglicéridos a glicerol, monoglicéridos y AG. Después de la hidrólisis, los AG ingresan al enterocito, donde son utilizados para sintetizar triglicéridos o grasas neutras, cuyo catabolismo en los tejidos genera abundante energía (Goodman, 2010).

1.3.2. Estructura y clasificación de los ácidos grasos

Los AG son cadenas con un número par de átomos de carbono, no ramificadas, unidas por enlaces químicos entre sí y a un grupo carboxilo (Fahy et al., 2009). En general, todos los AG forman lípidos simples y complejos y sólo en una pequeña proporción permanecen como AG libres.

Los AG son los componentes principales de todas las membranas biológicas (forman parte de esfingolípidos, fosfolípidos, glicolípido) y constituyen importantes fuentes de energía (9 Kcal/g). Además, son precursores de varios mediadores lipídicos bioactivos con amplia participación en los procesos fisiológicos (Esser-von Bieren, 2017).

Según la estructura química y las propiedades bioquímicas los AG se pueden clasificar en dos grupos principales:

- AGS: no contienen dobles enlaces en su cadena principal de carbono.
- AG insaturados (AGI):
 - AGMI: presenta solo un doble enlace.
 - AGPI: contiene dos o más dobles enlaces en su estructura.

Los seres humanos pueden producir todos los AG necesarios, a excepción de los AG linoleico (18:2 n-6, AL) y alfa-linolénico (18:3 n-3, AAL). Estos AG son considerados esenciales y deben ser aportados por la dieta. El 18:2 n-6 es una molécula de 18 átomos de carbono con

dos dobles ligaduras y pertenece a la familia n-6, mientras que el 18:3 n-3 también es una molécula de 18 átomos de carbono, aunque presenta tres dobles enlaces y pertenece a la familia n-3 (McCowen y Bistrrian, 2005).

A partir de reacciones de elongación y desaturación, los AG esenciales derivan en AGPI de cadena larga, tales como los AG γ -ácido linolénico (18:3 n-6, GLA) y araquidónico (20:4 n-6, AA) y los AG docosahexaenoico (22:6 n-3) y eicosapentaenoico (20:5 n-3), considerados altamente importante por sus diversas funciones fisiológicas en cada etapa de la vida humana (Zarate et al., 2017).

1.3.3. Fuentes alimentarias y recomendaciones

Los lípidos dietarios pueden ser de origen vegetal o animal. A excepción de los pescados y frutos de mar que son ricos en AGPI, los lípidos de origen animal contienen una alta proporción de AGS, siendo los AG palmítico (16:0) y esteárico (18:0) los más abundantes de la dieta occidental (Tvrzicka et al., 2011). La mayoría de las grasas vegetales son ricas en AGPI o AGMI, con excepción del aceite de coco y palma, que presenta una gran cantidad de AGS, particularmente los de cadena media (Boateng et al., 2016). Los AG 18:2 n-6 y 18:3 n-3, son los AGPI más abundantes de las familias n-6 y n-3, respectivamente (Wiktorowska et al., 2015). En cuanto a los AGMI, el ácido oleico (18:1 n-9) representa el principal AGMI aportado por la dieta (aproximadamente 90% de todos los AGMI) (Schwingshackl y Hoffmann, 2012).

En la Tabla 1, se detallan los alimentos fuente de los diferentes AG y las recomendaciones dietéticas de diversos organismos de salud y sociedades científicas.

Tabla1: Alimentos fuente y recomendaciones dietéticas de AG según valor energético total

AG	Alimentos Fuente	Recomendación
AGS	Lácteos enteros y derivados, quesos semigrasos y grasos, manteca, crema de leche, carnes grasas, fiambres, embutidos, vísceras, chocolate, aceite de coco y productos de panificación	GAPA: < 10 % del VET ⁽¹⁾
AGMI	Aceituna, aceite de oliva, palta, carne de cerdo	GAPA: por diferencia ⁽¹⁾ AHA: <20% ⁽²⁾ AND/CDA: <25% ⁽³⁾ FAO: 15-20% ⁽⁴⁾
AGPI		GAPA: 6-11 % del VET ⁽¹⁾
n-3	ALA: canola, chía, nueces, soja, semillas de lino, maní y sus aceites. EPA y DHA: sardina, salmón, caballa, arenque y algunos aceites de pescados	AHA: mínimo de porciones de pescado azul/semana (200–500 mg/día de EPA más DHA) ⁽²⁾ GAPA: 0,5-2 % del VET ⁽¹⁾ FAO: 1-2% de energía/día ⁽⁴⁾ ISSFAL: DHA + EPA: 0,65 g/2000 kcal/día. DHA al menos 0,22 g/2000 kcal/día. EPA al menos 0,22 g/2000 kcal/día ⁽⁵⁾
n-6	LA: casi todos los aceites vegetales, especialmente los de cártamo, maíz, girasol y soja. Germen de trigo, sésamos y nueces AA: carnes y huevos	GAPA: 2,5-9 % del VET ⁽¹⁾ AHA: 5-10% de la ingesta energética ⁽²⁾

VET: valor energético total; GAPA: Guía alimentarias para la población Argentina; AHA: American Heart Association; AND/CDA: Academy of Nutrition and Dietetics/Canadian Dietetic Association; FAO: Food Agriculture Organization of the United Nations; ISSFAL: International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. ⁽¹⁾ GAPA, 2016. ⁽²⁾ Sacks et al., 2017. ⁽³⁾ Kris-Etherton e Innis, 2007. ⁽⁴⁾ FAO, 2008. ⁽⁵⁾ Simopoulos et al., 2000.

1.3.4. Ácidos grasos e inflamación vascular

A pesar que en el desarrollo de la aterosclerosis participan factores de muy diversa índole, algunos componentes de la dieta podrían modular los procesos claves involucrados en la génesis y progresión de dicha patología (Casas et al., 2018; Ruiz-León et al., 2019). Los alimentos fuentes de AG y los AG individuales de origen dietarios, han sido estudiados en relación a la promoción o prevención de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular. En particular, en la regulación de la cascada de eventos inflamatorios y procoagulantes que favorecen la formación de la placa ateromatosa (Fritsche, 2015). La cantidad y el tipo de AG

aportado por la dieta tienen efectos diferentes sobre la salud humana. De hecho, estudios clínicos ponen en evidencia que el consumo de alimentos fuente de AGPI n-3 disminuye la inflamación y los factores de riesgo aterogénicos. Por otro lado, un consumo elevado de AGPI n-6 produce un aumento de los marcadores de inflamación. Existen controversias sobre el efecto de los AGS y los AGMI sobre la respuesta metabólica e inflamatoria asociada a la salud cardiovascular (Kris-Etherton y Fleming, 2015; Zhu et al., 2019;).

Los AG participan en la modulación de la función inmune y la respuesta inflamatoria utilizando diferentes mecanismos. A continuación se detallan alguno de los mecanismos:

Modificación de la estructura de las membranas celulares

Los AG derivados de la dieta pueden inducir cambios en la estructura lipídica de las membranas celulares, (ya sea como AG libres o como lípidos complejos) afectando sus propiedades y funciones biofísicas. Por ejemplo, se ha demostrado que la fluidez de la membrana está implicada en numerosas funciones celulares y, el consumo de diferentes AG puede afectar esta propiedad (Ibarguren et al., 2014). En este sentido, la incorporación desde la dieta de AGPI produce un aumento en la fluidez, mientras que el consumo elevado de AGS presenta un efecto opuesto, afectando los receptores de la superficie de membrana. Dentro de este apartado, cabe mencionar las balsas de membrana (*membrane rafts*), también conocidos como balsas de lípidos (*lipid rafts*). Estas últimas son dominios pequeños (10–200 nm), heterogéneos, altamente dinámicos, ricos en colesterol, esfingolípidos y glucolípidos que pueden modificarse y alterar las propiedades de las membranas (Pike, 2006). Los lípidos polares en las balsas lipídicas están predominantemente acilados por AGS, mientras que la superficie que rodea a los *rafts* de lípidos está compuesta por AGPI. Los *rafts* lipídicos son utilizados por proteínas específicas como plataformas para su actividad, entre ellas, la comunicación entre diversos tipos de células, el tráfico de membrana y la regulación y transducción de señales relacionados con la adhesión celular, la migración, supervivencia y proliferación celular.

Los AG dietarios pueden modificar la estructura y organización de los *rafts*, provocando cambios en las vías de señalización celular, influyendo de manera positiva o negativamente en la expresión génica para mediadores proinflamatorios. En este sentido, estudios en células inmunes han demostrado que los AGPI n-3 pueden modificar el tamaño y/o la estabilidad de la balsa lipídica (Kim et al., 2014) alterando la activación y diferenciación de las células. No obstante, el efecto de los AGPI n-3 sobre los *rafts* puede diferir. El AG DHA puede remodelar la estructura de las membranas con mayor eficacia que el EPA (Williams et al., 2012).

Alteración en las vías de señalización intracelular y modificación en la expresión génica

Los AG, principalmente los AGPI, pueden modular diversas vías de señalización intracelular a través de la activación de ciertos factores de transcripción, afectando la expresión de los genes inflamatorios y metabólicos (Rodríguez-Cruz y Serra, 2017; Mathers, 2017; Ma y Ordovas, 2017). En este sentido, dos factores de transcripción que desempeñan un papel en la inflamación, el NF- κ B y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ) han sido estudiados en relación a los AG (Comba et al., 2011). El NF- κ B es un heterodímero (subunidades p50/p65) que se encuentra inactivo en el citoplasma unido a la proteína inhibidora I κ B α . Su importancia radica en la expresión de citoquinas inflamatorias, entre ellas la IL-6, moléculas de adhesión y los genes de ciclooxigenasa-2 (Miraghazadeh y Cook, 2018). En presencia de ciertos estímulos extracelulares el NF- κ B se activa, lo que implica la fosforilación de la subunidad inhibidora (I κ B), permitiendo la translocación del dímero p65 al núcleo de la célula y, en consecuencia, la expresión de moléculas inflamatorias (Mitchell y Carmody, 2018). Se cree que el segundo factor de transcripción, el PPAR- γ , actúa de manera antiinflamatoria (Comba et al., 2011). Aunque el PPAR- γ regula directamente la expresión de genes inflamatorios, también interfiere con la activación de NF- κ B, creando una interacción entre ambos factores de transcripción (Liu et al., 2019). Estudios clínicos y experimentales dan cuenta que, tanto NF- κ B como PPAR- γ pueden estar regulados por los AG (Vara-Messler et al., 2017). En este sentido los AGPI n-3, principalmente EPA y DHA, disminuyen la expresión de los genes inflamatorios mediante la inhibición de la activación del factor de transcripción NF- κ B, en tanto que, concentraciones elevadas de AGPI n-6 produce un aumento de la actividad transcripcional del NF- κ B (Breetha y Ramaprasad, 2018; Calder, 2010). Por tanto, el consumo equilibrado de los AGPI n-6 y n-3 es fundamental para el mantenimiento de la salud cardiovascular.

Formación de lipoperóxidos

En presencia de ciertas enfermedades se desencadena el estrés oxidativo, que se define como un cambio de equilibrio de las reacciones redox hacia la oxidación, resultando en el aumento de especies reactivas de oxígeno (EROs) (Gasparovic et al., 2013). En condiciones normales los EROs se forman continuamente en pequeñas cantidades durante el metabolismo celular, aunque no causan daño debido al sistema de defensa antioxidantes del organismo. No obstante, la sobreproducción de EROs es citotóxica y daña las macromoléculas (ADN, proteínas, azúcares y lípidos), afectando numerosas funciones fisiológicas (Barlassina et al., 2019). En este sentido, los AGPI circulantes o los incluidos en los fosfolípidos de la membrana celular y lipoproteínas, tales como las LDL, son más susceptibles de ser atacados por los

radicales libres, proceso conocido como peroxidación lipídica o lipoperoxidación (Calder, 2010). Los productos finales de la peroxidación lipídica son aldehídos reactivos que pueden difundirse lejos del sitio inicial de la lesión oxidativa y actuar como segundos mensajeros o radicales libres directamente sobre las células inflamatorias (de Souza Bastos et al., 2016).

Síntesis de eicosanoides

Los eicosanoides son moléculas biológicamente activas con importantes funciones en la modulación e intensidad de la respuesta inflamatoria y procesos hemostáticos, vinculados a numerosas enfermedades, entre ellas, la aterosclerosis (Piper y Garelnabi, 2020). Son moléculas con 20 carbonos y sus precursores directos son los AG AA n-6, EPA n-3 y DHA n-3 (Zárate et al., 2017). Para la síntesis de los eicosanoides se requiere que los AGPI de los fosfolípidos de membrana sean liberados por acción de la fosfolipasa A2 al citosol para ser metabolizados a través de las ciclooxigenasas (COX 1 y 2), lipoxigenasas (LOX), citocromo p450 u otras enzimas posteriores o reacciones no enzimáticas (Dennis y Norris, 2015). Los eicosanoides incluyen las prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX) derivados de las vías COX; los leucotrienos (LT) y las lipoxinas (LX) derivados de la ruta LOX; y los ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) y epoxieicosatrienoicos (EET) derivados de la vía mediada por el citocromo p450 (Comba y Pasqualini, 2009). Se ha demostrado que los metabolitos del AA n-6 son más reactivos y promueven la activación de citoquinas promotoras del proceso inflamatorio y de eventos trombogénicos. Por ejemplo, el tromboxano A2 (TXA2) promueve la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la proliferación del músculo liso, mientras que el leucotrieno B4 (LTB4) promueve la aterosclerosis.

Los eicosanoides derivados de los AG EPA n-3 y DHA n-3, presentan propiedades cardioprotectoras, tales como la reducción de la agregación plaquetaria y la inflamación. Así, dietas con alto contenido en AG de la serie n-3, principalmente derivados de la ingesta de pescados grasos, producen un aumento de sus concentraciones en las membranas celulares, reemplazando al AG AA n-6 (Espada et al., 2007). Este hecho se traduce en una menor producción de eicosanoides derivados de los AGPI n-6 y una reducción notable de la respuesta inflamatoria (Piper Garelnabi, 2020).

Alteración en la microbiota

La microbiota intestinal juega un rol clave en la homeostasis del huésped y sus efectos locales y sistémicos están vinculados a diversos mecanismos en asociación con las células inmunitarias (Lin y Zhang, 2017). Uno de ellos está relacionado con la producción de una variedad de metabolitos farmacológicamente activos, a partir de ciertos componentes

nutricionales tales como la fibra dietética, entre otros. Si bien la fibra dietética o los cereales integrales han sido ampliamente estudiados en relación a su efecto sobre la composición microbiana intestinal y su actividad metabólica (Makki et al., 2018), existe evidencia aunque menos definida, que otros nutrientes y/o alimentos con capacidad inflamatoria, tales como las grasas afectan el entorno microbiano del intestino y los marcadores de inflamación (Rowland et al., 2018). En este sentido, los pocos estudios realizados en humanos han demostrado algunos cambios en la microbiota intestinal después de la suplementación con AGPI n-3 con impacto en la inflamación, debido a que estos nutrientes comparten vías de activación/inhibición del sistema inmunológico con los microbios intestinales que modulan los perfiles proinflamatorios (Costantini et al., 2017). Además, se ha demostrado que una dieta alta en grasas (45 a 60% de kcal de grasa) influye en la composición cuali-cuantitativa de los microbios intestinales, afectando negativamente la salud del huésped (Zhang y Yang, 2016). Experimentos en animales han reportado que el tipo de grasa de la dieta afecta de manera diferente a la microbiota intestinal, tras alimentar a ratas con diferentes fuentes de lípidos (Vivan et al., 2017; Tung et al., 2019; Zhao et al., 2019). Aunque los AGPI n-3 podrían considerarse prebióticos, se necesitan investigaciones futuras con ensayos clínicos bien realizados para analizar las relaciones entre estos nutrientes, la microbiota intestinal y su efecto sobre la inflamación.

HIPOTESIS

Las concentraciones de los marcadores de inflamación y protombóticos están asociados selectivamente al consumo de AGS y AGI y/o sus concentraciones séricas, afectando el desarrollo de la aterosclerosis.

OBJETIVOS

Objetivo general

Investigar la asociación entre la naturaleza de los lípidos dietarios y séricos y el desarrollo de la aterosclerosis, a través de la modulación de biomarcadores inflamatorios y protrombóticos, en pacientes con diagnóstico de HTA.

Objetivos específicos

- Caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de la población de estudio.
- Analizar el consumo habitual de alimentos fuente de AGS, AGMI y AGPI y el perfil cuali-cuantitativo de AG dietarios.
- Determinar el perfil lipídico sérico de rutina y de AG séricos.
- Cuantificar marcadores séricos de respuesta inflamatoria.
- Analizar concentraciones plasmáticas de fibrinógeno como marcador protrombótico.
- Evaluar el GMIC como marcador arterial de aterosclerosis subclínica.
- Determinar la presencia de placa aterosclerótica en las arterias carótidas.
- Analizar estadísticamente la asociación entre el perfil lipídico dietario, sérico y marcadores de inflamación, protrombóticos y el desarrollo de aterosclerosis.

CAPITULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Población y muestra

Participaron sujetos con diagnóstico de HTA, de 40 a 65 años, de ambos sexos que concurren al servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) durante el periodo 2015-2019. La muestra quedó constituida por 96 personas adultas hipertensas (casos) y 34 sujetos sin diagnóstico de HTA u otras ECV (control). Todos los participantes aceptaron participar voluntariamente del estudio y firmaron el correspondiente consentimiento informado, de acuerdo a las normas éticas vigentes para estudios en humanos. El grupo control se conformó a los fines de comparar los distintos parámetros dietarios, inflamatorios, protrombótico y el desarrollo de la aterosclerosis con el grupo de personas con HTA.

Fueron excluidos del estudio todas las personas con un régimen alimentario especial, problemas neuropsicológicos (demencia o depresión), mujeres con o intención de embarazo, insuficiencia renal crónica o hepática, diabetes, estados sépticos severos, HIV/SIDA y tratamiento antiplaquetario y antiinflamatorio.

2.2. Aspectos éticos

El presente estudio se desarrolló en el marco de los proyectos de investigación *Lípidos dietarios e indicadores clínicos y moleculares de riesgo cardiometabólico en humanos* (aval y subsidio de SeCyT, UNC-RHCS N° 313/16, periodo 2015-2017) y *Abordaje clínico-epidemiológico de la hipertensión arterial basado en biomarcadores y ambiente alimentario* (aval y subsidio de SeCyT, UNC Res.411/18, periodo 2018 a la fecha) dirigidos por la Dra. María Daniela Defagó. Los proyectos fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética de las Investigaciones en Salud del HNC de la ciudad de Córdoba (N° de RePis 193/14 y 3663).

2.3. Materiales/Instrumentos

Para la recolección de datos clínicos y alimentarios se utilizaron historias clínicas (ANEXO 2), cuestionario de frecuencia de consumo alimentario validado (ANEXO 3) (Perovic et al., 2015), atlas fotográfico de alimentos (Vázquez y Witriw, 1997), cuestionario Internacional de Actividad Física (International Physical Activity Questionnaire) (ANEXO 4) (Craig et al., 2003) y la encuesta global de tabaquismo en adultos (*Global Adult Tobacco survey, GATS*) (ANEXO 5) (GATS, 2007). Para la medición de la PA se utilizó un esfigmomanómetro estandarizado automático de brazo (Omron M7 Intelli IT, modelo HEM123 7322T-E, Japón).

Por otra parte, el equipamiento e insumos necesarios para realizar las investigaciones propuestas en la presente tesis, fueron provistos por el Instituto de Investigaciones en Ciencias

de la Salud (INICSA-CONICET-UNC). Se contó con laboratorios equipados con mesadas y material de vidrio adecuado, ultracentrífuga y microcentrífugas, cromatógrafo de gas Clarus 500 GC (Perkin Elmer), campana extractora, multilector de placas (GLOMAX-multidetecion system de Promega-Lector Multimodo), stock de insumo (gases, solventes, etc.), instrumental menor como equipo para electroforesis, pHmetros, balanzas analíticas, baños termostatzados, heladeras y freezers. Además, el Centro de Investigación en Nutrición Humana (CenINH, RHD Nº 1226/13) de la Escuela de Nutrición, la cual se encuentra articulada con la Dirección del Área de Alimentación y Nutrición del HNC, cuenta con un lector de ELISA de última generación, el cual permitió la realización de las determinaciones analíticas correspondientes a los marcadores de inflamación.

La medición del espesor intima-media de la carótida como marcador de aterosclerosis subclínica se efectuó con un ecógrafo General Electric Vivid 7 con sonda correspondiente, perteneciente al servicio de Cardiología del HNC. Para la medición de talla y peso se utilizó una balanza mecánica con brazo basculante profesional calibrada y equipada con tallímetro, ubicada en el gabinete de valoración nutricional y de actividad física en el HNC.

2.4. Metodología

A continuación se detallan los instrumentos y técnicas empleadas para la medición de las variables propuestas acorde a cada objetivo específico:

2.4.1. Caracterización del perfil clínico-epidemiológico de la población.

A través de una historia clínica, los médicos Cardiólogos responsables de invitar a los participantes, registraron información acerca de datos filiatorios (número de historia clínica, sexo, edad, lugar de nacimiento y residencia, ocupación y nivel de instrucción), motivo de la consulta (diagnóstico actual), antecedentes heredo-familiares de enfermedades no transmisibles, antecedentes personales (presencia de hábitos tóxicos y antecedentes previos patológicos) y administración habitual de medicamentos (tipo y dosis). La medición de la PA se realizó según lineamientos de la AHA, en condiciones de reposo físico, sin haber consumido té, café o mate o haber realizar actividad física o fumar, por lo menos 30 minutos antes de la determinación (Muntner et al., 2019).

Las mediciones antropométricas para determinar el estado nutricional, incluyeron la toma de peso y talla. Los participantes fueron pesados con ropa liviana y sin zapatos. La medición de la circunferencia de cintura se realizó con cinta métrica según requerimientos estándares (WHO, 2008).

A través del cuestionario Internacional IPAQ se describió el tipo, intensidad y frecuencia de actividad física (Craig et al., 2003) y, mediante la encuesta global de tabaquismo en adultos se determinó el hábito de fumar (actual, pasado y frecuencia de consumo) (GATS, 2007).

2.4.2. Análisis del consumo habitual de alimentos fuente de AGS, AGMI y AGPI.

A través de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario validado (Perovic et al., 2015), se determinó el patrón de consumo del encuestado, con énfasis en la ingesta de alimentos fuente de AG. El instrumento contiene 257 ítems de alimentos y bebidas y contempla la frecuencia de consumo (mensual, semanal, diaria o nunca) y el tamaño de la porción (pequeña, mediana o grande). La encuesta fue realizada por dos nutricionistas entrenados y se complementó con un atlas fotográfico validado, el cual contiene modelos visuales de referencia a fin de facilitar la cuantificación de las porciones de los alimentos (Vázquez y Witriw, 1997).

2.4.3. Extracción de muestras de sangre para determinaciones analíticas propuestas.

Las muestras de sangre se obtuvieron al momento que el paciente concurre al laboratorio para los controles de rutina solicitado por el médico interviniente. Los profesionales pertenecientes al laboratorio central del HNC tomaron una muestra de 10 mL de sangre venosa periférica, con un mínimo de diez a doce horas de ayuno. Posterior a la extracción sanguínea, se procedió a la separación del suero mediante centrifugación. Las muestras de suero fueron alícuotadas y almacenadas en freezer -20°C hasta el momento de su procesamiento.

2.4.3.1. Determinación del perfil lipídico de rutina.

En el laboratorio central del HNC se determinó el panel lipídico sérico (colesterol, HDL, LDL, colesterol no HDL y trigliceridemia) utilizando un autoanalizador modular Cobas 6000 (c501) con reactivos de Roche (Buenos Aires, Argentina). El colesterol total, triglicéridos y las fracciones lipoproteicas fueron determinados mediante procedimientos enzimáticos. El HDL se determinó analizando el sobrenadante obtenido tras la precipitación de una alícuota con sulfato de dextrán (Wiener Lab®) (Steele et al., 1976). Los niveles de LDL se determinaron mediante la fórmula de Friedewald (Friedewald et al., 1972) basada en las concentraciones de colesterol total, triglicérido y HDL. Los valores fueron expresados en mg/dL.

2.4.3.2. Determinación del perfil de AG séricos.

En el INICSA-CONICET-UNC, los lípidos séricos totales fueron extraídos con cloroformo/metanol 2:1 (V/V) según la técnica de Folch (Folch et al., 1957; Cantellops et al., 1999). La fase inferior que contiene los lípidos fue evaporada hasta sequedad bajo atmosfera de nitrógeno. Posterior a ello, los AG fueron metilados con metóxido de sodio y secado bajo atmosfera de nitrógeno. La separación, identificación y cuantificación de los AG se realizó usando una columna ZBWAX (30 m, 0.25 mm ID, 0,25 μ m de espesor de film) en un cromatógrafo de gas (Clarus 600 Perkin Elmer, Waltham, USA) a 180°C en el Instituto Multidisciplinario de biología vegetal (IMBIV), UNC. Los AG fueron identificados por comparación con estándares comerciales (Nu-Chek-Prep, Inc) y expresados porcentualmente.

2.4.3.3. Cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria.

- Determinación de IL-6

Se analizaron las concentraciones de IL-6 en suero por inmunoensayo enzimático por detección colorimétrica utilizando kits obtenidos comercialmente (kit Human IL-6 ELISA kit II -LabBDLab®-) acorde a la técnica usada en nuestro laboratorio (Diaz-Gerevini et al., 2019). En primer lugar, en cada pocillo de la placa se añadieron 100 μ L del anticuerpo de captura, previamente diluido en *Coating Buffer* y se incubó durante toda la noche a 4 °C. Tras lavados con *Wash Buffer* se añadieron 200 μ L de *Assay Diluent* y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se repitió el proceso de lavado, se añadieron 100 μ L de solución standard o de muestra en cada pocillo, dejando incubar por 2 horas a temperatura ambiente. Tras este período, se añadieron 100 μ L de *Working Detector* y se dejó incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 7 lavados con *Wash Buffer*, se añadieron 100 μ L de *Substrate Solution* y, tras incubación por 30 minutos en la oscuridad, se añadieron 50 μ L de *Stop Solution*. Se determinó la densidad óptica usando un lector de placas (SPECTROstar Nano, BMG LABTECH) a 450 nm con una corrección a 550 nm. Los valores fueron expresados en pg/mL.

- Determinación de PCR-us

Se analizaron las concentraciones séricas de PCR-us por método inmunoturbidimétrico utilizando kits comerciales (Wiener Lab®) según protocolo de laboratorio (Borque et al., 2000). Las muestras fueron procesadas y analizadas en el laboratorio Massa-Sileoni de la ciudad de Córdoba. Las concentraciones de PCR-us fueron expresadas en mg/L.

2.4.3.4. Análisis del fibrinógeno plasmático como marcador protrombótico.

En el laboratorio central del HNC se analizaron las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en muestras de sangre con citrato de sodio como anticoagulante (3,8%), mediante el método de Clauss. La técnica empleada mide el índice de conversión del fibrinógeno en fibrina al adicionar un exceso de trombina. Posteriormente, el tiempo de coagulación obtenido se comparó con una preparación de fibrinógeno estandarizada, siendo el tiempo de coagulación inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno plasmático (Clauss, 1957). Los valores se expresaron en mg%.

2.4.4. Evaluación del GMIC y presencia de placa de aterosclerosis.

Personal entrenado del servicio de Cardiología del HNC determinó el GMIC y la presencia de placa aterosclerótica, según criterios establecidos. Para ello, el paciente se colocó en decúbito dorsal, con la cabeza extendida, siguiendo el axis del cuerpo. El haz ultrasónico se dirigió en un eje perpendicular a la arteria carótida y se amplió la imagen para discriminar claramente dos líneas, una correspondiente a la interfaz íntima-sangre y la otra a la interfaz media-adventicia. El GMIC se midió como la distancia máxima entre esas dos líneas. Las determinaciones se realizaron en la carótida común, a 1 cm del bulbo, bifurcación o bulbo carotideo y carótida interna proximal, utilizando un ecógrafo General Electric Vivid 7 con sonda correspondiente. La presencia de placa carotidea, marcador de severidad de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria, se definió como una prominencia focalizada mayor del 50% respecto de las paredes vecinas, con un espesor superior a 1 mm (Ebrahim et al., 1999).

2.5. Plan de análisis y tratamiento de datos

La información obtenida a través de los diferentes instrumentos y del análisis de las muestras de suero fue ingresada a una base de datos en planilla Excel, confeccionada para tal fin.

- Análisis de la información alimentaria-nutricional

Los datos recolectados a través de la encuesta de frecuencia de consumo alimentario fueron procesados mediante el programa informático *Interfood v.1.3*. (Defagó et al., 2009). Dicho programa fue desarrollado en base a los alimentos y bebidas incluidos en el instrumento de recolección de datos y su contenido con relación a 131 compuestos (macro y micronutrientes y sustancias fotoquímicas). Al ingresar los datos recogidos, el programa ofrece el patrón de consumo del encuestado y el perfil cuali-cuantitativo de AG expresados en g/día.

- Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características generales de la población a través de variables continuas (expresadas como media y desviación estándar) y categóricas (frecuencias absolutas y relativas). Se compararon las variables propuestas según grupo de estudio. Para ello se aplicaron los tests estadísticos de Wilcoxon y Fisher para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

Para evaluar las asociaciones bivariadas entre el perfil lipídico dietario y sérico, marcadores de inflamación y protrombótico y el desarrollo de aterosclerosis en casos y controles, en primer lugar se empleó el test de correlación de Spearman ($p < 0,05$). Posterior a ello, se evaluó la intensidad de las asociaciones a partir de modelos multivariados ajustando por potenciales confundidores y modificadores de efecto, entre ellos, sexo, edad, valor energético total (VET), índice de masa corporal (IMC), toma de medicación, hábito tabáquico y realización de actividad física. Se estimó el peso relativo de los coeficientes obtenidos y se evaluó el efecto de potenciales confundidores. Se exploraron interacciones de primer orden en el modelo principal. En los modelos finales obtenidos se evaluaron supuestos y presencia y magnitud de observaciones atípicas (observaciones extremas e influyentes) y presencia de colinealidad entre las variables predictoras. El análisis de este estudio se llevó a cabo utilizando el programa estadístico STATA 11.0 o superior.

CAPITULO 3. RESULTADOS

A partir de la información recaba por los instrumentos propuestos, se procedió a realizar el análisis descriptivo de las características de la población considerando las variables demográficas, clínicas, antropométricas, alimentarias y bioquímicas, y posterior a ello, la relación entre el perfil de AG y biomarcadores de riesgo cardiovascular (inflamatorios, protrombótico y de aterosclerosis). A continuación se presentan los resultados obtenidos organizados en las siguientes secciones:

3.1. Variables demográficas

Luego de la recolección de los datos, la muestra quedó conformada por un total de 130 personas, cuya distribución se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Distribución de la muestra según grupo, sexo y edad

Grupo	n	Sexo (%)	Edad (años)
Ca	96	58,3 F 41,7 M	55,9 ± 6,6
Co	34	61,8 F 38,2 M	50,1 ± 7,5

Ca: casos (pacientes con HTA); Co: controles (personas sin diagnóstico de HTA u otras ECV); F: sexo femenino; M: sexo masculino

3.2. Variables de riesgo cardiovascular asociadas al estilo de vida

Los datos obtenidos mediante la historia clínica y cuestionarios propuestos permitieron identificar los principales factores de riesgo cardiovasculares modificables de la población de estudio. La Tabla 3 describe las variables de riesgo cardiovascular asociadas al estilo de vida del total de pacientes hipertensos, como así también, en personas sanas.

Tabla 3: Variables de riesgo cardiovascular de la población de estudio

	Co (n=34)	Ca (n=96)	p-valor ^(*)
IMC (Kg/m ²)	24,9 ± 3,6	31,1 ± 5,5	0,0001
CC (cm) Total	82,9 ± 13,1	100,1 ± 14,6	<0,0001
CC (Femenino)	76,3 ± 10,9	96 ± 13,3	<0,0001
CC (Masculino)	92,6 ± 9,8	106 ± 14,7	0,002
Ingesta energética (Kcal/día)	2915 ± 1257	3113 ± 1477	0,50
Fumadores (%)	6,1	17,2	0,001
Consumo de alcohol (%)	53,1	51	0,90
Actividad física regular (%)	67,7	57,4	0,14
PAS (mmHg)	121,1 ± 14,7	139,9 ± 20,2	<0,001
PAD (mmHg)	72,9 ± 9,4	81,7 ± 13,4	0,001

IMC: Índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. (*) Prueba de Wilcoxon y de Fisher para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. En negrita se destacan los valores de $p < 0,05$.

Al aplicar el test estadístico de Wilcoxon o Fisher (acorde a la naturaleza de las variables) para comparar las variables de riesgo según casos y controles, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estado nutricional, el hábito tabáquico y la presión arterial. En relación al estado nutricional, los pacientes con HTA presentaron un IMC significativamente mayor con relación a sus controles, siendo sus valores de $31,1 \pm 5,5$ y $24,9 \pm 3,6$ Kg/m², respectivamente ($p=0,0001$). La grasa abdominal determinada por circunferencia de cintura, prevaleció tanto en el sexo femenino como masculino de los casos con respecto a su grupo control. Las mujeres con HTA mostraron valores de $96 \pm 13,3$ cm en tanto que en sus controles los valores fueron de $76,3 \pm 10,9$ cm ($p < 0,0001$). La circunferencia de cintura de los hombres hipertensos y sanos fue de $106 \pm 14,7$ y $92,6 \pm 9,8$, respectivamente ($p=0,002$). Por otra parte, el porcentaje de pacientes con HTA que fuma actualmente (17,2%) fue significativamente mayor en relación a los controles (6,1%) ($p=0,001$). Se observó que en los casos, los valores de PAS y PAD fueron de $139,9 \pm 20,2$ y $81,7 \pm 13,4$ mmHg, respectivamente, siendo estos valores estadísticamente más elevados en comparación con las personas sanas ($p < 0,001$ y $0,001$, respectivamente).

3.3. Variables alimentarias

A partir de la información recabada por la encuesta de frecuencia de consumo y el análisis informático de los datos alimentarios, se caracterizó el patrón dietético de la población en estudio, específicamente de los alimentos fuente de lípidos y la ingesta de los AG dietarios. La Tabla 4 presenta las características alimentarias generales según grupo de estudio.

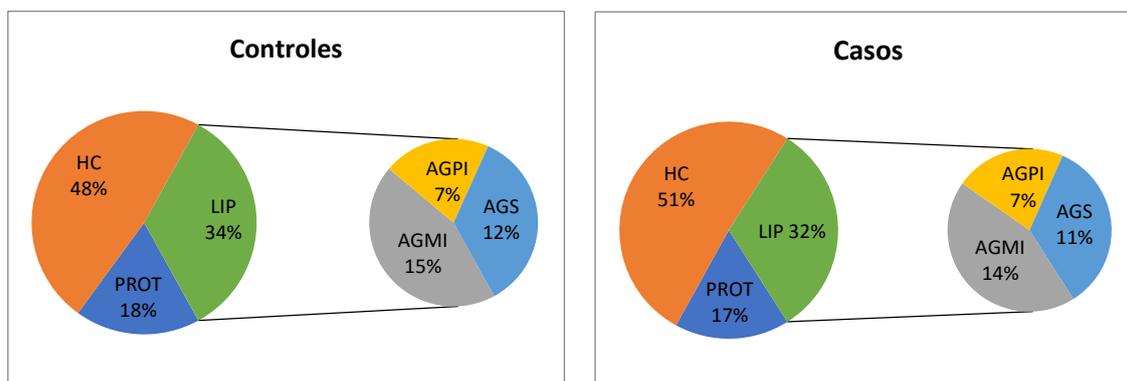
Tabla 4: Ingesta promedio de Calorías y macronutrientes según casos y controles

Variables	Co	Ca	p-valor ^(*)
VET (kcal/día)	2915 ± 1257	3113 ± 1477	0,50
Proteínas (g/día)	131,0 ± 64,0	125,8 ± 52,3	0,71
Carbohidratos (g/día)	340,8 ± 134,2	406,8 ± 250,5	0,16
Grasas (g/día)	114,2 ± 68,5	109,1 ± 54,1	0,85

VET: valor calórico total; Ca: casos (n=96); Co: controles (n=32).^(*) Prueba de Wilcoxon.

Si bien el consumo calórico difirió en la población estudiada, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el VET y el consumo de los macronutrientes según casos y controles ($p > 0,05$), probablemente debido a la gran dispersión observada.

La Figura 4 presenta la distribución porcentual del VET aportado por los macronutrientes de la dieta de pacientes con HTA y sus respectivos controles.



HC: hidratos de carbono; PROT: proteínas; LIP: lípidos; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=96); Co: controles (n=32). Prueba de Wilcoxon

Figura 4: Distribución porcentual del VET aportados por la ingesta de proteínas, hidratos de carbonos y grasas totales de la población de estudio

Al aplicar el test de Wilcoxon para comparar la distribución porcentual de los macronutrientes según grupo de estudio, solo se encontró que el porcentaje de proteínas y AGMI fueron estadísticamente diferentes, siendo mayor en los controles ($p=0,03$ y $p=0,05$, respectivamente).

A continuación, la Tabla 5 describe el patrón de consumo habitual de los alimentos fuente de lípidos según casos y controles.

Tabla 5: Consumo promedio de alimentos fuente de AGS y AGI en sujetos con diagnóstico de HTA y sanos

AF de AG	Co	Ca	p-valor (*)
AF de AGS			
Lácteos enteros y derivados	97,67 ± 190,99	73,04 ± 113,1	0,50
Quesos semigrasos y grasos	61,95 ± 53,36	46,42 ± 48,36	0,06
Fiambres y embutidos	21,65 ± 23,01	32,77 ± 40,18	0,35
Carne de vaca	79,86 ± 80,60	101,73 ± 85,89	0,05
Vísceras y menudos	21,23 ± 66,08	14,78 ± 29,91	0,70
Chocolate y helado de crema	9,45 ± 12,16	12,82 ± 24,01	0,63
Crema de leche y manteca	3,87 ± 6,32	6,78 ± 11,86	0,52
Productos de panificación	65,01 ± 71,14	129,00 ± 114,31	0,0001
AF DE AGMI			
Carne de cerdo	28,74 ± 38,43	25,02 ± 36,83	0,65
Frutas oleosas	16,57 ± 24,84	9,02 ± 18,18	0,01
Aceite de oliva	7,38 ± 11,86	3,44 ± 7,41	0,02
AF de AGPI			
Carne de ave	125,11 ± 191,73	96,64 ± 81,23	0,71
Aceites vegetales n-6	18,67 ± 16,65	20,22 ± 17,14	0,57
Mayonesa	2,05 ± 3,56	2,70 ± 6,43	0,68
Huevo	20,58 ± 17,45	20,81 ± 29,00	0,38
Frutas secas	14,75 ± 36,87	8,30 ± 22,58	0,12
Pescados y frutos de mar	23,44 ± 44,8	12,70 ± 16,65	0,66
Soja y derivados	9,17 ± 23,23	6,51 ± 24,64	0,04

AF: alimento fuente; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=96); Co: controles (n=32). (*) Prueba de Wilcoxon. En negrita se destacan los valores de $p < 0,05$.

Al aplicar el test estadístico de Wilcoxon para comparar el consumo de los alimentos fuente de grasa entre casos y controles, se observó una ingesta significativamente mayor de productos de panificación ($p=0,0001$) y carne roja ($p=0,05$) en los pacientes hipertensos en comparación con los sanos, mientras que, el consumo de frutas oleosas ($p=0,01$), aceite de oliva ($p=0,02$) y soja y derivados ($p=0,04$) fue superior en los controles con respecto a los casos.

Dentro de cada grupo de alimentos significativamente diferentes según grupo de estudio, los de preferencia fueron:

- Productos de panificación: los pacientes con HTA optaron por el consumo de pan criollo seguido de galletitas de agua, mientras que las personas sanas prefirieron el pan con salvado y pan criollo. La ingesta de galletitas de agua fue

significativamente superior en los casos ($30,5 \pm 48,3$ g) con respecto a los controles ($10,8 \pm 21,1$ g) ($p=0,03$).

- Carne de vaca: los cortes de preferencia de los sujetos con HTA fueron costeleta, costilla y paleta, mientras que los controles optaron por costeleta, costilla y nalga, sin diferencias significativas entre ambos grupos.
- Frutas oleosas: tanto el consumo de palta como el de aceitunas, fueron estadísticamente diferentes, siendo sus ingestas superiores en las personas sanas con respecto a los pacientes hipertensos ($p=0,001$ y $p=0,03$, respectivamente).
- Soja y derivados: ambos grupos eligieron las hamburguesas y jugo de soja como alimento de preferencia, sin embargo, el consumo de hamburguesas fue significativamente mayor en las personas sanas en comparación con los pacientes hipertensos ($p=0,03$).

A partir de los alimentos fuente de lípidos identificados se analizó la ingesta de AG individuales dietarios y, posteriormente, se calculó el porcentaje de AG aportados por la dieta según saturación/insaturación entre casos y controles. La Tabla 6 presenta el tipo y cantidad de AG dietarios entre las personas HTA y sanas. La Figura 5 detalla la distribución porcentual de los AG dietarios según grado de saturación/insaturación en la población en estudio.

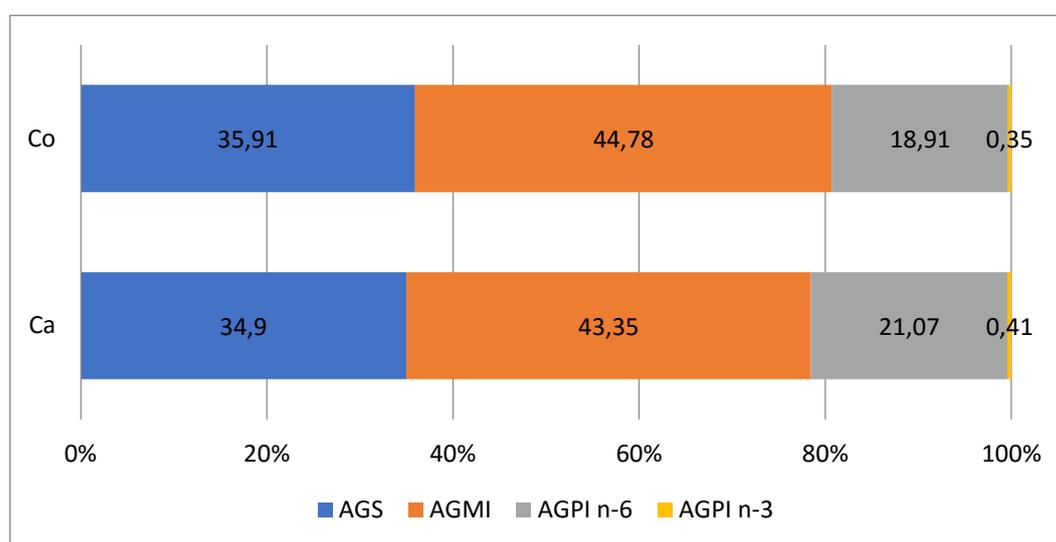
Tabla 6: Consumo AG dietarios según casos y controles

AG (g/día)	Co	Ca	p-valor ^(*)
AGS totales	41,36 ± 29,10	38,68 ± 22,35	0,77
4:0	0,70 ± 0,70	0,84 ± 0,98	0,93
6:0	-	-	-
12:0	0,69 ± 0,55	0,62 ± 0,52	0,60
14:0	3,58 ± 2,77	3,25 ± 2,00	0,77
16:0	24,98 ± 17,64	21,99 ± 13,75	0,47
18:0	11,17 ± 8,37	10,83 ± 6,10	0,98
20:0	0,23 ± 0,22	0,31 ± 0,33	0,31
AGMI total	50,77 ± 32,01	46,70 ± 22,22	0,66
16:1 n-9	4,15 ± 3,83	4,43 ± 3,85	0,37
18:1 n-9	46,62 ± 28,48	42,27 ± 20,16	0,52
AGPI total	22,09 ± 14,45	22,97 ± 12,94	0,72
AGPI n-6 totales	21,61 ± 14,38	22,82 ± 12,99	0,65
18:2 n-6	19,24 ± 12,63	21,10 ± 12,07	0,44
18:3 n-6	2,01 ± 2,60	1,42 ± 1,83	0,15
20:4 n-6	0,37 ± 0,55	0,30 ± 0,26	0,67
AGPI n-3 totales	0,34 ± 0,20	0,44 ± 0,30	0,13
18:3 n-3	0,27 ± 0,18	0,36 ± 0,28	0,10

20:5 n-3	0,01 ± 0,03	0,00 ± 0,01	0,67
22:5 n-3	-	-	-
22:6 n-3	0,06 ± 0,11	0,07 ± 0,10	0,32

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=92); Co: controles (n=32). (*) Prueba de Wilcoxon

En orden decreciente, los principales AG aportados por la dieta en personas hipertensas, como así también en los controles, fueron 18:1 n-9 (Ca: 42,27 ± 20,16 y Co: 46,62 ± 28,48 g/día), 16:0 (Ca: 21,99 ± 13,75 y Co: 24,98 ± 17,64 g/día), 18:2 n-6 (Ca: 21,10 ± 12,07 y Co: 19,24 ± 12,63 g/día) y 18:0 (Ca: 10,83 ± 6,10 y Co: 11,17 ± 8,37 g/día). El aporte de AGPI n-3 fue pobre, siendo el 18:3 n-3 el principal AG dietario de la familia n-3 en ambos grupos de estudio (Ca: 0,36 ± 0,28 y Co: 0,27 ± 0,18 g/día). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de AG según grupo de estudio ($p > 0,05$).



AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=92); Co: controles (n=32). Prueba de Wilcoxon.

Figura 5: Distribución porcentual de AG dietarios según saturación/insaturación en la población en estudio

Tal como se observa en la Figura 5, el mayor aporte de AG estuvo representado en ambos grupos en estudio por los AGMI (Ca: 43,35 y Co: 44,78 %), seguido por los AGS (Ca: 34,9 y Co: 35,91 %), AGPI n-6 (Ca: 21,07 y Co: 18,91 %) y un bajo y variable porcentaje de AGPI n-3 (Ca: 0,41 y Co: 0,35 %). Al comparar el consumo de AG entre pacientes hipertensos y personas sanas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

3.4. Perfil bioquímico

A partir de las muestras de suero obtenidas, se procedió a realizar las determinaciones de los marcadores lipídicos séricos, entre ellos el perfil lipídico de rutina (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y colesterol no HDL) y el perfil de AG.

3.4.1. Perfil lipídico de rutina sérico

A continuación, la Tabla 7 presenta los niveles de lípidos en sangre en casos y controles.

Tabla 7: Perfil lipídico sérico de rutina en sujetos con diagnóstico de HTA y sus controles

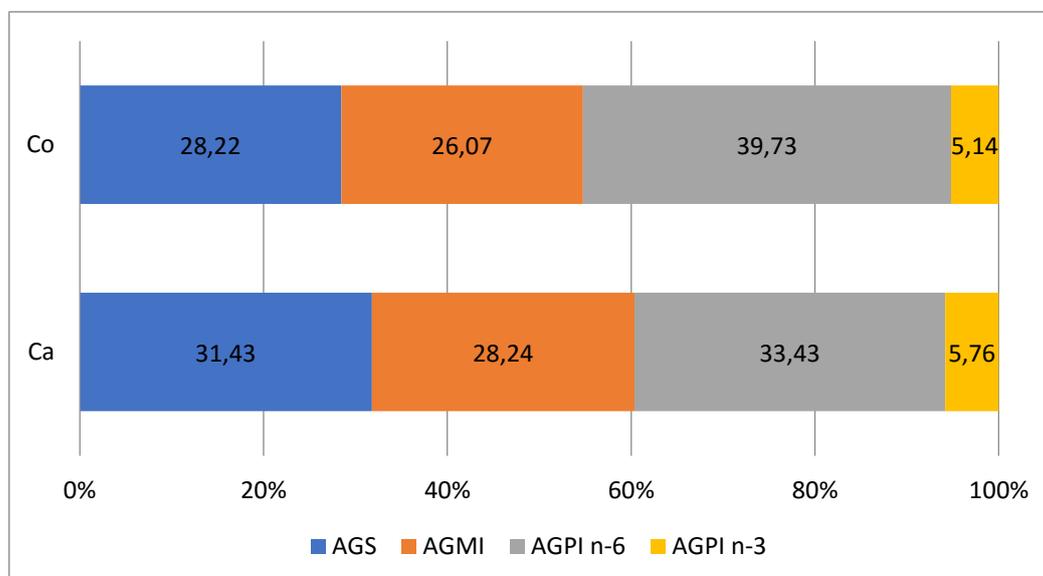
Lípidos séricos (mg/dL)	Co	Ca	p-valor ^(*)
Colesterol total	192,61 ± 37,06	207,74 ± 47,32	0,16
LDL	115,74 ± 29,09	126,03 ± 35,06	0,22
Triglicéridos	98,89 ± 59,21	170,60 ± 93,81	<0,0001
HDL	54,46 ± 17,19	49,74 ± 15,59	0,21
Col-no HDL	138,14 ± 38,06	158,60 ± 46,15	0,04

Ca: casos (n=77); Co: controles (n=28). ^(*) Prueba de Wilcoxon. En negrita se destacan los valores de $p < 0,05$.

Al aplicar el test estadístico de Wilcoxon para comparar los lípidos séricos entre ambos grupos se observó que, tanto los triglicéridos como el col-no HDL, fueron significativamente mayor en los sujetos hipertensos con respecto a los controles ($p < 0,0001$ y $0,04$, respectivamente).

3.4.2. Perfil de AG séricos

La Figura 3 presenta la distribución porcentual de los AG séricos entre casos y controles.



AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=36); Co: controles (n=23). Prueba de Wilcoxon

Figura 3: Distribución porcentual de los AG séricos según saturación/insaturación en casos y controles

El perfil de AG séricos estuvo representado en primer lugar, tanto en casos como en controles, por un mayor porcentaje de AGPI n-6 (Ca: 33,43 y Co: 39,73 %), seguido de AGS (Ca: 31,43 y Co: 28,22 %), AGMI (Ca: 28,24 y Co: 26,07 %) y en menor proporción, por AGPI n-3 (Ca: 5,76 y Co: 5,14 %). Al aplicar el test de Wilcoxon se halló diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de AGPI n-6, siendo mayor en los controles en relación con los casos ($p=0,001$). No se observaron diferencias significativas en los demás AG según grupo de estudio ($p>0,05$).

La Tabla 8 detalla el perfil cuantitativo de AG detectados en suero según grado de saturación/insaturación de pacientes hipertensos y personas sanas.

Tabla 8: Perfil cuantitativo de AG séricos en el grupo de estudio según grado de saturación/insaturación

AG (% de área)	Co	Ca	p-valor ^(*)
AGS			
14:0	0,73 ± 0,45	0,75 ± 0,47	0,89
16:0	19,21 ± 6,43	20,94 ± 6,65	0,32
18:0	8,26 ± 3,55	9,34 ± 2,92	0,55
20:0	0,22 ± 0,56	0,73 ± 0,13	0,12
22:0	0,35 ± 0,09	0,27 ± 0,21	0,51
24:0	0,32 ± 0,31	0,55 ± 0,05	0,29

AGMI			
14:1	0,82 ± 0,81	1,11 ± 0,42	0,76
16:1 n-9	5,89 ± 10,62	7,55 ± 9,83	0,07
18:1 n-9	19,65 ± 6,94	20,26 ± 5,74	0,77
20:1 n-9	0,44 ± 0,48	0,60 ± 0,24	0,61
22:1 n-9	0,18 ± 0,32	0,47 ± 0,15	0,24
24:1 n-9	0,56 ± 0,55	0,75 ± 0,06	1,00
AGPI n-6			
18:2 n-6	30,18 ± 11,36	25,19 ± 7,97	0,01
18:3 n-6	3,57 ± 5,47	6,07 ± 3,60	0,31
20:4 n-6	6,47 ± 3,92	4,55 ± 4,74	0,08
20:2 n-6	4,63 ± 1,47	3,29 ± 2,67	0,31
20:3 n-6	1,97 ± 1,01	1,95 ± 0,86	0,94
22:4 n-6	1,98 ± 0,39	0,76 ± 3,79	0,35
AGPI n-3			
18:3 n-3	1,53 ± 1,66	1,68 ± 1,36	0,84
20:3 n-3	0,84 ± 1,88	1,57 ± 0,43	0,94
20:5 n-3	3,10 ± 4,06	6,73 ± 3,20	0,10
22:5 n-3	0,66 ± 0,35	0,59 ± 0,37	0,84
22:6 n-3	3,60 ± 1,81	2,19 ± 2,89	0,05

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Ca: casos (n=36); Co: controles (n=23). En negrita se destacan los valores de $p < 0,05$. (*) Prueba de Wilcoxon.

Como muestra la Tabla 8, los AG séricos hallados en mayor proporción en ambos grupos fueron el 18:2 n-6, 18:1 n-9, 16:0 y 18:0. En los hipertensos los valores de 18:2 n-6, 18:1 n-9, 16:0 y 18:0 fueron de $25,19 \pm 7,97$, $20,26 \pm 5,74$, $20,94 \pm 6,65$ y $9,34 \pm 2,92$, mientras que en los controles fueron de $30,18 \pm 11,36$, $19,65 \pm 6,94$, $19,21 \pm 6,43$ y $8,26 \pm 3,55$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los AG 18:2 n-6 y 22:6 n-3 ($p=0,01$ y $0,05$, respectivamente), siendo la proporción de ambos AG mayor en los controles con respecto a los casos.

3.4.3. Biomarcadores séricos proinflamatorios y protrombótico

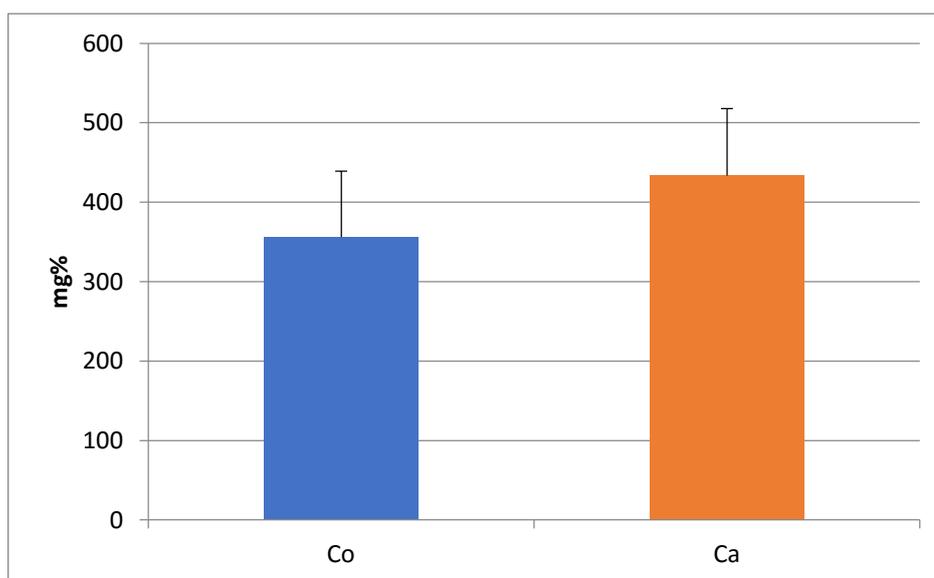
La Tabla 9 describe las concentraciones de PCR-us e IL-6, marcadores de inflamación, halladas en el suero de pacientes con HTA y sus respectivos controles.

Tabla 9: Niveles séricos de PCR-us e IL-6 en casos y controles

Variables	n	Co	n	Ca	p-valor ^(*)
PCR-us (mg/L)	24	2,52 ± 2,71	46 ⁽¹⁾	3,98 ± 2,68	0,005
IL-6 (pg/mL)	26 ⁽³⁾	14,02 ± 23,20	49 ⁽²⁾	31,17 ± 36,87	0,03

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; IL-6: interleuquina 6; Ca: casos; Co: controles. ^(*) Prueba de Wilcoxon. En negrita se destacan los valores de $p < 0,05$. ⁽¹⁾ Del total de casos, no se detectaron valores de PCR-us en 1 sujeto. ⁽²⁾ Del total de casos, no se detectaron valores de IL-6 en 10 sujetos. ⁽³⁾ Del total de controles, no se detectaron valores de IL-6 en 9 sujetos.

Al aplicar el test de Wilcoxon para comparar los marcadores de respuesta inflamatoria en casos y controles, se encontraron concentraciones de PCR-us e IL-6 significativamente mayores en los pacientes con HTA en relación a sus controles ($p=0,005$ y $0,03$, respectivamente). A continuación la Figura 4 muestra las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en personas con HTA y sus respectivos controles.



Ca: casos (n=32); Co: controles (n=21). Prueba de Wilcoxon

Figura 6: Concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en casos y controles

Al analizar las concentraciones de fibrinógeno, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$), siendo sus valores de $433,44 \pm 84,57$ y $358,81 \pm 77,13$ mg% en los casos y controles, respectivamente. Además, la concentración media de fibrinógeno observada en los pacientes con HTA fue superior en relación a su valor normal (200-400 mg%).

3.5. Aterosclerosis

A partir de las mediciones ecográficas realizadas en ambas carótidas, se obtuvo el GMI de la carótida común, bifurcación y carótida interna, como así también, la presencia de placa carotidea en pacientes con HTA y sus respectivos controles. La Tabla 10 muestra los valores del GMIC de la población de estudio.

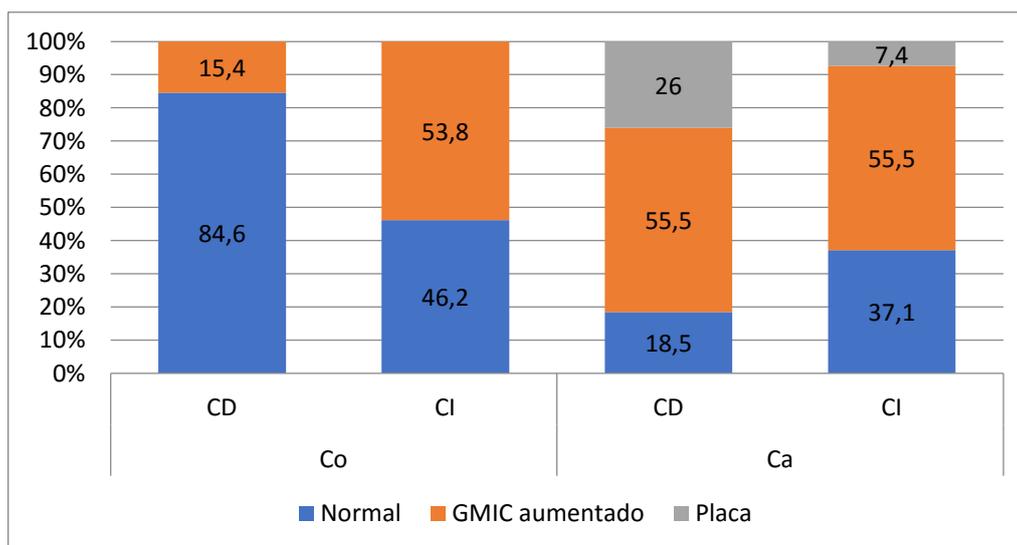
Tabla 10: Valores del GMI de ambas carótidas en casos y controles

Variable (mm)	Co	Ca	p-valor ^(*)
GMIC derecho			
Carótida común	0,81 ± 0,19	0,93 ± 0,21	0,09
Bifurcación	0,84 ± 0,24	1,24 ± 0,44	0,002
Carótida interna	0,72 ± 0,18	1,01 ± 0,27	0,001
GMIC izquierdo			
Carótida común	0,89 ± 0,28	0,99 ± 0,24	0,17
Bifurcación	0,89 ± 0,20	1,04 ± 0,32	0,13
Carótida interna	0,84 ± 0,32	1,02 ± 0,34	0,10

GMIC: grosor miointimal carotideo; Ca: casos (n=27); Co: controles (n=13). ^(*)Prueba de Wilcoxon. En negrita se destaca los valores de $p < 0,05$.

Tal como muestra la Tabla 10, en la bifurcación y la carótida interna derecha, el GMIC fue significativamente superior en los casos con respecto a los controles ($p=0,002$ y $0,001$, respectivamente), siendo sus valores de $1,24 \pm 0,44$ y $1,01 \pm 0,27$ mm en los casos y $0,84 \pm 0,24$ y $0,81 \pm 0,19$ en los controles, respectivamente. Además, se observó que solo en la bifurcación y carótida interna de ambas arterias en HTA, los valores fueron superior a la normalidad (<1 mm), considerándose patológico.

La Figura 7 presenta la distribución porcentual de pacientes con compromiso aterosclerótico de ambas arterias carótidas, tanto en casos como controles.



CD: carótida derecha; CI: carótida izquierda; GMIC: grosor miointimal carotideo; Ca: casos (n=27); Co: controles (n=13). Test de Fisher

Figura 7: Distribución porcentual de la medición del GMIC y placa aterosclerótica en ambas carótidas de la población de estudio

Al analizar el compromiso aterosclerótico de las carótidas, se observó que la mayoría de los pacientes con HTA presentaron aumento del GMI en ambas carótidas (55,5%), no obstante, los controles mostraron resultados similares en la carótida izquierda. Por otra parte, se halló presencia de placa ateromatosa solo en los casos, siendo mayor en la carótida derecha (26%). Al comparar las carótidas entre casos y controles se encontraron diferencias significativas solo en la carótida derecha de los hipertensos en comparación con la carótida de las personas sanas ($p=0,0001$), poniendo de manifiesto mayor compromiso aterosclerótico en los sujetos con HTA (Ca: 55,5 % GMIC aumentado y 26% presencia de placa de aterosclerosis vs Co: 15,4 GMIC aumentado).

3.6. Asociaciones entre el perfil de AG y biomarcadores de riesgo cardiovascular

La Tabla 11 presentan las asociaciones bivariadas significativas entre los AG séricos y dietarios versus los marcadores de inflamación y protrombótico en casos y controles.

Tabla 11: Correlación entre los AG dietarios y séricos y marcadores de inflamación y protrombótico en pacientes con HTA y controles

	r	p-valor ^(*)
CONTROLES		
Dieta		
- AGS/PCR-us	0,48	0,03
Suero		
- AGPI n-3 séricos/PCR-us	-0,41	0,06
CASOS		
Dieta		
- AGMI dieta/PCR-us	-0,28	0,05
Suero		
- AGPI n-3 séricos/PCR-us	-0,39	0,01

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados. PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. (*) Test de correlación de Spearman.

Al aplicar el test de correlación de Spearman para analizar las asociaciones bivariadas de las variables de estudio en casos y controles se hallaron:

- **Dieta:** asociación leve inversa significativa entre el consumo de AGMI y las concentraciones séricas de PCR-us ($r=-0,28$, $p=0,05$) en pacientes con HTA, mientras que en los controles se observó una asociación moderada positiva entre la ingesta de AGS y los niveles sanguíneos de PCR-us ($r=0,48$, $p=0,03$).
- **Suero:** asociaciones moderadas negativas entre las concentraciones séricas de AGPI n-3 y de PCR-us en ambos grupos de estudio. En pacientes hipertensos la correlación observada fue estadísticamente significativa ($r=-0,39$, $p=0,01$), en tanto que, las personas sanas presentaron una tendencia a la asociación ($r=-0,41$, $p=0,06$).

La Tabla 12 describe las asociaciones bivariadas significativas entre los AG séricos versus el GMI de ambas carótidas en los pacientes con HTA. No se observaron asociaciones entre los AG dietarios y el GMI de los diferentes segmentos de ambas carótidas, tanto en sujetos sanos como hipertensos ($p>0,05$). Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los AG séricos y el GMIC en los sujetos sanos ($p>0,05$).

Tabla 12: Correlación entre los AG séricos y GMIC en pacientes con HTA

	r	p-valor ^(*)
CASOS		
Suero		
- AGS séricos/GMI bifurcación (I)	0,51	0,08
- AGPI n-6 séricos/GMI bifurcación (I)	-0,57	0,05

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-6: omega 6; AGS: ácidos grasos saturados; GMI: grosor miointimal; (I) Izquierdo. (*) Test de correlación de Spearman

Al aplicar el test de correlación de Spearman para analizar las asociaciones bivariadas entre las variables de estudio, se hallaron una tendencia a la asociación positiva moderada entre los AGS séricos y, una correlación negativa moderada significativa entre los AGPI n-6 séricos, y el GMI de la bifurcación de la carótida izquierda ($r=0,51$, $p=0,08$ y $r=-0,57$ y $p=0,05$) en sujetos con HTA.

Para evaluar la intensidad de las asociaciones observadas, se realizaron modelos multivariados ajustando por potenciales confundidores y modificadores de efecto. La Tabla 13 presentan las asociaciones multivariadas significativas entre los AG séricos, dietarios versus los marcadores de inflamación y protrombótico en casos y controles. La Tabla 14 muestra las asociaciones multivariadas significativas entre los AG séricos, dietarios versus GMIC en la población de estudio.

Tabla 13: Relación multivariada entre AG y marcadores de inflamación y protrombótico en pacientes con HTA y personas sanas

	β	IC 95%	p-valor ^(*)
CONTROLES			
Suero			
- AGPI n-3 séricos/Fibrinógeno	-0,25	-0,51-0,0002	0,05
CASOS			
Dieta			
- AGMI dieta/PCR-us	-3,59	-6,87 - -0,32	0,03
Suero			
- AGPI n-3 séricos/PCR-us	-0,70	-1,42-0,01	0,05

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. (*) Modelo de regresión lineal ajustado por sexo, edad, VET, IMC, toma de medicación, hábito tabáquico y realización de actividad física.

A partir del análisis multivariado para analizar la intensidad de las asociaciones de las variables de estudio en casos y controles se halló:

- **Dieta:** asociación inversa significativa entre el consumo de AGMI y las concentraciones séricas de PCR-us ($\beta=-3,59$, [IC 95% -6,87- -0,32], $p=0,03$) en pacientes con HTA. No se observaron asociaciones significativas entre AG dietarios y marcadores de inflamación en pacientes sanos ($p>0,05$).
- **Suero:** asociaciones negativas entre las concentraciones séricas de AGPI n-3 y de PCR-us en personas con HTA ($\beta=-0,70$, [IC 95% -1,42-0,01], $p=0,05$) y con fibrinógeno ($\beta=-0,25$, [IC 95% -0,51-0,0002], $p=0,05$) en el grupo control.

Tabla 14: Relación multivariada entre AG y aterosclerosis en pacientes con HTA y sus respectivos sus controles

	β	IC 95%	p-valor ^(*)
CONTROLES			
Suero			
- AGMI sérico/GMI Carótida Común(I)	-11,1	-24,42-2,12	0,07
CASOS			
Dieta			
- AGMI dietarios/GMI carótida común (D)	81,96	33,42–130,50	0,002
Suero			
- AGS séricos/GMI bifurcación (I)	36,71	6,34-67,08	0,02
- AGPI n-6 séricos/GMI carótida común (I)	-91,44	-168,01- -14,88	0,02
- AGPI n-6 séricos/GMI bifurcación (I)	-41,01	-70,73-11,28	0,01

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; GMI: grosor miointimal; (D): derecha; (I) Izquierda. (*) Modelo de regresión lineal ajustado por sexo, edad, VET, IMC, toma de medicación, hábito tabáquico y realización de actividad física.

A partir del análisis multivariado para analizar la intensidad de las asociaciones de las variables de estudio en casos y controles se halló:

- **Dieta:** asociación positiva significativa entre el consumo de AGMI y el GMI de la carótida común derecha ($\beta=81,96$, [IC 95% 33,42–130,50], $p=0,002$) en pacientes con HTA. No se observaron asociaciones significativas entre los AG dietarios y marcadores de aterosclerosis en pacientes sanos ($p>0,05$).
- **Suero:** asociaciones negativas entre las concentraciones séricas de AGPI n-6 y GMI de carótida común y bifurcación izquierda en personas con HTA ($\beta=-91,44$, [IC 95%-168,01- -14,88], $p=0,02$ y $\beta=-41,01$, [IC 95% -70,73-11,28], $p=0,01$, respectivamente). Además, en el mismo grupo de estudio, se observó una asociación positiva entre los AGS séricos y GMIC de bifurcación izquierda

($\beta=36,71$, [IC 95% 6,34-67,08], $p=0,02$). En el grupo control se encontró una tendencia a la asociación negativa entre los AGMI séricos y GMI de carótida común izquierda ($\beta=-11,1$, [IC 95% -24,42-2,12], $p=0,07$).

CAPITULO 4. DISCUSIÓN

Los diversos estudios clínicos y experimentales han puesto de manifiesto que los mecanismos inmunitarios, de estrés oxidativo y hemostáticos están vinculados al desarrollo de la aterosclerosis. A través de diversas vías moleculares y celulares, la HTA produce estrés oxidativos, daño endotelial y un aumento de la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias que inducen la migración y adhesión de células inflamatorias sobre la superficie endotelial. Aunque, el proceso es complejo e interviene diversos mecanismos fisiopatológicos, los trabajos científicos abocados al estudio de los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de las ECV, han permitido establecer una asociación entre algunos componentes de la alimentación y los eventos claves del proceso aterosclerótico. En este sentido, la cantidad y naturaleza de los AG dietarios presenta efectos diferenciales sobre la salud humana, pudiendo promover o prevenir las ECV. Si bien, el impacto de los AG sobre las ECV ha sido ampliamente estudiado, la evidencia actual aun no es concluyente, incluso, en ocasiones controvertida, lo cual motivó la realización del presente estudio.

Los resultados obtenidos en esta tesis doctoral indican que, en relación al perfil clínico-epidemiológico, las personas con HTA presentaron un fenotipo cardiovascular de riesgo, siendo **el exceso de peso con predominio de grasa visceral, hábito tabáquico, trigliceridemia, colesterol no HDL alto y PA elevada** los factores de riesgo modificables significativamente más prevalentes en relación a los controles. Nuestros resultados presentan similitudes con los reportes epidemiológicos nacionales y aquellos realizados en Latinoamérica. El reporte de la 4^{ta} ENFR pone de manifiesto que en Argentina la proporción de personas adultas con situación de exceso de peso aumentó significativamente en relación a los últimos años, siendo su valor de 66,1% (ENFR, 2018). El estudio CESCAS I reveló un IMC y circunferencia de cintura similares a los encontrados en este estudio (29,4 kg/m² y 98,7 cm, respectivamente) en adultos de 55 a 64 años residentes de América del Sur (Rubinstein et al., 2015). De igual manera, un estudio transversal realizado en Entre Ríos halló que los pacientes con HTA (n=375) presentaron un IMC de 31,02 ± 7,23 Kg/m² y circunferencia de cintura de 100,98 ± 17,34 cm (Olivares et al., 2017). En Córdoba, el 53,4% de pacientes con HTA (n=755) valorados en el estudio RENATA presentaron obesidad abdominal según circunferencia de cintura (Alfie et al., 2011). Existen numerosos estudios científicos que sugieren una asociación entre la obesidad y, particularmente la adiposidad visceral, y el riesgo de ECV aterosclerótica. Los mecanismos plausibles de la obesidad que afectan negativamente al vaso sanguíneo se centran principalmente en alteraciones del metabolismo lipídico, cambios en la PA, resistencia a la insulina, inflamación, disfunción endotelial, desequilibrio de adipocinas (proinflamatorias y

antiinflamatorias) y activación de los inflamasomas (Lovren et al., 2015). Además, los hallazgos recientes refieren una interacción entre la obesidad y la diversidad de la microbiota intestinal, con impacto negativo sobre la salud cardiovascular (Tang et al., 2017), tal como se reportó anteriormente en el marco teórico.

En relación al hábito tabáquico, nuestros resultados revelan que el 17,2% de los hipertensos fuman actualmente. Estas observaciones difieren con lo reportado por la 4^{ta} ENFR, el estudio RENATA 2, CARMELA (del inglés, The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) y CESCAS I, los cuales ponen de manifiesto que la prevalencia de fumadores en la población argentina oscila entre el 22% y 36 % (ENFR, 2018; Delucchi et al., 2017; Champagne et al., 2010; Rubinstein et al., 2015). Aunque estos resultados son diferentes a los observados en el presente trabajo, Olivares et al., 2017 hallaron que el hábito de fumar en pacientes con múltiples factores de riesgo, incluyendo la HTA, de una ciudad Argentina fue significativamente menor en comparación con aquellos que no presentaron multimorbilidades (18% vs. 24%), hecho que podría estar asociado a los cambios positivos en el estilo de vida que realizan las personas posterior a su diagnóstico, en base a las recomendaciones médicas. Por otra parte, la edad podría explicar la prevalencia menor de fumadores observada en esta tesis doctoral. A medida que aumenta la edad descende el consumo de tabaco, tal como reporta el estudio CESCAS I en cuatro regiones de América del Sur (Rubinstein et al, 2015). Los estudios epidemiológicos a gran escala han confirmado la contribución del tabaquismo al desarrollo de las ECV (Ciruzzi et al., 2003; Teo et al., 2006; Burke et al., 2017). El humo del cigarrillo promueve estrés oxidativo, daño endotelial, aumento de citoquinas proinflamatorias, alteración del perfil lipídico y, en consiguiente mayor riesgo de aterosclerosis (Hisamatsu et al., 2016). Incluso, el tabaquismo y la HTA, entre otros factores de riesgo, actúan de manera sinérgica aumentando el riesgo de ECV, tal como pone en evidencia el estudio prospectivo de ARIC (del inglés, Atherosclerosis Risk in Communities Study) (Lubin et al., 2017). Por otra parte, el abandono de este hábito tóxico mejora el fenotipo cardiovascular de los fumadores, disminuyendo el estado inflamatorio y el de hipercoaguabilidad (McEvoy et al., 2015).

Los resultados de esta tesis dan cuenta de un aumento de los triglicéridos en sangre en pacientes con HTA. Si bien se conoce que el colesterol unido a la LDL es un factor de riesgo implicado en la vía causal de la aterogénesis, la evidencia creciente ha demostrado que la hipertrigliceridemia se asocia con un riesgo mayor de aterosclerosis (Peng et al., 2017), sin embargo, el mecanismo proaterogénico de los triglicéridos aun no es claro. Se ha sugerido que los productos resultantes de la lipólisis de quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las partículas de lipoproteínas remanentes, son altamente aterogénicas. Estas partículas contienen entre 5 a 20 veces más colesterol que las LDL y, en el espacio

subendotelial son captadas por los macrófagos favoreciendo la formación de células espumosas. A diferencia de las LDL, los remanentes derivados de las lipoproteínas ricas en triglicéridos no requieren ser oxidadas ya que los macrófagos reconocen la apolipoproteína E en su superficie, promoviendo la acumulación de colesterol en la íntima arterial (Basu y Bornfeldt, 2020). Además, defectos en los genes que afectan la acción de la lipoproteína lipasa, principal enzima vascular responsable de la lipólisis de las lipoproteínas, podrían estar implicados (Dron et al., 2017). Por otra parte, se ha postulado que el colesterol no HDL, es decir la suma del colesterol acumulado en lo quilomicrones, VLDL y sus remanentes, IDL, LDL y Lp (a) (excepto HDL), constituye un marcador lipídico predictivo de riesgo aterogénico (Bergmann, 2010). En similitud a los resultados observado en esta tesis, Contreras et al., 2010 hallaron que los pacientes con HTA y diabetes presentaron valores medios de colesterol no HDL superiores en comparación con el grupo control. Por otra parte, un estudio realizado en hombres y mujeres con factores de riesgo puso de manifiesto una asociación entre el colesterol no HDL y la aterosclerosis subclínica, siendo el valor de esta lipoproteína similar a la observada en nuestro estudio (152 mg/dL) (Acevedo et al., 2012). Liu et al., 2019 reportaron una relación entre el perfil lipídico, incluyendo el colesterol no HDL y la presencia de placa de aterosclerosis. A diferencia de las LDL, el colesterol no HDL considera el potencial aterogénico de las lipoproteínas remanentes, incluso, presenta algunas ventajas, entre ellas, se puede determinar sin necesidad de ayuno, no requiere de gastos adicionales y es útil en presencia de hipertrigliceridemia (Nordestgaard et al., 2016). La utilidad de la determinación de los niveles colesterol no HDL en la prevención de la las ECV se ha confirmado en numerosos ensayos clínicos, apoyando su uso como diana terapéutica en base a las recomendaciones de las guías. (Stone et al., 2015; Catapano et al., 2016; Anderson et al., 2016; Jellinger et al., 2017; Langlois et al., 2018).

En relación a la PA, los grandes estudios sobre evaluación de factores de riesgo realizados en cohortes poblacionales de Argentina o ciudades como Buenos Aires y Bariloche, entre otros, han reportado valores de PAS y PAD menores a los encontrados en la presente tesis y, estas diferencias podrían estar determinadas por el diseño muestral y población de estudio (estudios de base poblacional) de los trabajos citados (Hernández-Hernández et al., 2010; Rubinstein et al., 2011; Delucchi et al., 2017; ENFR, 2018). Cabe mencionar que nuestro trabajo constituye un estudio de base hospitalaria, por tanto sería esperable encontrar una prevalencia mayor de personas con PA elevada. En este sentido, Marin et al., 2019 reportaron que de un total de 12 156 pacientes hipertensos en tratamiento asistentes a una campaña de cribado de HTA, la PA media fue de 134,8 / 82,4 mmHg, dato coincidente a los resultados de nuestro trabajo. Otro estudio cuyo objetivo fue valorar conductas de estilo de vida saludable y

control de PA mostró que la PAS y PAD de los pacientes con HTA fue de 138,03 y 89,59 mmHg, respectivamente (Akbarpour et al., 2018). La PA elevada constituye un factor de riesgo de desarrollo y progresión de aterosclerosis, sin embargo, aunque no están claros los mecanismos fisiopatológicos entre la HTA y la aterogénesis, estudios realizados en animales han demostrado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con la activación de una cascada de enzimas, péptidos y receptores con acción pro oxidante y proinflamatoria, tendría una amplia participación en el desarrollo de las ECV ateroscleróticas (Wu et al., 2018). Por ejemplo, las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) muestran riñones con niveles más elevados de linfocitos y macrófagos infiltrantes, como así también activación del NF- κ B, en relación a las ratas normotensas (grupo control). Estos cambios inflamatorios continúan aumentando, junto con la PA, en paralelo a la edad (Rodríguez-Iturbe et al., 2004). Por otra parte, los beneficios de algunos fármacos antihipertensivos estarían relacionados a sus acciones antioxidantes y antiinflamatorias, disminuyendo el riesgo de eventos cardiovasculares (Petrie et al., 2018). En un estudio longitudinal, la tasa de remisión de la HTA en sujetos hipertensos y con síndrome metabólico, se asoció a niveles más bajos PCR-us, concluyendo que el sostenimiento de la inflamación podría contribuir en el mantenimiento de los niveles de PA alta (Carbone et al., 2019). Si bien, no está definido si la inflamación es causa o un efecto de HTA, existen pruebas de estudios en humanos y animales que sugieren que el proceso inflamatorio, estrés oxidativo y disfunción endotelial puede mediar el desarrollo de la aterosclerosis en pacientes con HTA (Rodríguez-Iturbe et al., 2014; Pietri et al., 2015; Ruan y Gao, 2019).

Claramente, la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares en nuestra población de estudio está relacionada a los hábitos de vida poco saludables, incluyendo la alimentación. En este sentido, los resultados de la tesis doctoral muestran que los pacientes hipertensos presentan **un consumo mayor de productos de panificación, con predominio de pan criollo y galletitas (alimento fuente de AGS), carnes rojas y una ingesta significativamente menor de alimentos fuente de AGMI de origen vegetal en relación a los controles. Con respecto a los AGPI, el aporte de alimentos ricos en AGPI n-3 (pescados y frutos de mar), en general, fue pobre, no obstante, los controles mostraron un consumo significativamente mayor de soja y derivados. La ingesta de alimentos fuente de AGPI n-6 (carnes y derivados, huevo, aceites y frutas secas) fue elevada en ambos grupos de estudio, sin diferencias significativas.** Los factores dietéticos tienen un impacto importante en la la HTA y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. La dieta promedio de los pacientes hipertensos hallada en nuestra investigación coincide con el patrón alimentario del cono Sur de América Latina (eje trigo-carne) reportado por la FAO, en donde el alimento principal de las dietas de estos países es el trigo. Además, las carnes y otros alimentos como los lácteos, tienen

una participación importante en Argentina (Schejtman, 1994). En similitud a los resultados de la tesis doctoral, en Córdoba, un estudio sobre hábitos alimentarios y enfermedades no transmisibles, puso de manifiesto que la población de esa ciudad, presenta un alto consumo de productos de panadería, entre otros alimentos (Pou et al., 2016). Un trabajo realizado en Argentina sobre cambios en el patrón alimentario en las últimas dos décadas, halló que el aporte de AGS proveniente de los productos de panificación oscila entre 12-14% del total de la dieta. Además, la ingesta de amasados de pastelería y galletitas aumentaron en el último periodo valorado (2012-2013) con respecto a años anteriores (Zapata et al., 2016). Resultados similares fueron observados en un estudio que incluyó pacientes españoles hipertensos y diabéticos (Guallar-Castillón et al., 2013). Los panificados son productos con alto contenido energético, ricos en grasa, particularmente en AGS y *trans* (a excepción del pan blanco), en sodio, azúcar y jarabe de maíz de alta fructosa (Nazari et al., 2012; Negro et al., 2017). Los alimentos que contienen en su composición grasas y azúcares, denominados “grasas dulces” producen un comportamiento alimentario adictivo, como consecuencia a cambios neuroquímicos que activan el sistema de recompensa del cerebro propiciando el consumo excesivo de alimentos muy apetecibles (Jacques et al., 2019). Además, la ingesta de estos alimentos están asociados a mayor riesgo de eventos cardiovasculares mediados por la interacción compleja de procesos hormonales, metabólicos e inmunológicos que comprometen la alteración en la función inmunitaria, expresión de citoquinas proinflamatoria y el desarrollo de la disbiosis, entre otros mecanismos (Myles, 2014). Por otra parte, el depósito de hidratos de carbono en el organismo es limitado (glucógeno hepático y muscular), por tanto, un exceso de glucosa promueve la *lipogenesis de novo* a partir de vías de señalización que regulan los factores de transcripción lipogénicos, contribuyendo en la síntesis de AG y triglicéridos con impacto en la salud cardiovascular (Lai et al, 2019). En relación a los AGMI, el aporte de fuentes vegetales, como frutos secos, palta y aceite de oliva en los pacientes hipertensos estudiados en esta tesis fue menor con respecto a los controles, no obstante, otras fuentes alimentarias, como la carne de cerdo estuvo presente en su dieta. Aunque aún se discuten resultados sobre los AGMI y la salud cardiovascular, está claro que el aceite de oliva exhibe propiedades antiinflamatorias y, su efecto protector estaría representado no solo por los AGMI, si no también, por los compuesto fenólicos (Mozaffarian, 2016), por tanto, este alimento podría incluirse en los protocolos de manejo de la HTA, tanto en pacientes sanos y con ECV (Massaro et al., 2020). Otra fuente alimentaria de AGMI, la palta, también ha demostrado ser efectiva en la salud cardiovascular, tal como se reporta en la revisión realizada por Dreher y Davenport, 2013. En pacientes hipertensos con un perfil clínico de riesgo, el consumo de una dieta rica en frutas, verduras, semillas y palta redujo los factores

de riesgo cardiovasculares y el uso de fármacos (Najjar et al., 2018). Incluso, un trabajo experimental, mostró que el consumo de aceite de palta disminuye la PA y otros efectos deletéreos de la HTA en ratas hipertensas (Márquez-Ramírez et al., 2018). Los AGMI podría modular la PA al afectar la acción de la angiotensina II (Ang-II), en un grado similar a un fármaco antihipertensivo. Por otra parte, estudios en animales ponen de manifiesto que los AGMI, particularmente el oleico, previene la resistencia a la insulina, mejora la disfunción endotelial, la inflamación y reduce la proliferación y apoptosis de las células de músculo liso vascular, contribuyendo a mejorar el proceso aterosclerótico, a través de la inhibición de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK-1/2) y el factor de transcripción NF-κB (Perdomo et al., 2015). Con respecto a lo AGPI, el presente estudio puso de manifiesto un consumo desequilibrado entre las fuentes alimentarias de los AG de las familias n-3 y n-6, con predominio de los AGPI n-6. En general, el consumo de pescado y frutos de mar en la población Argentina es bajo (6,5 g/día), lo que se traduce en un pobre aporte alimentario de EPA y DHA n-3, tal como se reporta en la presente tesis doctoral (Kovalskys et al., 2019). Los datos nacionales revelan que solo el 25% de la población consume pescado fresco y/o enlatado al menos una vez por semana (ENNyS, 2019). Ello constituye una característica de los hábitos y costumbres alimentarios de la población, posiblemente asociado al costo elevado de estos alimentos y baja disponibilidad, condicionada por la actividad pesquera en ríos, lagos y lagunas de la provincia, como así también la importación y el abastecimiento de los mercados internos. En similitud a los resultados de esta tesis, Innes y Calder, 2020 reportaron una ingesta de pescados grasos y magros baja en la mayoría de los países occidentales, dando como resultado un consumo promedio de EPA y DHA <0,2 g/día. En paralelo a ello, la ingesta de fuentes alimentarias de AGPI n-3 de origen vegetal, tales como frutos secos y soja y derivados, también fue deficiente. Resultados del estudio ELANS (del inglés, Latin American Study of Nutrition and Health) halló un consumo aún menor al observado en nuestro trabajo, siendo de 0,8 gr/día de frutos secos y semillas en Argentina (Kovalskys et al., 2019). Datos provenientes del estudio clínico-epidemiológico de Defagó et al., 2018 de la provincia de Córdoba, mostraron un consumo de 5 y 9 gr/día de frutos secos y sojas y derivados, respectivamente. No obstante, se ha reportado una baja eficiencia en la cascada metabólica para sintetizar 22:6 n-3 a partir de semillas y frutos secos (18:3 n-3), debiendo optar por otras fuentes alimentarias para garantizar el aporte de AGPI de cadena larga y su función cardioprotectora (Lane et al., 2014). Los AGPI n-6 se encuentran ampliamente distribuidos en la dieta occidentalizada, particularmente en carnes rojas y derivados, pollo, huevos y aceites vegetales (maíz, girasol y soja), tal como se refleja en esta investigación, aunque no se observaron diferencias entre los grupos de estudio. A pesar

de ellos, los efectos de los AGPI n-6 sobre la salud metabólica podría ser diferente, contribuyendo a la prevención y el tratamiento de la HTA en una población sana y al riesgo de HTA en sujetos con diabetes (Nakamura et al., 2018).

La carne es un alimento fuente de AGS, AGPI n-6 y colesterol con una alta variación respecto al contenido graso. Además de ello, la carne de animales rumiantes contienen AG linoleico conjugado (CLA), un conjunto de isómeros del AG linoleico (18:2) que presentan dobles enlaces *cis-trans* conjugados en distintas posiciones de la cadena de carbono (Gholami y Khosravi-Darani, 2014). Nuestra investigación puso de manifiesto una ingesta promedio de carne roja de 101,73 g/día, mientras que diversos trabajos, hallaron que el consumo de carnes rojas en Argentina oscila en 79,1 g/día (Kovalskys et al., 2019) y, en Córdoba, 84 g/día (Defagó et al., 2018), llegando a casi 300 g/d en los hombres (Navarro et al., 2003). Se ha demostrado que un consumo elevado de carnes y sus derivados se asocia a mayor riesgo de HTA (Zhang y Zhang, 2018) y presencia de placas ateroscleróticas en individuos hipertensos (Haring et al., 2017). Los efectos adversos del consumo de carnes rojas sobre el riesgo cardiovascular se han atribuido a sus constituyentes, como AGS, hierro hem, sodio y otros conservantes. Por otra parte, el metabolismo intestinal de la L-carnitina, una trimetilamina abundante en la carne roja, acelera la aterosclerosis al modular el metabolismo del colesterol y los esteroides (Koeth et al., 2013). Si bien diversos trabajos experimentales han demostrado efectos ateroprotectores del CLA, los resultados en humanos aún son inconsistentes (den Hartigh, 2019).

Con respecto al perfil de AG séricos, éste se mantuvo relativamente similar entre casos y controles, no obstante, **los pacientes hipertensos presentaron un porcentaje significativamente menor de AGPI n-6 en relación a las personas sanas.** Existen estudios que demuestran que los AGPI constituyen biomarcadores de su ingesta alimentaria, sin embargo, ciertos factores pueden afectar su metabolismo endógeno y, en consecuencia, sus concentraciones séricas (Hodson et al., 2008). Si bien, los resultados de esta tesis muestran que ambos grupos de estudio presentaron un consumo elevado de alimentos fuente de AGPI n-6, la toma de medicamentos antihipertensivos, entre otros factores, podría afectar el perfil cuali-cuantitativo de los AGPI n-6 séricos de las personas con HTA. En este sentido, aunque son escasos los trabajos sobre farmacometabolómica en HTA, algunos estudios ponen de manifiesto que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) afectan el metabolismo del 20:4 n-6 AA (Senda et al., 2015) y, los fármacos amlodipino, bisoprolol, hidroclorotiazida y losartán, han sido vinculados al metabolismo de los AG séricos en la HTA humana. En relación a esto último, el bisoprolol mostró una reducción significativa de los AG plasmático de cadena larga y media (Hiltunen et al., 2017). Por otra parte, el atenolol produce efectos diferenciales sobre los metabolitos sanguíneos según la raza y genética de las

personas, provocando una disminución del perfil de AG de cadena larga sanguíneo solo en los caucásicos (Wikoff et al., 2013). Otros factores, tales como el consumo de alcohol, la cantidad de grasa ingerida y la actividad física podrían influir en el perfil de AGPI n-6 en la HTA (Lankinen et al., 2018).

Con respecto al estado inflamatorio y protrombótico, los pacientes con HTA presentaron **concentraciones significativamente mayores de PCR-us, IL-6 y fibrinógeno en relación a sus controles**. La PCR es un marcador de inflamación vascular de bajo grado y predictor de eventos cardiovasculares (Hage, 2014; Liu et al., 2019). En similitud a los resultados de la presente investigación, números trabajos clínicos han puesto de manifiesto que los pacientes hipertensos suelen tener niveles elevados de PCR en plasma (Hage, 2014). En el contexto de la HTA, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la producción local de algunos péptidos vasoactivos, entre ellos la angiotensina II, se asocian al aumento de la PA, como así también, al desarrollo del estrés oxidativo y la expresión de citoquinas proinflamatorias de origen vascular, propiciando la síntesis de PCR (Liao, 2013; Husain et al., 2015). En relación a esto, un estudio de casos y controles, donde participaron sujetos de 39 a 50 años, mostró que los pacientes con niveles más altos de PCR-us tenían más probabilidades de tener HTA (Bautista et al., 2004). Madej et al., 2018 reportaron niveles más altos de PCR-us en sujetos hipertensos, principalmente HTA moderada, en relación a los controles. Un estudio analítico y de cohorte transversal, encontró un aumento de la PCR-us en sujetos con HTA con respecto a los no hipertensos. En este estudio, el 50,6% de los pacientes con HTA presentó concentraciones altas de PCR-us (Tofano et al., 2017). Resultados del estudio MESA reportaron diferencias en las concentraciones de PCR entre pacientes con HTA y normotensos (Lakoski et al., 2005). Liu et al., 2019 concluyeron que en presencia de HTA y PCR-us elevada, el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en relación al grupo de referencia (normotensos y con PCR-us baja). Los niveles elevados de PCR-us pueden agravar la HTA y conducir al engrosamiento de la íntima vascular induciendo el desarrollo del ateroma a través de diversos mecanismos que implican el daño de células endoteliales vasculares (Jayedi et al., 2019). En este sentido, estudios experimentales ponen de manifiesto que los niveles elevados de PCR aumentan la PA, mediante la inhibición de la producción de óxido nítrico en las células endoteliales, resultando en vasoconstricción y síntesis de endotelina 1 (Verma et al., 2002; Venugopal et al., 2002). Por otra parte, la IL-6 puede aumentar el riesgo de HTA al aumentar la síntesis de PCR, y alterar la señalización y la actividad de la insulina (Jayedi et al., 2019). Además los niveles de IL-6 están vinculados al efecto hipertensivo de la angiotensina II. (Chamarthi et al., 2011). En similitud a los resultados de la tesis, diversos trabajos de investigación reflejan que la respuesta inmune, medida por marcadores inflamatorio tales

como la IL-6, está involucrada en la HTA. En este contexto, los pacientes de sexo masculino con sobrepeso e HTA, presentaron niveles elevados de IL-6 en relación a los controles sanos (Gibas-Dorna et al., 2015). Kou et al., 2018 encontraron concentraciones mayores de marcadores inflamatorios, entre ellos IL-6 en sujetos hipertensos con relación a los sanos. Resultados similares fueron hallados en otros estudios (Abdel-Fadeil et al., 2017; Pouvreau et al., 2018; Su et al., 2019;). Por otra parte, las concentraciones elevadas de fibrinógeno se asocian a estados inflamatorios, como así también, a cambios en el flujo sanguíneo, hipercoaguabilidad y riesgo de trombosis, constituyendo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares (Lai et al., 2017). En concordancia a los resultados de la tesis, Yang et al., 2010 observaron que la concentración de fibrinógeno plasmático en el grupo de HTA fue significativamente mayor en relación con el grupo control. Un estudio clínico concluye que los pacientes con HTA presentan un desequilibrio en el sistema fibrinolítico con tendencia a un estado de hipercoagulabilidad, entre ellos, niveles mayores de fibrinógeno, en comparación con los sujetos normotensos (Armas-Hernández et al., 2007). Resultados del estudio MESA pone de manifiesto que los niveles basales de fibrinógeno, entre otros marcadores, se asociaron con un 20-40% más de riesgo de HTA futura (Lakoski et al., 2011). Guedes et al., 2017 mostraron que los pacientes con HTA presentan mayores fuerzas de adhesión celular, lo que contribuye al riesgo cardiovascular dependiente de los niveles de fibrinógeno. Un estudio clínico halló que los niveles plasmáticos de fibrinógeno interactúan con la aldosterona plasmática y algunas funciones cardíacas, pudiendo contribuir un estado protrombótico, en pacientes con HTA (Catena et al., 2013). En condiciones fisiológicas, la fluidez de la sangre se mantiene gracias a la función normal de las plaquetas y el equilibrio de los factores hemostáticos y fibrinolíticos. No obstante, en presencia de HTA el fibrinógeno plasmático, P-selectina y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) se encuentran elevados, poniendo en evidencia un estado de hipercoaguabilidad/protrombótico, posiblemente activado por el sistema renina-angiotensina (Yang et al., 2010).

Las personas con HTA presentaron un GMI carotideo patológico (>1mm), principalmente en la zona de la bifurcación y carótida interna, mostrando diferencias significativas solo en la carótida derecha en segmentos específicos en relación con los controles. Solo los pacientes con HTA presentaron placa de aterosclerosis en ambas carótidas, con predominancia en la derecha. El crecimiento de la aterosclerosis está asociado a un aumento del colesterol sérico, sin embargo, la HTA, la diabetes mellitus, el IMC, el hábito de fumar y otros factores de riesgo no clásicos, influyen sobre esta enfermedad (Spence et al., 2016). Uno de los estudios realizados en América Latina proporciona evidencia que la HTA se asocia de forma independiente con un aumento en el GMI carotideo (Touboul et al., 2011). Por

otra parte, la HTA se observa con frecuencia en combinación con la hipercolesterolemia, y esto está relacionado con el desarrollo de la aterosclerosis a través de mecanismos inflamatorios y hemostáticos (Ivanovic y Tadic, 2015). En similitud a los resultados de esta tesis doctoral, un estudio clínico puso de manifiesto que el GMIC fue significativamente más alto en el grupo de HTA en comparación con los controles sanos (Cengizet al., 2015). Gómez-Marcos et al., 2011 hallaron que el GMIC difiere entre los pacientes diabéticos, hipertensos y controles sanos en la población española. Del mismo modo, un estudio de casos y controles reveló que el GMI medio las arterias carótidas fue mayor en HTA en comparación con el grupo control. Además, los autores concluyen que la duración de la HTA puede acelerar el proceso de aterosclerosis en pacientes hipertensos (Naseh et al., 2016). Cabe mencionar que los valores del GMI de los diferentes segmentos de la carótida encontrados en nuestra investigación, son mayores a los observados en los estudios citados. Estas diferencias podrían justificarse, además del origen de la población, por el método utilizado, el segmento de carótida explorado y la variabilidad de las mediciones por parte del operador. Además, se ha demostrado que la presencia de ciertos factores de riesgo afectan de manera diferente los segmentos específicos de la carótida, por ejemplo, la HTA se asocia positivamente con los tres segmentos medidos, en tanto que, el efecto aterogénico del tabaquismo solo es visible en la bifurcación y carótida interna (Müller-Scholden et al., 2019). Por otra parte, en la presente tesis se observaron diferencias entre el GMIC derecho e izquierdo de los pacientes con HTA. Algunos trabajos han reportado valores de la íntima-media diferentes entre ambos lados de la carótida (Rodríguez Hernández et al., 2003, Li et al., 2016, Müller-Scholden et al., 2019). Además, el estudio de Loizou et al., 2105, cuyo objetivo fue comparar las mediciones del espesor íntima-media de la arteria carótida común izquierda y derecha por ultrasonido, en población sana y personas con ECV, puso de manifiesto diferencias significativas entre ambos lados de las carótidas solo en el grupo de ECV. La dominancia unilateral aún no está clara, aunque, un mecanismo propuesto podría ser las diferencias anatómicas de las arterias carótidas (Luo et al., 2011), como así también, la habilidad del operador para tomar las medidas de ambos lados según su condición, diestro o zurdo (Nichols et al., 2016).

La presencia de placa de aterosclerosis en pacientes con HTA ha sido demostrada por algunos investigadores, poniendo en evidencia la participación del proceso inflamatorio como mecanismo subyacente (Wu et al., 2017; Zhao et al., 2018; Porcu et al., 2020). A diferencia de los resultados de esta tesis, otros investigadores reportaron prevalencias mayores de placa de aterosclerosis en pacientes con HTA asistentes a hospitales, las cuales oscilan entre 32-78% (Izzo et al., 2015; Zhao et al., 2018; Ramírez Torres et al., 2019; Yang et al., 2020). Las variaciones observadas podrían explicarse, en parte, a las características propias de cada

población, la toma de hipolipemiantes, como así también, el método de medición, tal como informa Müller-Scholden et al., 2019.

A pesar que la inflamación puede ser provocada por diferentes agentes causales de muy diversa índole, se ha demostrado que la cantidad y, principalmente la naturaleza de los AG podrían modular el proceso inflamatorio en desordenes metabólicos (Silva Figueiredo et al., 2017). Los resultados de esta tesis doctoral ponen de manifiesto que las concentraciones de los marcadores de inflamación y protombótico se asocian selectivamente al perfil de AG dietarios y séricos en personas con HTA y aparentemente sanas. En este sentido, se observó una **asociación significativa inversa entre los AGMI dietarios y las concentraciones séricas de PCR-us en pacientes con HTA**. Aunque no se hallaron referencias bibliográficas respecto al efecto de los AGMI dietarios sobre la PCR-us en HTA, algunos autores han reportado resultados similares a los encontrados en esta tesis en pacientes con patologías metabólicas, tales como diabetes y síndrome metabólico. Por otra parte, las investigaciones que demuestran el efecto antiinflamatorio de los AGMI de la dieta, se basan en estudios observacionales de adherencia a dieta mediterránea (que incluye una proporción elevada de AGMI, 16-29% del VET), o ensayos clínicos con intervenciones dietéticas con aceite de oliva. Esposito et al., 2004 hallaron que la adherencia a un patrón alimentario Mediterráneo durante dos años, disminuyó las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación vascular, entre ellos la PCR-us en pacientes con síndrome metabólico. Resultados similares fueron observados por Sureda et al., 2018 en un estudio observacional. Un ensayo clínico realizado en personas con alto riesgo cardiovascular, puso de manifiesto que intervenciones dietéticas basadas en dietas mediterráneas suplementadas con aceite de oliva o nueces produjo una reducción de los biomarcadores inflamatorios relacionados con la aterosclerosis y la vulnerabilidad de la placa (PCR-us e IL-6) (Casas et al., 2014). Los metaanálisis y revisiones sistemáticas han demostrado que la adherencia a la dieta Mediterránea o el uso de aceite de oliva extra virgen podrían reducir de manera efectiva los niveles de biomarcadores de baja grado de inflamación implicados en los mecanismos aterogénicos. (Schwingshackl y Hoffmann, 2014; Schwingshackl et al., 2015).

Los AGMI de la dieta están representados principalmente por el ácido oleico y el palmitoleico, sin embargo, el ácido oleico constituye el 90% de los AGMI dietarios, aproximadamente (Mashek y Wu, 2015). De manera clásica, la literatura científica ha indicado que el consumo de AGMI atenúa los factores de riesgo cardiovasculares y otras enfermedades relacionadas a la inflamación, no obstante, el impacto del total de los AGMI dietarios sobre la salud humana, actualmente aún se discute, con algunos resultados inconsistentes (Joris y Mensink, 2016; Mozaffarian, 2016; Lovegrove, 2020). Se ha demostrado que su efecto

ateroprotector está condicionado por diversos factores, entre ellos la fuente alimentaria de los AGMI, siendo los AGMI derivados del aceite de oliva los responsables del beneficio cardiovascular (Nocella et al., 2018), no obstante, una dieta occidental suplementada con ácido palmitoleico se asoció a un mejor perfil inflamatorio en experimentos con animales (Yang et al., 2019). Un estudio prospectivo realizado en dos cohortes, el Estudio de las Enfermeras (*Nurses' Health Study*) y el Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud (*Health Professionals Follow-Up Study*), puso de manifiesto que el consumo de AGMI provenientes de fuentes vegetales se asoció a menor mortalidad total, en tanto que los AGMI de origen animal produjo un efecto opuesto. Los autores sugieren que los componentes de los alimentos de origen animal, como los AGS, podrían confundir las asociaciones de AGMI cuando derivan de productos animales (Guasch-Ferré et al., 2019). Otros factores tales como, la presencia de isómeros *cis* y *trans* del ácido oleico (el ácido elaídico, 18:1 *trans* n-9, es el más abundante en la dieta occidental) (Joris y Mensink, 2016), el contenido total de AGS de la dieta, los métodos de procesamiento y el patrón alimentario asociado (occidental versus mediterráneo), deben considerarse al abordar la relación entre AGMI y ECV (Schwingshackl y Hoffmann, 2014).

Por otra parte, los resultados de la tesis doctoral indicaron que **los AGPI n-3 séricos se asociaron inversamente con las concentraciones séricas de PCR-us en pacientes con HTA**. Los AGPI han sido ampliamente en el proceso inflamatorio vinculado a la salud cardiovascular, sin embargo la interacción de los AGPI n-3 y n-6, como así también sus mediadores lipídicos en el contexto de la inflamación es compleja y aún no se comprende adecuadamente (Innes y Calder, 2018). Se ha demostrado que los AGPI n-3 son cardioprotectores (Innes y Calder, 2020), mejorando la función endotelial en personas con riesgo de aterosclerosis (Zehr y Walker, 2018). Las investigaciones que abordan esta relación, se han centrado principalmente en el efecto de los AGPI n-3 de cadena larga de la dieta (EPA, DHA y/o ALA), su fuente alimentaria (pescados grasos o semillas ricas en ALA) o productos nutracéuticos con dosis de AGPI n-3 variable, arrojando resultados diversos (Abdelhamid et al., 2020). No obstante, algunos trabajos científicos han revelado que el perfil de AG de ciertos fluidos biológicos, tales como el suero o plasma se asocian con una menor mortalidad por cardiopatía coronaria en adultos mayores (Mozaffarian et al., 2013), menor riesgo de insuficiencia cardiaca en mujeres de mediana edad (Yamagishi et al., 2008), mayor probabilidad de envejecimiento saludable (ausencia de enfermedades crónicas, entre otras) (Lai et al., 2018) y menor riesgo de síndrome metabólico (Guo et al., 2018). Si bien, los mecanismos subyacentes de los AGPI n-3 sobre el riesgo cardiovascular son diversos, la evidencia científica ha sugerido que los AGPI n-3 y sus metabolitos podrían modular las vías de señalización inflamatoria, con una menor producción

de biomarcadores inflamatorios, tal como se mencionó anteriormente en el marco conceptual de esta tesis. En similitud a los resultados de esta investigación, un ensayo clínico puso de manifiesto que la suplementación con AGPI n-3 produce un aumento de sus concentraciones en sangre y una reducción de los marcadores de inflamación, entre ellos la PCR, en mujeres con un fenotipo inflamatorio (Browning et al., 2007). Murphy et al., 2007 observaron en pacientes con riesgo cardiovascular que el consumo regular de alimentos enriquecidos con AGPI n-3 produjo un aumento de sus niveles en los eritrocitos, como así también, una asociación negativa entre los AGPI n-3 de los glóbulos rojos y las concentraciones séricas de PCR. Un ensayo clínico realizado en sujetos con ECV halló que la suplementación con AGPI n-3 produjo una disminución de las concentraciones de PCR-us en relación con el placebo (Mortazavi et al., 2018). Un metaanálisis de ensayos controlados revela que los AGPI n-3 modulan las concentraciones de PCR en sujetos con factores de riesgo cardiovasculares (Guo et al., 2019). Ellulu et al., 2016 observaron que la suplementación con cápsulas de EPA y DHA mejora los parámetros inflamatorios en pacientes obesos con HTA. Vasil'ev et al., 2009 demostraron que los pacientes con síndrome metabólico e HTA que recibieron una dosis de 1,5 g/día de AGPI n-3 durante 1 mes, tuvieron una disminución significativa de la PCR-us en suero. En relación a los últimos estudios mencionados, los autores reportaron el efecto antiinflamatorio de los AGPI n-3 de la dieta en la HTA, aunque no midieron las concentraciones de AGPI n-3 en sangre, no obstante, los AGPI n-3 en suero podrían ser marcadores fiables del consumo alimentario (Silva et al., 2014).

Además de los efectos antiinflamatorios, los AGPI n-3 disminuyen la agregación plaquetaria, la hipercoaguabilidad de la sangre y trombosis, patología subyacente responsable de la morbi-mortalidad en las ECV (Casas et al., 2018). Los resultados de este trabajo muestran una **asociación inversamente entre los AGPI n-3 séricos y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en personas sanas**. Aunque la evidencia referida al efecto de los AGPI n-3 sobre el fibrinógeno es escasa y datan del siglo pasado (Møller et al., 1992; Radack et al., 1990; Oosthuizen et al., 1994), un trabajo realizado en una población mixta (japoneses, estadounidenses y japoneses-americanos) sin ECV, observó una asociación inversa significativa entre los AGPI n-3 marinos y el fibrinógeno solo en los japoneses (Hassen et al., 2012), atribuyendo el efecto cardioprotector al consumo elevado de pescados. En hombres sanos, la suplementación con aceite de pescado redujo de manera significativa los marcadores de hipercoaguabilidad, entre ellos, fibrinógeno y factor V, así como la generación de trombina en plasma (Vanschoonbeek et al., 2004). Una dieta mixta, basada en AGPI n-3 de origen marino y vegetal disminuyó los marcadores de riesgo cardiovascular, entre ellos, los factores de coagulación en mujeres con exceso de peso (Fatahi et al., 2019). Por otra parte, un ensayo

clínico mostró que el consumo de aceite de canola, rico en 18:3 n-3, durante seis semanas redujo los niveles de fibrinógeno en hombres y mujeres (Seppänen-Laakso et al., 2010). Los mecanismos utilizados por los AGPI n-3 en la regulación de la hemostasia vascular estarían relacionados con la síntesis de eicosanoides y de óxido nítrico. En este sentido, los metabolitos lipídicos derivados de la serie n-3, tales como las prostaglandinas de la serie E₃ y los leucotrienos de la serie B₅ disminuyen la adhesión plaquetaria, las concentraciones de fibrinógeno y el estado protrombótico (McCowen y Bistran, 2005).

En relación a la aterosclerosis, **los AGMI dietarios y AGS séricos presentaron correlaciones positivas con el GMI carotideo, en tanto que los AGPI n-6 en suero se relacionaron inversamente con el grosor intima-media de segmentos específicos de la carótida en pacientes con HTA.** En similitud a estos resultados, estudios realizados en primates han reportado que el consumo de dietas ricas en AGMI y AGS promueve el desarrollo de aterosclerosis, mientras que el ácido linoleico n-6 tendría efectos ateroprotectores. Los animales de los estudios citados recibieron tres dietas enriquecidas con distintas fuentes alimentarias de AG, entre ellas, manteca o aceite de palma (AGS), aceite de cártamo con alto contenido de ácido oleico (AGMI) y aceite de cártamo (ácido linoleico n-6). Los resultados del estudio mostraron que la dieta rica en ácido linoleico disminuyó las concentraciones de LDL y el desarrollo de aterosclerosis, mientras que la dieta con alto contenido en AGS aumentó los niveles de LDL y la aterosclerosis en arterias coronarias. Por otra parte, la dieta rica en AGMI produjo partículas de LDL enriquecida con oleato de colesterilo en su núcleo lipídico, lo que favoreció la unión con los proteoglicanos arteriales y el desarrollo de aterosclerosis (Rudel et al., 1995; Rudel et al., 1995). En relación a esto último, resultados similares fueron observados por Melchior, postulando que la composición lipídica de la LDL resulta un factor crítico en el desarrollo de la aterosclerosis y, que el enriquecimiento de las LDL con oleato de colesterilo está asociado con un aumento de la aterosclerosis (Melchior et al., 2013). En seres humanos, el estudio ARIC reveló una asociación positiva significativa tanto para las concentraciones de AGMI y AGS de fosfolípidos y ésteres de colesterol plasmáticos y el grosor íntima-media carotideo en pacientes con aterosclerosis preclínica, mientras que los AGPI totales presentaron un efecto opuesto (Ma et al, 1997). En la misma cohorte de estudio y, tras el seguimiento de veintidós años, se observó que el perfil de AGS y AGMI (principalmente el ácido palmitoleico) plasmáticos se asociaron positivamente con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, mientras que el ácido linoleico n-6 se correlacionó de manera inversa, pero no lineal con el accidente cerebrovascular isquémico (Yamagishi et al., 2013). Por otra parte, un metaanálisis reveló que el perfil de AGMI plasmático se asoció con mayor riesgo de cardiopatía coronaria, mientras que concentraciones mayores de AG linoleico n-6 redujo el riesgo de accidente

cerebrovascular. Los AGS séricos no tuvieron efecto sobre el riesgo cardiovascular (Borges et al., 2020).

Aunque existen controversias respecto al efecto de los AGMI sobre la salud cardiovascular, la literatura científica sugiere que las grasas monoinsaturadas dietarias *per se* podrían alterar el metabolismo de las lipoproteínas hepáticas, enriqueciendo los lípidos plasmáticos con oleato de colesterilo (Degirolamo et al., 2009; Melchior et al., 2013). Este hecho favorece la unión de la LDL a los proteoglicanos de la pared arterial, evento clave e inicial de la aterosclerosis (Wight, 2018). El oleato de colesterol es un componente importante en la aterogénesis, sin embargo, la vía fisiopatológica por la cual promueve su desarrollo sigue siendo incierto (Melchior et al., 2013). Además, los mecanismos relacionados con la unión de las LDL a los proteoglicanos de la íntima arterial podrían diferir entre los seres humanos.

En relación a los AGS séricos, es importante considerar que los mismos pueden ser aportados por la dieta o bien, sintetizados de forma endógena (lipogénesis de novo) a partir de un exceso de sus precursores dietéticos no lipídicos tales como carbohidratos y alcohol (Borges et al., 2020). Las grasas saturadas de la dieta aumentan la concentración de colesterol LDL aumentando el riesgo de ECV, no obstante, los AGS pueden modular ciertas vías metabólicas e inflamatorias que contribuyen, probablemente a la aterosclerosis. Los AGS pueden inducir la expresión de ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y otros marcadores inflamatorios, incluidos la IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) a través de NF- κ B, un efecto que podría estar mediado por el receptor tipo Toll 4 (Rocha et al., 2016). Un trabajo experimental realizado en ratones mostró que el reemplazo de la grasa saturada de una dieta occidental por AGPI y AGMI a partir de alimentos como aceite de oliva y nueces, redujo el colesterol y triglicéridos plasmáticos, la formación de células espumosas, la expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión y la aterosclerosis (Lian et al., 2020).

Con respecto a los AGPI n-6, persiste cierta controversia sobre los beneficios frente a los daños, incluido los efectos proinflamatorios y protrombóticos teorizados de los AGPI n-6 (Wu et al., 2014). No obstante, la inflamación celular y la exacerbación de la aterosclerosis inducida por un consumo elevado de AGPI n-6 carecen de apoyo en los seres humanos (Harris y Shearer, 2014; Visioli y Poli, 2020) y, no todos los AGPI n-6 se asocian con efectos perjudiciales. Dos metaanálisis recientes han mostrado una asociación negativa de los niveles plasmáticos o tisulares de AG linoleico (18:2 n-6) (que reflejan la ingesta de este ácido graso esencial) con la incidencia y la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares (Marklund et al., 2019) e incidencia de diabetes tipo 2 (Wuet al., 2017). Si bien, los AGPI son más propensos a la oxidación, el efecto ateroprotector de los AGPI n-6 estaría asociado un aumento de las enzimas antioxidantes como respuesta adaptativa en presencia de estrés oxidativo. En este

sentido, Penumetcha et al., 2012 observaron que los ratones alimentados con dietas ricas en AGPI n-6 tenían niveles altos *8-iso-PGF_{2α}* plasmático, un marcador de peroxidación lipídica derivada de los AGPI n-6, pero también, niveles más altos de catalasa aórtica, con menores lesiones ateroscleróticas en comparación con los animales que recibieron una dieta alta en AGMI. Por otra parte, se ha demostrado que el AGPI n-6 dihomo- γ -linolénico (20:3 n-6, DGLA), tendría efectos cardioprotectores a través de su metabolito, la prostaglandina E1 (PGE1), un potente compuesto antiaterogénico (Gallagher et al., 2019). Su precursor, el AGPI n-6 ácido gamma-linolénico (18:3 n-6, GLA), también proporcionaría protección contra la aterosclerosis (Shi et al., 2008).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten arribar a las siguientes conclusiones:

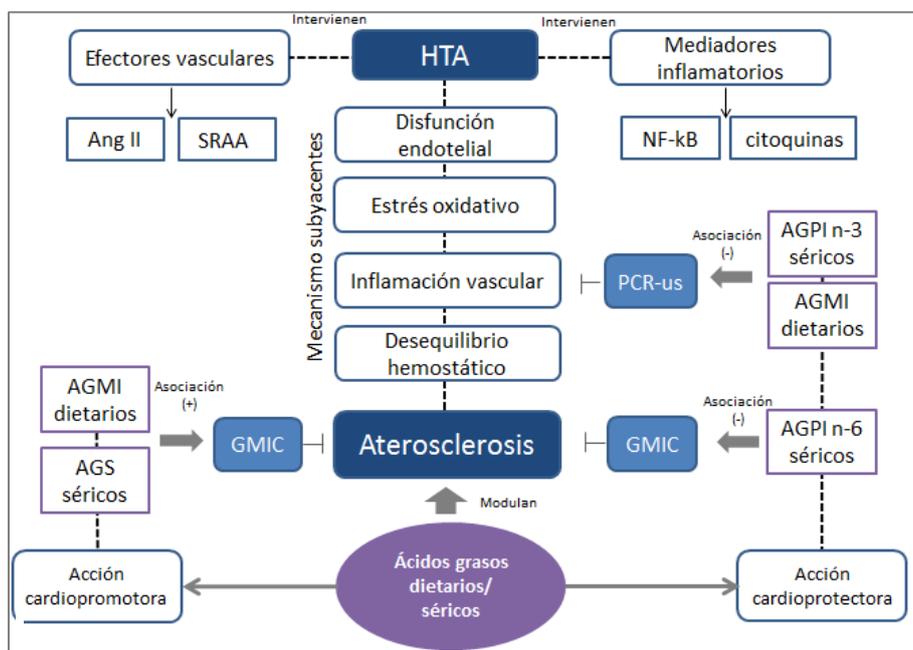
- En relación al perfil clínico epidemiológico, las personas con HTA presentaron un fenotipo cardiovascular de riesgo, siendo el exceso de peso con predominio de grasa visceral, hábito tabáquico, trigliceridemia, colesterol no HDL alto y PA elevada los factores de riesgo modificables significativamente más prevalentes en relación a los controles, datos coincidentes con los reportes epidemiológicos nacionales.
- En cuanto a la ingesta de alimentos fuente de lípidos se observó:
 - Alimentos fuente de AGS: los pacientes hipertensos presentaron un consumo mayor de productos de panificación, con predominio de pan criollo y galletitas y carnes rojas.
 - Alimentos fuente de AGMI: los sujetos con HTA mostraron una ingesta significativamente menor de frutas oleosas y aceite de oliva.
 - Alimentos fuente de AGPI: el aporte de alimentos ricos en AGPI n-3 (pescados y frutos de mar), en general, fue pobre, no obstante, los controles mostraron un consumo significativamente mayor de soja y derivados, aunque de hamburguesas y jugo de soja (alimentos ultraprocesados). La ingesta de alimentos fuente de AGPI n-6 (carnes y derivados, huevo y aceites n-6) fue elevada en ambos grupos de estudio, sin diferencias significativas. La calidad de la dieta de los pacientes con HTA presentó similitudes al patrón alimentario occidental, con

predominio de alimentos con grasas proinflamatorias y un bajo consumo de lípidos cardiosaludables, siendo esto característico en los hábitos alimentarios de la población Argentina.

- Con respecto al perfil de AG séricos, éste se mantuvo relativamente similar entre casos y controles, no obstante, los pacientes hipertensos presentaron un porcentaje significativamente menor de AGPI n-6 en relación a las personas sanas, lo cual podría estar asociado al efecto de los medicamentos, particularmente los antihipertensivos, sobre el metabolismo lipídico.
- Los pacientes con HTA presentaron concentraciones significativamente mayores de PCR-us, IL-6 y fibrinógeno en relación a sus controles, dando cuenta del proceso inflamatorio y protrombótico subsecuentes de la enfermedad de base.
- Las personas con HTA presentaron un GMI carotideo patológico, principalmente en la zona de la bifurcación y carótida interna. Al comparar la medición del GMIC entre ambos grupos, se encontraron diferencias significativas solo en la carótida derecha en segmentos específicos. Además, solo los pacientes con HTA presentaron placa de aterosclerosis en ambas carótidas, con predominancia en la derecha. Aunque la dominancia unilateral aún no está clara, el GMIC podría comportarse como un marcador diferencial de aterosclerosis entre personas sanas y con HTA.
- En cuanto al efecto de los AG sobre los marcadores de inflamación, protrombótico y de aterosclerosis:
 - Los AGMI dietarios se asociaron negativamente con las concentraciones sanguíneas de PCR-us en pacientes con HTA, sin embargo, al relacionarlos con marcadores de aterosclerosis temprana, el consumo de AGMI se correlacionó de manera directa con el GMI en segmentos específicos de la carótida derecha. Aunque aún persisten dudas respecto al efecto cardioprotector de los AGMI, la evaluación de su consumo considerando sus fuentes alimentarias, podría ser un factor clave para determinar su efecto sobre la salud cardiovascular.

- El perfil de AGPI n-3 sérico se correlacionó inversamente con las concentraciones séricas de PCR-us en personas con HTA y con la fibrinogenemia en sujetos sanos, lo cual coincide con el rol benéfico atribuido a los AGPI n-3 frente al desarrollo de las ECV.
- Las concentraciones de AGPI n-6 en suero se relacionaron inversamente con el grosor intima-media de segmentos específicos de la carótida en pacientes con HTA, lo cual podría estar asociado a una respuesta adaptativa con mayor producción de enzimas antioxidantes con mayor efecto ateroprotector.
- El perfil de AGS sérico se correlacionó de manera positiva con el GMI de la bifurcación de la carótida izquierda, dando cuenta de su efecto proaterogénico.

A modo de síntesis, la Figura 8 esquematiza el efecto de los AG dietarios y séricos sobre los mecanismos subyacentes de la HTA y aterosclerosis, reportados en la presente tesis doctoral.



Ang II: angiotensina II; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; NF-kB: factor nuclear de transcripción kappa-B; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; n-3: omega 3; n-6: omega 6; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados.

Figura 8: Impacto de los lípidos dietarios y séricos sobre biomarcadores inflamatorios y de aterosclerosis en HTA

Claramente, la HTA se encuentra íntimamente vinculada con la aterogénesis. Los procesos inflamatorios de origen vascular, como así también, el desequilibrio de la homeostasis vascular, la disfunción endotelial, la desregulación del sistema inmune y el estrés oxidativo, podrían ser el puente que vincula ambas patologías. A pesar que en la fisiopatología de la HTA participan factores de muy diversa índole, los AG dietarios podrían intervenir en los procesos claves, como el daño endotelial y la inflamación vascular, involucrados en la génesis y progresión de la aterosclerosis.

Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con HTA presentan un perfil de riesgo cardiovascular caracterizado por la presencia de factores de riesgo factibles de modificar, entre ellos el exceso de peso con predominio de grasa visceral, hábito tabáquico, perfil lipídico alterado y una alimentación desequilibrada. En relación a esta última, la dieta de los pacientes con HTA guarda ciertas similitudes con el patrón característico de la población argentina. Los sujetos hipertensos presentan un consumo elevado de productos de panificación, carnes rojas y alimentos fuente de AGPI n-6, con bajo aporte de alimentos fuente de AGMI y AGPI n-3. Si bien una dieta proinflamatoria constituye un factor de riesgo cardiovascular, la coexistencia concomitante de otras condiciones (HTA, hábito tabáquico, obesidad etc.) aumentan significativamente las posibilidades de un evento cardiovascular.

En relación a los lípidos, nuestros hallazgos dan cuenta que los AG dietarios y séricos, se asocian a marcadores inflamatorios, hemostáticos y de aterosclerosis de manera selectiva, lo cual podría tener efectos diferentes sobre el riesgo cardiovascular. Además, los AG podrían comportarse como marcadores diferenciales entre sujetos sanos y pacientes con diagnóstico de HTA. En líneas generales, se halló que los AGPI n-3 podrían tener efectos antiinflamatorios y los AGPI n-6 propiedades antiateroscleróticas, mientras que los AGS se asociarían a mayor riesgo de aterosclerosis en la HTA. Debido al efecto mixto de los AGMI observado en nuestro trabajo, se requiere profundizar su estudio en relación a su contribución en la prevención cardiovascular.

Aunque el papel de los AG sobre las ECV sigue siendo controvertido, los resultados de esta tesis destacan la importancia de aumentar la ingesta de AGPI n-3, a partir de alimentos fuente, entre ellos pescado, frutas secas y semillas o alimentos enriquecidos con AGPI n-3. Otras modificaciones dietéticas, tales como un equilibrio adecuado entre los AGPI n-6: n-3, disminución del consumo de fuentes alimentarias de AGS y una ingesta mayor de aceite de oliva podrían reducir el riesgo aterogénico. Si bien el eje de este trabajo radica en la importancia de los AG sobre el riesgo cardiovascular, cabe mencionar que las personas no consumen alimentos y nutrientes de manera aislada. Por tanto, las recomendaciones dietéticas referidas a los lípidos consideradas en el marco de un patrón alimentario saludable,

constituye una estrategia preventiva y terapéutica sostenible en el tiempo, a los fines de disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedades de base inflamatoria de bajo grado, tales como las ECV.

CAPITULO 5: BIBLIOGRAFIA

- Abdel-Fadeil MR, Abedelhaffez AS, Makhoulouf HA, Al Qirshi GA. Obstructive sleep apnea: Influence of hypertension on adiponectin, inflammatory markers and dyslipidemia. *Pathophysiology*. 2017;24(4):305-315.
- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(2):CD003177.
- Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arnaíz P, Berríos X, et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chil*. 2012;140(8):969-76.
- Adamcova M, Šimko F. Multiplex biomarker approach to cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1068-1072.
- Akbarpour S, Khalili D, Zeraati H, Mansournia MA, Ramezankhani A, Fotouhi A. Healthy lifestyle behaviors and control of hypertension among adult hypertensive patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):8508.
- Alfie J, Diaz M, Cufaro P, Rodríguez P, Fábreguez G, Magni R, et al. Relationship between neck circumference and hypertension in the National Registry on Hypertension (the RENATA study). *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:275-279.
- Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718329.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-1282.
- Armas-Hernández MJ, Hernández-Hernández R, Armas-Padilla MC, Sosa-Canache B, Cammarata R, Pacheco B, et al. Fibrinolytic system in normotensive subjects and hypertensive patients. *Am J Ther*. 2007;14(2):177-82.
- Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol*. 2018;9:430.
- Barlassina J, Heredia A, Selemin E, Fauro R, Defagó MD. Consumo de alimentos fuente de ácidos grasos y su relación con la concentración de lipoperóxidos séricos en adultos con dislipemia. En: XIX Jornadas de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médicas, 2019.
- Barrera L. High Blood Pressure prevention and control: from evidence to action. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(2):137-138.
- Basu D, Bornfeldt KE. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:504.
- Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):331-6.
- Bergmann K. Non-HDL Cholesterol and Evaluation of Cardiovascular Disease Risk. *EJIFCC*. 2010;21(3):64-7.

- BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA-NIH Biomarker Working Group. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), 2016. [Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/][Acceso: 14 de septiembre de 2020].
- Boateng L, Ansong R, Owusu WB, Steiner-Asiedu M. Coconut oil and palm oil's role in nutrition, health and national development: A review. *Ghana Med J.* 2016 Sep;50(3):189-196.
- Borges MC, Schmidt AF, Jefferis B, Wannamethee SG, Lawlor DA, Kivimaki M, et al. Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e013131.
- Borque L, Bellod L, Rus A, Seco ML, Galisteo-Gonzalez F. Development and validation of an automated and ultrasensitive immunoturbidimetric assay for c-reactive protein. *Clin Chem.* 2000;46:1839-42.
- Breetha R, Ramaprasad Tr. Dietary n-3 but not n-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced inflammation: A three-generation study in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;135:83-91.
- Bridge KI, Philippou H, Ariëns R. Clot properties and cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):901-8.
- Browning LM, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O'Connell MA, Jebb SA. The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):70-80.
- Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:1-16.
- Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB Sr, Magnani JW. Temporal Associations Between Smoking and Cardiovascular Disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2017;120(10):1787-1791.
- Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Cushman M, Dardari Z, et al. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2018;278:217-225.
- Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):720-7.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355-74.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(3):213-221.
- Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone.* 2007;8(3):11-28.
- Cantellops D, Reid AP, Eitenmiller RR, Long AR. Determination of lipids in infant formula powder by direct extraction methylation of lipids and fatty acid methyl esters (FAME) analysis by gas chromatography. *J AOAC Int* 1999; 82:1128-1139.
- Carbone F, Elia E, Casula M, Bonaventura A, Liberale L, Bertolotto M, et al. Baseline hs-CRP predicts hypertension remission in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(8):e13128.

- Carty CL, Heagerty P, Heckbert SR, Jarvik GP, Lange LA, Cushman M, Tracy RP, Reiner AP. Interaction between fibrinogen and IL-6 genetic variants and associations with cardiovascular disease risk in the Cardiovascular Health Study. *Ann Hum Genet.* 2010;74(1):1-10.
- Casas R, Estruch R, Sacanella E. Influence of Bioactive Nutrients on the Atherosclerotic Process: A Review. *Nutrients.* 2018;10(11):1630.
- Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(6):e100084.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281–344.
- Catena C, Colussi G, Valeri M, Sechi LA. Association of aldosterone with left ventricular mass in hypertension: interaction with plasma fibrinogen levels. *Am J Hypertens.* 2013;26(1):111-7.
- Cengiz M, Yavuzer S, Kılıçkiran Avcı B, Yürüyen M, Yavuzer H, Dikici SA, et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(8):643-9.
- Centurión OA. Carotid Intima-Media Thickness as a Cardiovascular Risk Factor and Imaging Pathway of Atherosclerosis. *Crit Pathw Cardiol.* 2016;15(4):152-160.
- Cerit L. Fibrinogen and Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2):189-190.
- Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, et al. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens.* 2011;24(10):1143-8.
- Champagne BM, Sebié EM, Schargrotsky H, Pramparo P, Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. *Tob Control.* 2010;19(6):457-62.
- Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):619-27.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013;310(9):959-68.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406.
- Chrysant SG. The impact of coffee consumption on blood pressure, cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15(3):151-156.
- Ciruzzi M, Schargrotsky H, Pramparo P, Rivas Estany E, Rodriguez Naude L, de la Noval Garcia R, et al. Attributable risks for acute myocardial infarction in four countries of Latin America. *Medicina (B Aires).* 2003;63(6):697-703.

- Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.* 1957;17:237-246.
- Comba A, Lin YH, Eynard AR, Valentich MA, Fernandez-Zapico ME, Pasqualini ME. Basic aspects of tumor cell fatty acid-regulated signaling and transcription factors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):325-42.
- Comba A, Maestri DM, Berra MA, Garcia CP, Das UN, Eynard AR, et al. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis.* 2010;9:112.
- Comba A, Pasqualini ME. Primers on molecular pathways - lipoxygenases: their role as an oncogenic pathway in pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2009;9(6):724-8.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC); 2018. [Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/10/consenso-argentino-de-hipertension-arterial-2018-2.pdf> [Acceso 3 de junio de 2020].
- Consenso de Estenosis Carotídea. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC); 2006. [Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305326827014.pdf>] [Acceso 23 de agosto de 2020].
- Contreras F, Lares M, Castro J, Velasco M, Rojas J, Guerra X, et al. Determination of non-HDL cholesterol in diabetic and hypertensive patients. *Am J Ther.* 2010;17(3):337-40.
- Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2645.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381–95.
- Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):43-62.
- de Carvalho CCCR, Caramujo MJ. The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules.* 2018;23(10):2583.
- De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(1):507.
- de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(1):7-17.
- de Souza Bastos A, Graves DT, de Melo Loureiro AP, Júnior CR, Corbi SCT, Frizzera F, et al. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1593-1599.
- Defagó MD, Elorriaga N, Eynard AR, Poggio R, Gutiérrez L, Irazola VE, et al. Associations between major dietary patterns and biomarkers of endothelial dysfunction in two urban mid-sized cities in Argentina. *Nutrition.* 2019;67-68:110521.
- Defagó MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein AL. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(12):907-13
- Defagó MD, Perovic NR, Aguinaldo CA, Actis AB. Development of a software program for nutrition studies. *Rev PanamSaludPublica.* 2009;25(4):362-6.
- Defagó MD, Perovic NR, Valentich MA, Repossi G, Actis AB. Omega-3 and Omega-6 salivary fatty acids as markers of dietary fat quality: A cross-sectional study in Argentina. *Acta Odontol Latinoam.* 2018;31(2):97-103.

- Defagó MD, Soria EA. Biomarker assessment in nutritional modulation of oxidative stress-induced cancer development by lipid-related bioactive molecules. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2010;5(3):188-96.
- Degirolamo C, Shelness GS, Rudel LL. LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis: evidence from human and animal studies on dietary fat. *J Lipid Res.* 2009;50:S434-9.
- Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. National Registry of Hypertension. Epidemiological Characteristics of Hypertension in Argentina. The RENATA 2 study. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-360.
- den Hartigh LJ. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients.* 2019;11(2):370.
- Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511-23.
- Devaraj S, Venugopal S, Jialal I. Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2006; 184:48–52.
- Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am.* 2012;96(1):87-91.
- Díaz A, Ferrante D. Trends in prevalence of hypertension in Argentina in the last 25 years: a systematic review of observational studies. 2015;38(6):496-503.
- Díaz-Gerevini GT, Daín A, Pasqualini ME, López CB, Eynard AR, Repposi G. Diabetic encephalopathy: beneficial effects of supplementation with fatty acids ω 3 and nordihydroguaiaretic acid in a spontaneous diabetes rat model. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):43.
- Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:406960.
- Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients.* 2019;11(11):2833.
- Dreher ML, Davenport AJ. Hass avocado composition and potential health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(7):738-50.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(7):31.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30(4):841-50.
- Ellulu MS, Khaza'ai H, Patimah I, Rahmat A, Abed Y. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food Nutr Res.* 2016 Jan 29;60:29268. doi: 10.3402/fnr.v60.29268. PMID: 26829184; PMCID: PMC4734034.

- Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018;271:1-8.
- Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR). Ministerio de Salud de la Argentina; 2018. [Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf [Acceso: 2 de mayo de 2020].
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación; 2019. [Disponible en: https://cesni-biblioteca.org/wp-content/uploads/2019/10/0000001565cnt-ennys2_resumen-ejecutivo-20191.pdf] [Acceso: 3 de agosto de 2020].
- Espada CE, Berra MA, Martinez MJ, Eynard AR, Pasqualini ME. Effect of Chia oil (*Salvia Hispanica*) rich in omega-3 fatty acids on the eicosanoid release, apoptosis and T-lymphocyte tumor infiltration in a murine mammary gland adenocarcinoma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;77(1):21-8.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-1446.
- Esser-von Bieren J. Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators. *Biol Chem*. 2017;398(11):1177-1191.
- Fahy E, Subramaniam S, Murphy RC, Nishijima M, Raetz CR, Shimizu T, et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*. 2009;50:S9-14.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7-12.
- Fatahi S, Haghghatdoost F, Larijani B, Azadbakht L. Effect of Weight Reduction Diets Containing Fish, Walnut or Fish plus Walnut on Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Women. *Arch Iran Med*. 2019;22(10):574-583.
- Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. Food Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2008. [Disponible en: <http://www.fao.org/3/i1953e/i1953e00.pdf>] [Acceso: 2 de julio de 2020].
- Ferrières J. A paradigm shift in the treatment of atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(6-7):337-9.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497508.
- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med*. 2008;168:1333-1339.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-182.
- Friedewald, WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972. 18(6): p. 499-502.

- Fritsche KL. The science of fatty acids and inflammation. *Adv Nutr.* 2015;6(3):293S-301S.
- Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020;75(2):285-292.
- Gallagher H, Williams JO, Ferekidis N, Ismail A, Chan YH, Michael DR, et al. Dihomo- γ -linolenic acid inhibits several key cellular processes associated with atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(9):2538-2550.
- Gasparovic AC, Jaganjac M, Mihaljevic B, Sunjic SB, Zarkovic N. Assays for the measurement of lipid peroxidation. *Methods Mol Biol.* 2013;965:283-96.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-1222.
- Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(12):1243-1252.
- Gholami Z, Khosravi-Darani K. An overview of conjugated linoleic acid: microbial production and application. *Mini Rev Med Chem.* 2014;14(9):734-46.
- Gibas-Dorna M, Nowak D, Piatek J, Pupek-Musialik D, Krauss H, Kopczynski P. Plasma ghrelin and interleukin-6 levels correlate with body mass index and arterial blood pressure in males with essential hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(3):367-72.
- Global Adult Tobacco Survey (GATS). World Health Organization; 2007. [Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/en/>] [Acceso 17 de abril de 2019].
- Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018;9:1731.
- Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Patino-Alonso MC, Magallón-Botaya R, Martínez-Vizcaino V, et al. Grosor íntima-media carotídeo en diabéticos e hipertensos. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):622-5.
- Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ.* 2010;34(2):44-53.
- Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018;40(2):215–224.
- Guallar-Castillón P, Muñoz-Pareja M, Aguilera MT, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F. Food sources of sodium, saturated fat and added sugar in the Spanish hypertensive and diabetic population. *Atherosclerosis.* 2013;229(1):198-205.
- Guasch-Ferré M, Zong G, Willett WC, Zock PL, Wanders AJ, Hu FB, et al. Associations of Monounsaturated Fatty Acids From Plant and Animal Sources With Total and Cause-Specific Mortality in Two US Prospective Cohort Studies. *Circ Res.* 2019;124(8):1266-1275.
- Guedes AF, Carvalho FA, Moreira C, Nogueira JB, Santos NC. Essential arterial hypertension patients present higher cell adhesion forces, contributing to fibrinogen-dependent cardiovascular risk. *Nanoscale.* 2017;9(39):14897-14906.
- Guías alimentarias para la población Argentina (GAPA). Ministerio de Salud de la Nación; 2016. [Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000817cnt-2016-04_Guia_Alimentaria_completa_web.pdf] [Acceso 4 de septiembre de 2020].

- Guo XF, Li KL, Li JM, Li D. Effects of EPA and DHA on blood pressure and inflammatory factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(20):3380-3393.
- Guo XF, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(7):703.
- Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elízaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3175–3181.
- Hage FG. C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(7):410-5.
- Haring B, Wang W, Fretts A, Shimbo D, Lee ET, Howard BV, et al. Red meat consumption and cardiovascular target organ damage (from the Strong Heart Study). *J Hypertens*. 2017;35(9):1794-1800.
- Harris WS, Shearer GC. Omega-6 fatty acids and cardiovascular disease: friend, not foe? *Circulation*. 2014;130(18):1562-4.
- Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):147-51.
- Hassen LJ, Ueshima H, Curb JD, Choo J, Lee S, Masaki K, et al. Significant inverse association of marine n-3 fatty acids with plasma fibrinogen levels in Japanese in Japan but not in whites or Japanese Americans. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(3):329-35.
- Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077.
- Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens*. 2010;28(1):24-34.
- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
- Hiltunen TP, Rimpelä JM, Mohny RP, Stirdivant SM, Kontula KK. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187729.
- Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003738.
- Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res*. 2008;47(5):348-80.
- Hsieh JY, Smith TD, Meli VS, Tran TN, Botvinick EL, Liu WF. Differential regulation of macrophage inflammatory activation by fibrin and fibrinogen. *Acta Biomater*. 2017;47:14-24.
- Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):209–217.

- Iburguren M, López DJ, Escribá PV. The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(6):1518-28.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
- Innes JK, Calder PC. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1362.
- Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41-48.
- Iqbal S, Klammer N, Ekmekcioglu C. The Effect of Electrolytes on Blood Pressure: A Brief Summary of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2019;11(6):1362.
- Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(6):403-14.
- Izzo R, Stabile E, Esposito G, Trimarco V, Laurino FI, Rao MA, et al. Development of new atherosclerotic plaque in hypertensive patients: an observational registry study from the Campania-Salute network. *J Hypertens*. 2015;33(12):2471-6.
- Jackson KH, Harris WS. Blood Fatty Acid Profiles: New Biomarkers for Cardiometabolic Disease Risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(5):22.
- Jacques A, Chaaya N, Beecher K, Ali SA, Belmer A, Bartlett S. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;103:178-199.
- Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686-692.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*. 2017;23:1-87.
- Joris PJ, Mensink RP. Role of cis-Monounsaturated Fatty Acids in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(7):38.
- Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2018;128(7):2713-2723.
- Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(3):e13-e21.
- Khor BH, Sahathevan S, Sualeheen A, Ali MSM, Narayanan SS, Chinna K, et al. Dietary fatty acid intake in hemodialysis patients and associations with circulating fatty acid profiles: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2019;63-64:14-21.
- Kim W, Barhoumi R, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary fish oil and DHA down-regulate antigen-activated CD4+ T-cells while promoting the formation of liquid-ordered mesodomains. *Br J Nutr*. 2014;111:254-260.
- Kleinegris MC, Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H. Coagulation and the vessel wall in thrombosis and atherosclerosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(11):557-66.
- Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5126-34.

- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19(5):576-85.
- Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-540.
- Kou H, Deng J, Gao D, Song A, Han Z, Wei J, et al. Relationship among adiponectin, insulin resistance and atherosclerosis in non-diabetic hypertensive patients and healthy adults. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(7):656-663.
- Kovalskys I, Rigotti A, Koletzko B, Fisberg M, Gómez G, Herrera-Cuenca M, et al. Latin American consumption of major food groups: Results from the ELANS study. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225101.
- Kris-Etherton PM, Fleming JA. Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Adv Nutr.* 2015;6(3):326S-375.
- Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1599-611.
- Lai CL, Xing JP, Liu XH, Qi J, Zhao JQ, Ji YR, et al. Relationships of Inflammatory Factors and Risk Factors with Different Target Organ Damage in Essential Hypertension Patients. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(11):1296-1302.
- Lai HT, de Oliveira Otto MC, Lemaitre RN, McKnight B, Song X, King IB, et al. Serial circulating omega 3 polyunsaturated fatty acids and healthy ageing among older adults in the Cardiovascular Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4067.
- Lai HT, de Oliveira Otto MC, Lee Y, Wu JHY, Song X, King IB, et al. Serial Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway and Total Mortality, Cause-Specific Mortality, and Cardiovascular Diseases in the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22):e012881.
- Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, Blumenthal R, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1869-74.
- Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, Burke G, et al. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Hum Hypertens.* 2011;25(2):73-9.
- Lane K, Derbyshire E, Li W, Brennan C. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(5):572-9.
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem.* 2018;64(7):1006-1033.
- Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Genes and Dietary Fatty Acids in Regulation of Fatty Acid Composition of Plasma and Erythrocyte Membranes. *Nutrients.* 2018;10(11):1785.

- Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):394-406.
- Lemaitre RN, McKnight B, Sotoodehnia N, Fretts AM, Qureshi WT, Song X, et al. Circulating Very Long-Chain Saturated Fatty Acids and Heart Failure: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(21):e010019.
- Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2005;64:925-9.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;259:75-82.
- Li ZJ, Liu Y, Du LF, Luo XH. Evaluating arterial stiffness in type 2 diabetes patients using ultrasonic radiofrequency. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(3):442-448.
- Lian Z, Perrard XD, Peng X, Raya JL, Hernandez AA, Johnson CG, et al. Replacing Saturated Fat With Unsaturated Fat in Western Diet Reduces Foamy Monocytes and Atherosclerosis in Male Ldlr^{-/-} Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):72-85.
- Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013;123(2):540–541.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
- Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol.* 2017;18:2.
- Liu HH, Cao YX, Sun D, Jin JL, Zhang HW, Guo YL, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1783-1793.
- Liu Y, Qu Y, Liu L, Zhao H, Ma H, Si M, et al. PPAR- γ agonist pioglitazone protects against IL-17 induced intervertebral disc inflammation and degeneration via suppression of NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2019;72:138-147.
- Liu Y, Zhu Y, Jia W, Sun D, Zhao L, Zhang C, et al. Association between lipid profiles and presence of carotid plaque. *Sci Rep.* 2019;9(1):18011.
- Loizou CP, Nicolaides A, Kyriacou E, Georghiou N, Griffin M, Pattichis CS. A Comparison of Ultrasound Intima-Media Thickness Measurements of the Left and Right Common Carotid Artery. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2015;3:1900410.
- Lorenzatti AJ, Toth PP. New Perspectives on Atherogenic Dyslipidaemia and Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol.* 2020;15:1–9.
- Lovegrove JA. Dietary dilemmas over fats and cardiometabolic risk. *Proc Nutr Soc.* 2020;79(1):11-21.
- Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):177-183.
- Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Yatsuya H. Synergistic and Non-synergistic Associations for Cigarette Smoking and Non-tobacco Risk Factors for Cardiovascular Disease Incidence in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(7):826-835.
- Luo X, Yang Y, Cao T, Li Z. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol.* 2011;66(5):393-8.

- Ma J, Folsom AR, Lewis L, Eckfeldt JH. Relation of plasma phospholipid and cholesterol ester fatty acid composition to carotid artery intima-media thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):551-9.
- Ma Y, Ordovas JM. The integration of epigenetics and genetics in nutrition research for CVD risk factors. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(3):333-346.
- Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* 2010;18(12):598-602.
- Madej A, Dąbek J, Majewski M, Szuta J. Effect of perindopril and bisoprolol on IL-2, INF- γ , hs-CRP and T-cell stimulation and correlations with blood pressure in mild and moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(9):393-399.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23:705-715.
- Mangge H, Almer G. Immune-Mediated Inflammation in Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Molecules.* 2019;24(17):3072.
- Marchiori GN, González AL, Perovic NR, Defagó MD. Una mirada global sobre la influencia de los patrones alimentarios en las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Humana.* 2017;19:79-92.
- Marin MJ, Garcia Vasquez F, Martinez Marissi E, Diaz MA, Iturzaeta A, Becerra PA, et al. May Measurement Month 2017: analysis of the blood pressure screening results in Argentina-Americas. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21:D8-D10.
- Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422-2436.
- Marklund M, Wu JHY, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, de Goede J, et al. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation.* 2019;139(21):2422-2436.
- Márquez-Ramírez CA, Hernández de la Paz JL, Ortiz-Avila O, Raya-Farias A, González-Hernández JC, Rodríguez-Orozco AR, et al. Comparative effects of avocado oil and losartan on blood pressure, renal vascular function, and mitochondrial oxidative stress in hypertensive rats. *Nutrition.* 2018;54:60-67.
- Mashek DG, Wu C. MUFAs. *Adv Nutr.* 2015; 6(3):276-7.
- Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Calabriso N, Santarpino G, Verri T, et al. Effects of Olive Oil on Blood Pressure: Epidemiological, Clinical, and Mechanistic Evidence. *Nutrients.* 2020;12(6):1548.
- Mathers JC. Nutrigenomics in the modern era. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(3):265-275.
- McCowen KC, Bistrrian BR. Essential fatty acids and their derivatives. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(2):207-15.
- McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):1002-10.

- Melchior JT, Sawyer JK, Kelley KL, Shah R, Wilson MD, Hantgan RR, et al. LDL particle core enrichment in cholesteryl oleate increases proteoglycan binding and promotes atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2495-503.
- Miraghazadeh B, Cook MC. Nuclear Factor-kappaB in Autoimmunity: Man and Mouse. *Front Immunol.* 2018;9:613.
- Mitchell JP, Carmody RJ. NF-κB and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018;335:41-84.
- Møller JM, Svaneborg N, Lervang HH, Varming K, Madsen P, Dyerberg J, et al. The acute effect of a single very high dose of N-3 fatty acids on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res.* 1992;67(5):569-77.
- Morera LP, Marchiori GN, Medrano LA, Defagó MD. Stress, Dietary Patterns and Cardiovascular Disease: A Mini-Review. *Front Neurosci.* 2019;13:1226.
- Mortazavi A, Nematipoor E, Djalali M, Keshavarz SA, Samavat S, Zarei M, et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Serum Apelin Levels in Cardiovascular Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Rep Biochem Mol Biol.* 2018;7(1):59-66.
- Moss JW, Ramji DP. Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(9):513-32.
- Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation.* 2011;123(24):2870–2891.
- Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, et al. Plasma phospholipid long-chain ω-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):515-25.
- Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
- Müller-Scholden L, Kirchhof J, Morbach C, Breunig M, Meijer R, Rücker V, et al. Segment-specific association of carotid-intima-media thickness with cardiovascular risk factors - findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):84.
- Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2019;73(5):e35-e66.
- Muralidharan J, Papandreou C, Sala-Vila A, Rosique-Esteban N, Fitó M, Estruch R, et al. Fatty Acids Composition of Blood Cell Membranes and Peripheral Inflammation in the PREDIMED Study: A Cross-Sectional Analysis. *Nutrients.* 2019;11(3):576.
- Murgia A, Erta M, Suri JS, Gupta A, Wintermark M, Saba L. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1261.
- Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, et al. Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr.* 2007;97(4):749-57.
- Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J.* 2014;13:61.
- Najjar RS, Moore CE, Montgomery BD. A defined, plant-based diet utilized in an outpatient cardiovascular clinic effectively treats hypercholesterolemia and hypertension and reduces medications. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):307-313.

- Nakamura H, Hara A, Tsujiguchi H, Thi Thu Nguyen T, Kambayashi Y, Miyagi S, et al. Relationship between Dietary n-6 Fatty Acid Intake and Hypertension: Effect of Glycated Hemoglobin Levels. *Nutrients*. 2018;10(12):1825.
- Naseh G, Fard MM, Kazemi T, Mirgholami A, Hashemi N, Saburi A. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group. *J Cardiovasc Echogr*. 2016;26(2):48-51.
- Navarro A, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition*. 2003;19(1):7-10.
- Nazari B, Asgary S, Azadbakht L. Fatty acid analysis of Iranian junk food, dairy, and bakery products: Special attention to trans-fats. *J Res Med Sci*. 2012;17(10):952-7.
- Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016;7(1):76-89.
- Negro E, González MA, Bernal CA, Williner MR. Saturated and trans fatty acids content in unpackaged traditional bakery products in Santa Fe city, Argentina: nutrition labeling relevance. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(5):546-552.
- Nettleton JA, Steffen LM, Schulze MB, Jenny NS, Barr RG, Bertoni AG, et al. Associations between markers of subclinical atherosclerosis and dietary patterns derived by principal components analysis and reduced rank regression in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1615-25.
- Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31.
- Nichols S, Milner M, Meijer R, Carroll S, Ingle L. Variability of automated carotid intima-media thickness measurements by novice operators. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(1):25-32.
- Nocella C, Cammisotto V, Fianchini L, D'Amico A, Novo M, Castellani V, et al. Extra Virgin Olive Oil and Cardiovascular Diseases: Benefits for Human Health. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):4-13.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016;62:930–46.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(7):660-672.
- Olivares DE, Chambi FR, Chañi EM, Craig WJ, Pacheco SO, Pacheco FJ. Risk Factors for Chronic Diseases and Multimorbidity in a Primary Care Context of Central Argentina: A Web-Based Interactive and Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):251.

- Onut R, Balanescu AP, Constantinescu D, Calmac L, Marinescu M, Dorobantu PM. Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom?. *Maedica (Buchar)*. 2012;7:153.
- Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC, Barnard HC, Smuts CM, Silvis N, et al. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thromb Haemost*. 1994;72(4):557-62.
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(6):256-262.
- Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):233.
- Penumetcha M, Song M, Merchant N, Parthasarathy S. Pretreatment with n-6 PUFA protects against subsequent high fat diet induced atherosclerosis--potential role of oxidative stress-induced antioxidant defense. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):53-8.
- Perdomo L, Beneit N, Otero YF, Escribano Ó, Díaz-Castroverde S, Gómez-Hernández A, et al. Protective role of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:75.
- Perovic NR, Defago MD, Aguinaldo A, Joekes S, Actis AB. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess lipid and phytochemical intake. *Rev Fac Cien Med UnivNac Cordoba*. 2015;72(2):69-77.
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-584.
- Pieczynska MD, Yang Y, Petrykowski S, Horbanczuk OK, Atanasov AG, Horbanczuk JO. Gut Microbiota and Its Metabolites in Atherosclerosis Development. *Molecules*. 2020;25(3):594.
- Pietri P, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Inflammation and Arterial Hypertension: From Pathophysiological Links to Risk Prediction. *Curr Med Chem*. 2015;22(23):2754-61.
- Pike LJ. Rafts defined: a report on the Keystone Symposium on Lipid Rafts and Cell Function. *J Lipid Res*. 2006;47:1597-1598.
- Piper K, Garelnabi M. Eicosanoids: Atherosclerosis and cardiometabolic health. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;19:100216.
- Polak JE, Pecina MJ, Pecina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365:213-221.
- Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, Pencina KM, Brown LS, Wolf PA, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: Comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Ultrasound Med*. 2010;29:1759-1768.
- Porcu M, Mannelli L, Melis M, Suri JS, Gerosa C, Cerrone G, et al. Carotid plaque imaging profiling in subjects with risk factors (diabetes and hypertension). *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):1005-1018.
- Poredos P, Jezovnik MK. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Detection and Therapy of Atherosclerotic Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(6):534-546.
- Pou SA, Del Pilar Díaz M, De La Quintana AG, Forte CA, Aballay LR. Identification of dietary patterns in urban population of Argentina: study on diet-obesity relation in population-based prevalence study. *Nutr Res Pract*. 2016;10(6):616-622.

- Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res.* 2018;11:61-68.
- Radack K, Deck C, Huster G. The comparative effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on plasma fibrinogen levels: a controlled clinical trial in hypertriglyceridemic subjects. *J Am Coll Nutr.* 1990;9(4):352-7.
- Rajtari R, Kloch M, Kiec-Wilk B, Kolasińska-Kloch W. Fibrinogen--acute phase protein as a marker of immunological process as atherosclerosis. *Folia Med Cracov.* 2005;46(1-2):21-32.
- Ramírez Torres JM, López Téllez A, Valdivielso P, Barbancho Fernández MÁ. Evaluation of the atherosclerotic burden in hypertensive patients with prediabetes. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(4):160-165.
- Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, Blumenstock G, Haering HU, Rittig K, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery--an update following a novel risk factor profiling. *Vasa.* 2015;44(6):444-50.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 2014;383(9932):1899-911.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98(8):731-3.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336(14):973-9.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-2207.
- Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1544-1551.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118(22):2243-51.
- Ried K, Fakler P, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD008893.
- Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(2):1472-1478.
- Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis.* 2016;244:211-5.
- Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Boxtel MP, Mess WH, Lodder J, Jolles J, et al. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension.* 2003;42(1):56-60.
- Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of ω -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition.* 2017;41:90-96.

- Rodríguez-Iturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, Parra G, Vaziri ND. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2004;24(6):587-94.
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The immunological basis of hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1327-37.
- Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a028415.
- Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001; 32(11):2575-9.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179:325-331.
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
- Ruan CC, Gao PJ. Role of Complement-Related Inflammation and Vascular Dysfunction in Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(5):965-971.
- Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanas F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol*. 2015;183:82-8.
- Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanas Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open*. 2011;1(1):e000126.
- Rudel LL, Johnson FL, Sawyer JK, Wilson MS, Parks JS. Dietary polyunsaturated fat modifies low-density lipoproteins and reduces atherosclerosis of nonhuman primates with high and low diet responsiveness. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(2):463S-470S.
- Rudel LL, Parks JS, Sawyer JK. Compared with dietary monounsaturated and saturated fat, polyunsaturated fat protects African green monkeys from coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(12):2101-10.
- Ruilope LM, Redón J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):1-9.
- Ruiz-León AM, Lapuente M, Estruch R, Casas R. Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review. *Front Immunol*. 2019;10:837.
- Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23.
- Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):475-87.
- Schejtman A. Economía política de los sistemas alimentarios en América Latina. FAO/CEPAL, 1994
- Schramm R, Appel F, Reinacher M, Schäfers HJ, Bierbach B, Slotta J, et al. Atherosclerosis aggravates ischemia/reperfusion injury in the gut and remote damage in the liver and the lung. *Inflamm Res*. 2011;60(6):555-67.

- Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C, Toledo E, Pünsch M, Hoffmann G, et al. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(16):2674-2687.
- Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7651-75.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(9):929-39.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients*. 2012;4(12):1989-2007.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014;13:154.
- Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, Andriolo V, et al. Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr*. 2017;8(6):793-803.
- Senda A, Mukai Y, Toda T, Hayakawa T, Yamashita M, Eliasson E, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers on Metabolism of Arachidonic Acid via CYP2C8. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(12):1975-9.
- Seppänen-Laakso T, Laakso I, Lehtimäki T, Rontu R, Moilanen E, Solakivi T, et al. Elevated plasma fibrinogen caused by inadequate alpha-linolenic acid intake can be reduced by replacing fat with canola-type rapeseed oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83(1):45-54.
- Shi LM, Ge HT, Kong XQ, Cai YF, Li PF, Liu ZL, et al. Effects of gamma linolenic acid on atherosclerosis induced by cholesterol-rich diet in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008;33(23):2808-12.
- Shijo Y, Maruyama C, Nakamura E, Nakano R, Shima M, Mae A, et al. Japan Diet Intake Changes Serum Phospholipid Fatty Acid Compositions in Middle-Aged Men: A Pilot Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(1):3-13.
- Silva Figueiredo P, Carla Inada A, Marcelino G, Lopes Cardozo CM, de Cássia Freitas K, de Cássia Avellaneda Guimarães R, et al. Fatty Acids Consumption: The Role Metabolic Aspects Involved in Obesity and Its Associated Disorders. *Nutrients*. 2017;9(10):1158.
- Silva V, Barazzoni R, Singer P. Biomarkers of fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids intake in humans. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(1):63-72.
- Simopoulos AP, Salem N, Jr, LA Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(3):119–121.
- Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;11(5):1155.
- Sotos-Prieto M, Christophi C, Black A, Furtado JD, Song Y, Magiatis P. Assessing Validity of Self-Reported Dietary Intake within a Mediterranean Diet Cluster Randomized Controlled Trial among US Firefighters. *Nutrients*. 2019;11(9):2250.

- Spence JD, Song H, Cheng G. Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(2):64-71.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
- Steele BW, Koehler DF, Azar MM, Blaszkowski TP, Kuba K, Dempsey ME. Enzymatic determinations of cholesterol in high-density-lipoprotein fractions prepared by a precipitation technique. *Clin Chem*. 1976;22(1):98-101.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2015;132(25):e396.
- Su Z, Tian S, Liang W. Circulating CTRP1 Levels Are Increased and Associated with the STOD in Essential Hypertension in Chinese Patients. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:4183781.
- Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients*. 2018;10(1):62.
- Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47(4):621-634.
- Takx RA, Partovi S, Ghoshhajra BB. Imaging of atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(1):5-12.
- Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):288-94.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-1196.
- Taqui S, Daniels LB. Putting it into perspective: multimarker panels for cardiovascular disease risk assessment. *Biomark Med*. 2013;7(2):317-27.
- Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58.
- Tiscia GL, Margaglione M. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1597.
- Tofano RJ, Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, Mendes CG, Oshiiwa M. Hypertension, C Reactive Protein and Metabolic Profile: What is the Scenario in Patients Undergoing Arteriography? *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):BC19-BC23.
- Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2015;46(5):408-26.
- Touboul PJ, Vicaute E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramirez-Martinez J, et al. Common carotid artery intima-media thickness: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):43-50.

- Tung TH, Tung YT, Lin IH, Shih CK, Nguyen NTK, Shabrina A, et al. Fish Oil, but Not Olive Oil, Ameliorates Depressive-Like Behavior and Gut Microbiota Dysbiosis in Rats under Chronic Mild Stress. *Biomolecules*. 2019;9(10):516.
- Trvzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, health and disease--a review. Part 1: classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155(2):117-30.
- Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131-137.
- van der Heijden CDCC, Noz MP, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP, Keating ST. Epigenetics and Trained Immunity. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(11):1023-1040.
- Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluft C, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(9):1734-40.
- Vara-Messler M, Pasqualini ME, Comba A, Silva R, Buccellati C, Trenti A, et al. Increased dietary levels of α -linoleic acid inhibit mammary tumor growth and metastasis. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):509-519.
- Vasil'ev AP, Strel'tsova NN, Sekisova MA. Effect of omega-3 fatty acids on the serum lipid profile and microcirculation in patients with metabolic syndrome and hypertensive disease. *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(4):37-41.
- Vásquez MB, Witriw AM. Modelos visuales de alimentos y tablas de relación peso/volumen. 1ª ed. Buenos Aires: I.S.B.N; 1997. p. 1-42.
- Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
- Viola L, Marchiori GN, Defagó MD. De nutrientes a patrones alimentarios: cambio de paradigma en el abordaje nutricional de las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Human*. 2020; 22:101-111.
- Visioli F, Poli A. Fatty Acids and Cardiovascular Risk. Evidence, Lack of Evidence, and Diligence. *Nutrients*. 2020;12(12):3782.
- Vivan L, Girotto C, Fracasso M, Pitaluga AN, Wagner G, Battiston FG. Influence of the fish oil in the gut microbiota of wistar rats (*Rattus norvegicus*) treated with dexamethasone and amoxicillin. *Microb Pathog*. 2017;113:45-50.
- Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation. World Health Organization; 2008. [Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf?ua=1] [Acceso 2 de marzo de 2017].
- Wan Y, Tong W, Zhou R, Li J, Yuan J, Wang F, Li D. Habitual animal fat consumption in shaping gut microbiota and microbial metabolites. *Food Funct*. 2019;10(12):7973-7982.
- Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, Cushman M, Herrington DM, Nelson JC, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2014;100(11):862-6.

- Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405-456.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e140-e144.
- Wight TN. A role for proteoglycans in vascular disease. *Matrix Biol.* 2018;71-72:396-420.
- Wikoff WR, Frye RF, Zhu H, Gong Y, Boyle S, Churchill E, et al. Pharmacometabolomics reveals racial differences in response to atenolol treatment. *PLoS One.* 2013;8(3):e57639.
- Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(6):931-41.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
- Williams JA, Batten SE, Harris M, Rockett BD, Shaikh SR, Stillwell W, et al. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft domains. *Biophys J.* 2012;103(2):228-37.
- Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124(2):315-327.
- Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(7):e108-e116.
- Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Psaty BM, Siscovick DS, et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2014;130(15):1245-53.
- Wu JHY, Marklund M, Imamura F, Tintle N, Ardisson Korat AV, de Goede J. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):965-974.
- Wu Y, Liu F, Adi D, Yang YN, Xie X, Li XM, et al. Association between carotid atherosclerosis and different subtypes of hypertension in adult populations: A multiethnic study in Xinjiang, China. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171791.
- Yamagata K. Soy Isoflavones Inhibit Endothelial Cell Dysfunction and Prevent Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(3):201-209.
- Yamagishi K, Folsom AR, Steffen LM. Plasma fatty acid composition and incident ischemic stroke in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):38-46.

- Yang P, Liu YF, Yang L, Wei Q, Zeng H. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol.* 2010;33(6):E81-6.
- Yang X, Luo W, Han S, Zha L, Zhang J, Li X, et al. Prevalence of high-risk coronary plaques in patients with and without metabolic syndrome and the relationship with prognosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):73.
- Yang ZH, Pryor M, Noguchi A, Sampson M, Johnson B, Pryor M, et al. Dietary Palmitoleic Acid Attenuates Atherosclerosis Progression and Hyperlipidemia in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(12):e1900120.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case control study. *Lancet.* 2004;364 (9438):937-52.
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808.
- Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. La mesa argentina en las últimas dos décadas. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes (1996-2013). Buenos Aires: CESNI; 2016
- Zárate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA, Rodríguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Transl Med.* 2017;6(1):25.
- Zehr KR, Walker MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;134:131-140.
- Zhang M, Yang XJ. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(40):8905-8909.
- Zhang Y, Zhang DZ. Red meat, poultry, and egg consumption with the risk of hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hum Hypertens.* 2018;32(7):507-517.
- Zhao X, Bo L, Zhao H, Li L, Zhou Y, Wang H. Descriptive study of the relationship between the subclinical carotid disease and biomarkers, carotid femoral pulse wave velocity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(3):274-280.
- Zhao Z, Shi A, Wang Q, Zhou J. High Oleic Acid Peanut Oil and Extra Virgin Olive Oil Supplementation Attenuate Metabolic Syndrome in Rats by Modulating the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019;11(12):3005.
- Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):91.
- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules.* 2018;8(3):80.

ANEXOS

ANEXO 1: PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Producción científica en el marco de la tesis doctoral

Publicaciones científicas (Artículos completos)

- **Marchiori GN**, Paqualini ME, Flores D, Triquell MF, Moreira-Espinoza MJ, Eynard AR, Valentich M, Defagó MD. Carotid intima media-thickness are related to serum inflammation biomarkers and dietary and serum lipids in blood hypertension (En preparación).
- Oberto MG, Perovic N, Celi A, **Marchiori GN**, Flores D, Carrizo L, Defagó MD. Intervención extensionista en salud cardiovascular en un hospital escuela. *Rev Ext.* 2020; 11.
- Morera LP, **Marchiori GN**, Medrano LA, Defagó MD. Stress, Dietary Patterns and Cardiovascular Disease: A Mini-Review. *Front Neurosci.* 2019; 13:1226.
- Viola L, **Marchiori GN**, Defagó MD. De nutrientes a patrones alimentarios: cambio de paradigma en el abordaje nutricional de las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Human.* 2020; 22:101-111.
- **Marchiori GN**, González AL, Perovic NR, Defagó MD. Una mirada global sobre la influencia de los patrones alimentarios en las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Humana.* 2017; 19:79-92.

Capítulos de libros

- Defagó MD, **Marchiori GN**. *Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to nutrition*. En: Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Springer Nature. 2021 (En prensa).
- **Marchiori GN**, Pasqualini ME, Repposi G, Defagó MD. *Perfil de consumo lipídico y respuesta inflamatoria: factor de riesgo común entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares*. En: Becas de Formación Inicial en investigación en cáncer 2016-2017. Informes finales: quinta cohorte de becarios. Instituto Nacional del Cáncer, Argentina. ISBN: 978-987-3945-50-2.

- **Marchiori GN**, Defagó MD. *Biomarcadores lipídicos y respuesta inflamatoria: factor de riesgo común entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares*. En: Becas de investigación en cáncer 2015: informes finales de estudiantes avanzados y graduados. Instituto Nacional del Cáncer, Argentina. ISBN: 978-987-3945-32-8.

Trabajos en eventos científicos publicados (Resúmenes)

- Bertorello NB, **Marchiori GN**, Carrizo L, Celi MA, Oberto MG, Defagó MD. *Correlación entre inflamación y Síndrome Metabólico en adultos cordobeses*. En: Libro de Resúmenes del 1° Congreso Universitario Internacional de Nutrición y Alimentación. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 2019. ISBN 978-987-3801-58-7.
- Baraquet ML, **Marchiori GN**, Diserio G, Flores D, Defagó MD, Perovic NR. *Ingesta de compuestos bioactivos dietarios y su relación con biomarcadores de inflamación en personas con riesgo cardiometabólico*. Rev Fac Cien Med Univ Nacional Córdoba. 2018; (suppl JIC XIX 249-250).
- Bertorello NB, **Marchiori GN**, Lerda D, Defagó MD. *Determinación del riesgo cardiovascular global según score de Framingham en pacientes con síndrome metabólico en Córdoba, resultados preliminares*. Rev Fac Cien Med Univ Nacional Córdoba. 2018; (suppl JIC XIX 249-250).
- Defagó MD, **Marchiori GN**, Flores D, Pasqualini ME, Eraso A, Carrizo L, Perovic NR. *Intake and dietary sources of fatty acids omega 3, 6 and 9 and markers of cardiometabolic risk in patients with abdominal adiposity: preliminary results*. 21st International Congress of Nutrition. Buenos Aires, Argentina. Ann Nutr Metab 2017;71(suppl 2):940.

Trabajos en eventos científicos no publicados

- Oberto MG, Flores D, Carrizo L, Fauro R, **Marchiori GN**, Defagó MD. *Promoción de la salud cardiovascular: diagnóstico en el marco de una intervención educativa*. III Jornada de Docencia, Investigación y Extensión. Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Mayo 2019.
- Bertorello NB, **Marchiori GN**, Quinteros C, Defagó MD. *Parámetros inflamatorios y hemodinámicos en relación al consumo de alimentos fuente de ácidos grasos n-3 y n-6 en*

pacientes con síndrome metabólico. I Congreso Internacional de Avances en Salud Humana. Villa María, Córdoba, Argentina. Octubre 2018.

- Oberto MG, Flores D, Carrizo L, Fauro R, **Marchiori GN**, Defagó MD. *Promoviendo comportamientos saludables para la prevención de enfermedades cardiovasculares*. II Jornada de Docencia, Investigación y Extensión. Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Abril 2018.
- **Marchiori GN**, Oberto G, Fauro R, Celi MA, Carrizo L, Flores D, Defagó MD. *Lípidos dietarios e indicadores de riesgo cardiometabólico en humanos*. II Jornada de Docencia, Investigación y Extensión. Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Abril 2018.
- **Marchiori GN**, Oberto G, Flores D, Carrizo L, Perovic NR, Defagó MD. *Consumo de alimentos fuente de lípidos y su asociación con el perfil lipídico, inflamatorio y de presión arterial en sujetos hipertensos*. XVII Jornadas de Investigación Científica. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Octubre 2017.
- **Marchiori GN**, Perovic NR, Acotto G, Carrizo L, Eraso A, Pasqualini ME, Defagó MD. *Asociación entre el estado nutricional y la presión arterial en adultos con enfermedades cardiometabólicas*. XVI Jornada de Investigación Científica. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Octubre 2016.

Premios y distinciones

- **Tercera Mención Eje Investigación en las II Jornada de Docencia, Investigación y Extensión del Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba**, por el trabajo *Relación entre el consumo de alimentos fuente de ácidos grasos n-6 y n-3 y concentraciones séricas de proteína C reactiva ultrasensible como marcador de inflamación vascular en hipertensión arterial*. Córdoba, Argentina. Mayo 2019.
- **Mejor trabajo de investigación en las XIX Jornadas de Actualización en Medicina Nutricional y Obesidad, Fundación Diquecito** por el trabajo *Factores de riesgo*

cardiovascular en pacientes con enfermedades crónicas-metabólicas de base inflamatoria y consumo de aceite de oliva. Córdoba, Argentina. Julio 2016.

Otros antecedentes inherentes a la tesis doctoral

- **Disertación.** *Del plato al vaso: alimentación, lípidos e inflamación vascular. Ciclos de Encuentros de Nutrición basada evidencia.* Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. Junio 2019. (2 horas).

ANEXO 2: HISTORIA CLINICA

HC N°

Estilos de vida y estrés oxidativo en enfermedades crónicas metabólicas

HISTORIA CLÍNICA

1. DATOS FILIATORIOS:

Apellido y Nombre:	
DNI:	Edad:
Sexo:	Fecha de Nacimiento:
Ocupación:	Grado de Instrucción:
Nacionalidad:	Residencia Actual:
Fecha de Consulta:	Comentarios:
Teléfono:	

2. MOTIVO DE CONSULTA(detallar):

3. ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES:

(Marcar con una X)

FAMILIAR	DBT	HTA	ECV	CANCER	OTROS (especificar)

Padre					
Madre					
Hermanos					
Hijos					

4. ANTECEDENTES PERSONALES:

Hábitos tóxicos(marcar con una X)			
Alcohol	Tabaco	Drogas (no medicamento)	Otros (especificar)
Fisiológicos(marcar con una X)			
Otros (especificar)			
Patológicos(marcar con una X)			
DBT	SI	NO	
HTA	SI	NO	
TBC	SI	NO	
Dislipemias	SI	NO	

Otros (especificar)			
Antecedentes cardiovasculares (marcar con una X)	IAM Fecha	ACV Fecha	Síncope Fecha
	Angor Fecha	Arritmia Fecha	Insuficiencia cardíaca Fecha
	Otros (especificar) Fecha		

5. EXAMEN FÍSICO:

Impresión general			
Signos vitales	FC	TA	FR

6. APARATO CARDIOVASCULAR:

Pulso arterial	
Soplos (especificar)	

Presión arterial	BD	Acostado	Sentado
	BI		

7. MEDICACIÓN

- Nombre del fármaco:
- Dosis:
- Tomas diarias:

8. OTROS DATOS DE RELEVANCIA CLINICA:

.....

.....

.....

.....

ANEXO 3: ENCUESTA DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO

Encuesta N°:	HC N°:
Encuestador:	
Apellido y Nombre:	Edad:
Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	
Dirección:	Teléfono:

Código	Alimentos	Consumo				Porción		
		Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
	Lácteos enteros y derivados							
A1	Leche fluida							
A35	Leche en polvo							
A36	Leche chocolatada							
A31	Yogur							
A38	Yogur con frutas							
A37	Yogur con cereales							
A39	Postre lácteo							
A40	Flan							
	Lácteos descremados y derivados							
B1	Leche fluida							
B6	Leche en polvo							
B7	Leche chocolatada							
B3	Yogur							
B9	Yogur con frutas							
B8	Yogur con cereales							
B10	Postre lácteo							
B11	Flan							
	Quesos							
A41	Blanco entero							
B12	Blanco descremado							
A4	Cre moso							
B13	Cre moso descr.							
A19	Port salut							
A42	Senda							
A43	Fundido							
A12	Gruyere							
A16	Rallar (parmesano, sardo)							
A44	Ricota							
	Ricota descremada							

	Huevo de gallina	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
J2	Entero							
J6	Clara							
J7	Yema							
	Carne de vaca	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
C10	Bola de lomo, paleta							
C14	Cuadril							
C15	Jamón cuadrado							
C8	Lomo, peceto							
C9	Nalga							
C16	Costeleta							
C11	Falda, tira de asado							
C17	Costilla							
C18	Matambre							
C19	Molida común							
	Molida especial							
C20	Puchero							
	Milanesa (horno, plancha)							
	Milanesa frita							
	Carne de ave	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
D5	Pollo con piel							
D6	Pollo sin piel							
D9	Menudos							
	Suprema (horno, plancha)							
	Suprema frita							
	Carne de cerdo	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
E1	Costilla, costeleta							
E3	Lomo, solomillo							
E4	Paleta, pierna							
	Bondiola							
	Matambre							
	Pescado y enlatados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
F7	Dorado							
F9	Merluza							
	Salmón							
	Atún							
	Pollo de mar							
F13	Pejerrey							
F25	Atún al natural							
F26	Atún al aceite							
F16	Sardina al natural							
F27	Sardina al aceite							
F22	Caballa al natural							
F28	Caballa al aceite							
	Jurel al natural							

	Frutos de mar	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
G3	Almejas							
G4	Berberechos							
G1	Calamar							
G5	Ostras							
G6	Pulpo							
H2	Camarón							
H4	Cangrejo							
H5	Langosta							
	Vísceras	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
C21	Hígado							
C22	Riñón							
C23	Mollejas							
C24	Chinchulines							
C25	Lengua							
C27	Mondongo							
	Fiambres y embutidos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
I5	Salchichas							
I1	Chorizo							
I6	Morcilla							
I2	Jamón cocido							
I3	Jamón crudo							
I7	Paleta							
I8	Bondiola							
I4	Mortadela							
I9	Salame							
I10	Salchichón							
E2	Panceta							
I11	Queso de cerdo							
I12	Picadillo de carne							
I13	Paté de foie							
	Hortalizas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
K7	Acelga							
K11	Achicoria							
K52	Apio							
K54	Alcaucil							
O4	Arvejas frescas							
K2	Batata							
K4	Berenjena							
K58	Calabaza							
O10	Chaucha							
K55	Champiñones							

Q23	Choclo							
K17	Espárragos							
K19	Espinaca							
K23	Lechuga							
K26	Papa							
K32	Pepino							
K34	Pimiento							
K37	Rabanito							
K39	Remolacha							
	Rúcula							
K46	Zanahoria							
K48	Zapallito							
K50	Zapallo							
K27	Ajo							
K8	Cebolla							
K10	Cebolla de verdeo							
K36	Puerro							
K6	Brócoli							
K13	Coliflor							
K43	Repollo blanco							
K56	Repollo rojo							
K42	Repollito de Bruselas							
L2	Tomate con piel							
L3	Tomate pelado							
	Derivados del tomate	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
L8	Ketchup							
L10	Extracto de tomate							
L1	Jugo de tomate							
L4	Puré de tomate							
L11	Sopa de tomate							
L5	Tomate en lata al natural							
L7	Tomate seco							
	Frutas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
N17	Ananá							
N27	Banana							
N2	Cereza							
N3	Ciruella							
N7	Damasco							
N8	Durazno							
N11	Frutilla							
N12	Higo							
N37	Kiwi							
N38	Mango							
N12	Manzana							
N22	Melón							
N29	Pera							

N33	Sandía							
N39	Uva							
N15	Limón							
N40	Naranja							
N20	Mandarina							
N32	Pomelo							
N26	Palta							
N1	Aceitunas							
N9	Frutas enlatadas							
	Frutas enlatadas light							
N10	Frutas desecadas (pelones, orejones)							
	Pasas de uva							
	Frutas secas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
N16	Almendra							
N25	Avellana							
N36	Castaña							
N24	Maní							
N31	Pistacho							
	Legumbres	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
O6	Arvejas partidas							
O2	Garbanzos							
O11	Harinas							
O5	Lentejas							
O7	Porotos							
P1	Soja							
	Cereales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Q40	Arroz blanco							
	Arroz integral							
	Cereales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Q41	Copos de maíz sin azúcar							
	Cereales azucarados							
	Turrón de maní							
Q33	Fideos							
	Pizza							
	Tarta							
Q36	Pastas rellenas							
	Barra de cereal							
	Barra de cereal light							
	Productos de panadería	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Q30	Pan blanco							
Q25	Pan integral							

Q10	Galletas de agua, grisines, tostadas de gluten							
Q12	Galletas de salvado							
Q43	Galletas de salvado dietéticas							
	Galletas de arroz							
Q26	Criollitos, torta frita							
Q44	Facturas							
Q6	Bizcochuelo, tortas, tartas							
Q24	Pan casero							
	Grasa animal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T10	Crema de leche							
	Crema de leche light							
T9	Manteca							
	Manteca light							
	Grasa vegetal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T11	Margarina							
T12	Margarina light							
T1	Aceite de girasol							
T2	Aceite de maíz							
T3	Aceite de oliva							
T4	Aceite de soja							
T6	Aceite mezcla							
	Aderezos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T13	Mayonesa							
T14	Mayonesa light							
	Mayonesa de aceite de oliva							
T15	Salsa golf							
	Aderezos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
T20	Mostaza							
	Aderezo cesar							
	Endulzantes	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R13	Azúcar blanco							
R2	Azúcar negra, mascabo							
R6	Miel							
S8	Edulcorantes naturales (splenda, equalsweet)							
S9	Edulcorantes sintéticos (sacarina, ciclamato)							
	Stevia							
	Dulces	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande

R15	Jalea, mermelada, miel							
R9	Dulce de leche							
R8	Dulce de leche light							
R20	Mermelada light							
R10	Batata, membrillo							
	Bebidas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
U18	Agua							
U1	Gaseosas común							
U2	Gaseosas light							
	Aguas saborizadas							
	Aguas saborizadas light							
U3	Jugos artificiales (reconstituidos)							
U4	Vino blanco							
U5	Vino tinto							
U6	Bebidas blancas (ron, vodka, tequila, ginebra, grapa, caña, coñac, whisky)							
U7	Espumantes (champagne, sidra, ananá fizz)							
U10	Cerveza							
U11	Fernet							
U12	Café en saquito							
	Café instantáneo							
U19	Malta							
U13	Mate en saquito							
	Mate cebado							
U14	Té							
U15	Té de hierbas							
	Productos de copetín	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
S5	Papitas, conitos salados, etc.							
S6	Palitos salados							
S7	Chizitos							
S12	Maní salado							
S13	Pochoclo (salado, dulce)							
	Golosinas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
R3	Caramelos, chupetines							
R5	Alfajor							
S10	Chocolate							
	Helados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
S4	De agua							
S3	De crema							
	Productos de soja	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
P2	Jugo de soja							

P11	Tofú							
P5	Hamburguesa/Milanesa de soja							
P7	Salsa de soja							
P8	Praliné de soja							
P13	Otros productos elaborados de soja							
P14	Suplementos con fitoestrógenos							
P15	Lecitina de soja							
P16	Productos que contengan proteína de soja (por ejemplo Ensure plus)							
	Semillas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
	Lino							
	Sésamo							
	Chía							
	Girasol							
	Otras semillas							
Observaciones: indicar otros alimentos que no se encuentren en el listado								
	Alimentos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande

ANEXO 4: CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA (IPAQ)

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas **intensas** como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física intensa



Vaya a la pregunta3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada



Vaya a la pregunta5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **camino** por lo menos **10 minutos** seguidos?

_____ **días por semana**

Ninguna caminata

➔ **Vaya a la pregunta 7**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Las últimas preguntas son acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** frente a la computadora en horario de trabajo durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

8. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado/recostado** mirando la televisión durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

9. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** leyendo o estudiando durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

10. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** mientras viajaba en ómnibus/automóvil durante un **día hábil**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

ANEXO 5: ENCUESTA GLOBAL DE TABAQUISMO EN ADULTOS (GTAS)

ESTADO ACTUAL DE CONSUMO DE TABACO

P-1. Usted actualmente consume tabaco diariamente, menos que diariamente, o no consume en absoluto?

DIARIAMENTE.....	1 > Fin de sección
MENOS QUE DIARIAMENTE.....	2> Preguntar P-2a
NO EN ABSOLUTO.....	3> Preguntar P-2b
NO LO SÉ.....	7> Fin de sección

ESTADO PASADO DE CONSUMO DE TABACO

P-2a. Usted ha fumado tabaco diariamente en el pasado?

SI.....	1> Fin de sección
NO.....	2> Fin de sección
NO LO SÉ.....	7> Fin de sección

ESTADO DE CONSUMO PASADO

P-2b. En el pasado, usted ha fumado tabaco diariamente, menos que diariamente, o no en absoluto?

ENTREVISTADOR: SI EL INDIVIDUO HA HECHO AMBAS COSAS EN EL PASADO: FUMÓ “DIARIAMENTE” Y “MENOS QUE DIARIAMENTE”, MARQUE DIARIAMENTE

DIARIAMENTE.....
MENOS QUE DIARIAMENTE.....
NO EN ABSOLUTO.....
NO LO SÉ.....