

EFFECTOS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO Y LA PRESIÓN ARTERIAL DE UNA DIETA DE TIPO MEDITERRANEO DESPUES DE UN AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO.

EFFECTS OF A MEDITERRANEAN STYLE DIET ON LIPID PROFILE AND BLOOD PRESSURE AFTER ONE YEAR OF FOLLOW-UP IN HIGH-RISK CARDIOVASCULAR PATIENTS

DIETA MEDITERRANEARREN ERAGINA PROFIL LIPIDIKOAN ETA TENTSIO ARTERIALEAN, URTEBETEKO SEGIMENDUA EGIN ONDOREN ARRISKU HANDIKO PAZIENTEEKIN

F. Arós, E. Sanz, T. del Hierro, S. Francisco, I. Salaverría, J. Algorta, MA. Pena, I. Felipe, J. San Vicente

Servicio de Cardiología y Unidad de Ensayos Clínicos. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. España UE.

RESUMEN

Objetivo: Comparar los efectos sobre el perfil lipídico y la presión arterial de una dieta de tipo mediterránea (DTM) con la dieta más recomendada en prevención cardiovascular pobre en grasas.

Metodología: Se aleatorizaron pacientes de alto riesgo vascular a DTM enriquecida con aceite de oliva (AO), DTM enriquecida con frutos secos o dieta pobre en grasas (DPG). Todos los pacientes tuvieron reuniones periódicas con una dietista.

Resultados: 190 pacientes (109 varones; edad 66 ± 6 años) completaron un año de seguimiento. La dieta baja en grasas disminuyó ($p < 0,05$) el colesterol (C) total (10,4 mg/dl), el C-LDL (14,3 mg/dl) y aumentó el C-HDL (4,8 mg/dl). La DTM-AO presentó cambios similares, y una disminución de triglicéridos (15,5 mg/dl; $p < 0,02$) y presión arterial diastólica (5,2 mm Hg; $p < 0,001$).

Conclusiones: La dieta pobre en grasas y DTM-AO presentan cambios favorables en el perfil lipídico, pero la DTM reduce además los triglicéridos y la presión arterial diastólica.

Palabras clave: estudio controlado y aleatorizado, dieta mediterránea, dieta pobre en grasas, aceite de oliva, perfil lipídico, presión arterial

ABSTRACT

Aim: To compare a Mediterranean-type diet (MTD) with a low-fat diet, the most recommended diet for the prevention of cardiovascular disease.

Methods: Asymptomatic patients at high cardiovascular risk were random allocated in one of the following groups: 1-MTD enriched with olive oil (OO); 2-MTD enriched with nuts or 3-Low-fat diet. All patients had regular meetings with a dietist.

Results: a total of 190 patients (109 males and 81 females, with an average age of 66 ± 6 years) completed the first year of follow-up. Low-fat diet achieved a significant decrease ($p < 0.05$) in total cholesterol (C) (10.4 mg/dl), LDL-C (14.3 mg/dl) and an increase in HDL-C (4.8 mg/dl). MTD-OO showed similar improvements, with an additional significant decrease ($p < 0.05$) in triglycerides (15.5 mg/dl) and diastolic blood pressure (5.2 mmHg, $p < 0.001$).

Conclusions: Low-fat diet and Mediterranean type diet supplemented with olive oil show a significant improvement in the lipid profile. Furthermore, MTD-OO also reduces triglycerides and diastolic blood pressure.

Key words: Randomized, controlled study; Mediterranean Diet; Low-fat diet; olive oil; lipid profile, blood pressure.

LABURPENA

Dieta mediterranean (DM) batek eta gaixotasun kardiobaskularren prebentzioan erabilitako dieta batek (pobrea gantzetan) profil lipidikoan eta tentsio arterialean dituzten efektuak konparatzea.

Metodologia: Arrisku baskular handiko pazienteak hartu ziren aleatorioki, oliba olio (OO) aberastutako DMrekin, fruitu lehorrez aberastutako DMrekin edo gantzetan pobrea den dietarekin (DPG). Paziente guztiek bilerak egin zituzten aldizka dietistarekin.

Emaitzak: urtebeteko segimendua egin zitzaizen 190 pazienteri (109 gizon; adina 66 ± 6 urte). Dieta gantzetan pobreak murriztu egin zituen ($p < 0,05$) kolesterolo (K) totala (10,4 mg/dl) eta LDL kolesterola (14,3 mg/dl), eta areagotu egin zuen HDL kolesterola (4,8 mg/dl).

DM-OO dietak antzeko aldaketak eragin zituen, eta murriztu egin zituen halaber triglizeridoak (15,5 mg/dl; $p < 0,02$) eta tentsio arterial diastolikoa (5,2 mm Hg; $p < 0,001$).

Ondorioak: Dieta gantzetan pobreak eta DM-OO dietak mesede egiten diote profil lipidikoari, baina horrez gainera, DMk murriztu egiten ditu ere triglizeridoak eta tentsio arterial diastolikoa.

Hitz gakoak: azterlan kontrolatu eta aleatorizatu, dieta mediterranean, dieta gantzetan pobre, oliba olio, profil lipidiko, tentsio arterial.

Correspondencia:
Dr. Fernando Arós
Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu
c/José Achótegui s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz. España UE.
Correo electrónico: aborau@secardiologia.es

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de mortalidad en el mundo occidental, y todo parece indicar que lo seguirán siendo en las próximas décadas si tenemos en cuenta el envejecimiento de la población (1) constituyendo, por tanto, un problema de salud de primera magnitud. Desde hace años conocemos la relación causal entre diversas entidades nosológicas, conocidas como factores de riesgo (FR), y las ECV (2) y esta evidencia científica persiste en nuestros días. Un estudio reciente (3) realizado en 52 países de los cinco continentes, ha confirmado que el 90% del riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio se debe a la presencia de uno o varios de los FR modificables siguientes: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad abdominal y factores psicosociales. Desde esta óptica, es comprensible que tanto la prevención primaria como secundaria de las ECV esté basada en el control de los FR cardiovasculares (4,5).

El control de los factores de riesgo se basa no sólo en el tratamiento farmacológico sino también, y con una relevancia cada vez mayor, en el estilo de vida, cuyos pilares fundamentales son la dieta y el ejercicio físico (6). En los últimos años han aparecido numerosas dietas en un intento de reducir peso y controlar los FR (7,8). De ellas, la comunidad científica internacional ha aceptado como la más adecuada una dieta rica en carbohidratos y baja en grasas que es la dieta recomendada por ejemplo por la American Heart Association y el ATP III (6,9) si bien existe un interés creciente por la dieta de tipo mediterráneo (DTM) que ha demostrado efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio (10) y que en estudios de cohorte ejerce un efecto protector contra las ECV (11,12).

El presente trabajo pretende conocer si existen diferencias entre estos dos tipos de dietas: la dieta de tipo mediterráneo y la dieta pobre en grasas (DPG) sobre el control de dos de los FR clásicos fundamentales como son los lípidos y la presión arterial,

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos del presente trabajo se engloban dentro de un amplio estudio, el estudio PREDIMED, cuyo diseño ha sido ya publicado (13) y del que el Hospital Txagorritxu es un nodo. El estudio se ajusta a las normativas éticas y fue aprobado por el CEIC del Hospital Txagorritxu.

En resumen se trata de un estudio multicéntrico, controlado, randomizado que pretende demostrar los efectos de la DTM en la prevención cardiovascular. Las variables clínicas finales del estudio son los eventos cardiovasculares (muerte CV, infarto no fatal y angina) y el accidente cerebrovascular no fatal.

TABLA I: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO

	Total	DTM - Aceite	DTM - Frutos Secos	Baja en Grasas	p
Nº pacientes	190	78	52	60	
Edad	65,7(6,2)	64,9 (6,2)	64,7 (6,4)	67,5 (6,6)	n.s.
Varones (%)	57,4	50	71,2	55	n.s.
Peso (Kg)	75,4 (11,5)	74,7(11,3)	77,4(11,7)	75,3(11,4)	n.s.
HTA (%)	47,4	45	60	57	n.s.
Dislipemia(%)	52,6	46	56	42	n.s.
Tabaquismo(%)	10	12,8	7,7	8,3	n.s.
D.Mellitus (%)	53	42	42	57	n.s.
H.Familiar (%)	6,8	12,8	3	1	0,02

HTA: hipertensión arterial, DTM: dieta tipo mediterráneo.

Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes de alto riesgo vascular que cumplen uno de los dos criterios siguientes: presentan 1) diabetes mellitus tipo 2 o bien 2) tres o más de los FR siguientes: tabaquismo, hipertensión, LDL>160 mg/dl, HDL<40mg/dl, sobrepeso (IMC > 25 Kg/m²) o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. Los criterios de exclusión son: historia previa de ECV, enfermedad crónica grave, adicción a drogas o alcohol, baja probabilidad de modificar los hábitos dietéticos, pacientes institucionalizados y pacientes historia de alergia al aceite de oliva o los frutos secos. Los intervalos de edad para participar en el estudio fueron: 55 a 80 años para los varones y 60 a 80 años para las mujeres.

Los sujetos que aceptaron entrar en el estudio fueron aleatorizados a tres grupos dietéticos: 1) DTM enriquecida con aceite de oliva 2) DTM enriquecida con frutos secos 3) dieta pobre en grasas de acuerdo con las recomendaciones internacionales (9,14). Los pacientes del grupo 1 recibieron aceite de oliva virgen (1 litro por semana, para el sujeto y su familia) y los pacientes del grupo 2 recibieron 30 grs/día de nueces, avellanas y almendras. El nivel de adherencia a la dieta se controló mediante un cuestionario validado previamente (15).

Durante el seguimiento los pacientes recibieron una charla trimestral de educación sanitaria y nutricional por parte de dietistas.

A la entrada del estudio y al final del primer año se realizó un control de las medidas antropométricas, de la presión arterial y del perfil lipídico por los métodos estandarizados habituales (13).

Análisis estadístico:

Los resultados cuantitativos se describen como media±desviación estándar y los cualitativos como frecuencia relativa en porcentaje. Los efectos de la intervención dietética sobre el perfil lipídico y la presión arterial se han evaluado en cada grupo de intervención por separado, comparando el nivel inicial con el final (al año de seguimiento) mediante una prueba t-Student para datos pareados. El nivel de significación se ha fijado en p<0,05.

TABLA II: EFECTOS DE LA INTERVENCION DIETETICA SOBRE EL PERFIL LIPIDICO.

		DTM + Aceite	DTM + Frutos Secos	Baja en Grasas
Col-TOTAL	Inicial	222±43	213±39	212±39
	Final	212±47	208±33	201±35
	Signif.	p<0,05	n.s.	p<0,05
Col-LDL	Inicial	145±42	134±34	134±35
	Final	135±43	128±31	119±31
	Signif.	p<0,01	n.s.	p<0,01
Col-HDL	Inicial	52±13	56±15	53±13
	Final	54±14	58±15	58±13
	Signif.	p<0,001	n.s.	p<0,01
Triglicéridos	Inicial	137±58	105±48	126±75
	Final	121±51	109±42	138±149
	Signif.	p<0,05	n.s.	n.s.

Col: Colesterol, DTM: dieta tipo mediterráneo, n.s.: no significativo

RESULTADOS

Un total de 190 pacientes completaron el primer año de seguimiento en el nodo vasco del estudio PREDIMED. Las características demográficas y la prevalencia de los factores de riesgo aparecen en la **TABLA I**. No existieron diferencias significativas en los factores de riesgo según el grupo de aleatorización, excepto en el caso de los antecedentes familiares ($p<0,05$) que resultaron ser más frecuentes en el grupo de DTM enriquecida con AO.

La **TABLA II** muestra los efectos de la intervención dietética sobre el perfil lipídico tras un año de tratamiento. La DTM enriquecida con AO modificó favorablemente todos los componentes del perfil lipídico y lo mismo sucedió con la dieta pobre en grasas salvo con los triglicéridos que aumentaron en este grupo de pacientes. En cambio, la DTM enriquecida con frutos secos no mostró cambios significativos sobre el perfil lipídico si bien se comprobó una tendencia a disminuir el colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y elevar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) aunque sin significación estadística. Además se comprobó una disminución promedio de 0,8 kg en el peso de los pacientes con DTM enriquecida con AO, por 1 kg con la DPG y 0,2 Kg en el grupo de frutos secos.

La **TABLA III** demuestra que los pacientes que siguieron la DTM enriquecida con aceite de oliva es la única que consiguió una reducción significativa de la presión arterial diastólica.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman la eficacia de la dieta en el control de dos factores de riesgo cardiovascular tan importantes como la dislipemia y la presión arterial

TABLA III: EFECTOS DE LA INTERVENCION DIETETICA SOBRE LA PRESION ARTERIAL.

		DTM + Aceite	DTM + Frutos Secos	Baja en Grasas
PA Sistólica	Inicial	146±21	148±19	144±18
	Final	144±20	147±19	147±18
	Signif.	n.s.	n.s.	n.s.
PA Diatólica	Inicial	81±10	84±11	81±10
	Final	76±10	82±11	79±10
	Signif.	P<0,001	n.s.	n.s.

DTM: dieta tipo mediterráneo, n.s.: no significativo, PA: presión arterial.

siguiendo tanto una dieta de tipo mediterráneo como una dieta pobre en grasas. Si los factores de riesgo se controlan, no es descabellado pensar que la morbimortalidad cardiovascular puede disminuir con la dieta mediterránea, si bien para ello es preciso un importante número de pacientes y un seguimiento prolongado, que es el planteamiento del estudio PREDIMED, del que participan los pacientes analizados en este trabajo.

La búsqueda de una dieta cardiosaludable se inició en la década de los sesenta después que se demostrara la relación existente entre las cifras elevadas de colesterol en sangre y la enfermedad coronaria. Rápidamente se aceptó que un aspecto fundamental para bajar el colesterol en sangre era la disminución de las grasas saturadas de la dieta y su sustitución por carbohidratos. De hecho, la dieta recomendada por el ATP III y la American Heart Association (6,9,14) es una dieta que sólo obtiene de las grasas hasta el 30% de las calorías totales, es pobre en grasas saturadas (representan <7% de las calorías totales) y pobre en colesterol (<300 mg/día). Esta es la elegida como grupo control en nuestro estudio. Pero también existen datos que sugieren que quizás más importante que la cantidad de la grasa ingerida sea la composición (7). En esta línea, la otra dieta analizada, la dieta de tipo mediterráneo, es más rica en grasas (hasta un 40% de las calorías totales) aunque también evita las grasas saturadas y tiene su principal fuente de grasas en el aceite de oliva (16), rico en ácidos grasos monoinsaturados además de contener un alto contenido en compuestos fenólicos (7,8,17).

La dieta baja en grasas disminuye las cifras de colesterol total, y colesterol LDL en 10,4 y 14,3 mg/dl respectivamente en nuestros pacientes **TABLA II** y lo mismo sucede con los pacientes del grupo de DTM enriquecida con aceite de oliva (9,7 y 9,8 mg/dl respectivamente) confirmando así los hallazgos de otros estudios (18,19). En ambos grupos, hemos comprobado una elevación

del colesterol HDL, hallazgo que si bien había sido descrito con la DTM (17,19) no se había comprobado con la dieta baja en grasas (18,19). Este resultado puede explicarse al menos en parte por la pérdida de peso, aunque es bastante probable la influencia de otros factores, como por ejemplo el ejercicio físico, no analizados en nuestro trabajo.

En nuestra serie, la diferencia más llamativa entre la DTM enriquecida con aceite de oliva y la dieta baja en grasas sobre el perfil lipídico se centra en los triglicéridos, que disminuyen 15,5 mg/dl con el aceite de oliva y aumentan 11,5 mg/dl con la DPG, después de un año de seguimiento. Un resultado similar se comprobó en el estudio OmniHeart (20) que analizó el efecto de 3 dietas diferentes sobre 164 pacientes hipertensos o con prehipertensión. La dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados redujo los triglicéridos 9,6 mg/dl al compararla con la dieta pobre en grasas. Covas et al (21) en una publicación reciente atribuyen este hecho al contenido de polifenoles de los diferentes tipos de aceite de oliva. Estos mismos compuestos serían los responsables de la elevación del HDL-Colesterol.

En cambio, no hemos podido comprobar la disminución de las cifras de colesterol total descritas por Zambón et al (22) con la dieta enriquecida con nueces, si bien es verdad que este estudio se realizó con pacientes hiperlipidémicos, y esta patología sólo estaba presente en 52,6% de nuestros pacientes.

Nuestros resultados sugieren que la dieta más eficaz en el control de la presión arterial es la DTM enriquecida con aceite de oliva **TABLA III** ya que los pacientes que la siguieron presentaron una disminución en la presión arterial diastólica de 5,2 mm Hg al año de seguimiento. El efecto de la dieta sobre la presión arterial es un hecho conocido y baste recordar aquí cómo la restricción de sal se recomienda como parte de la prevención y tratamiento de la HTA (23). En cambio los efectos beneficiosos del aceite de oliva sobre la presión arterial es un hallazgo más reciente, confirmado ya en varios estudios (24,25). De hecho en una revisión de 2007, se acepta que los ácidos grasos mono y polinsaturados parecen ser beneficiosos en el control de la presión arterial (26).

Entre las limitaciones de nuestro trabajo caben señalar, además del número de pacientes que para algunos autores puede resultar reducido, el hecho de no analizar otros factores que pueden influir en los datos analizados como puede ser el ejercicio físico. Además no hemos tenido en cuenta el tratamiento farmacológico seguido por los pacientes.

Así pues, el presente trabajo demuestra que tras un año de intervención dietética una dieta pobre en grasas así como una dieta de tipo mediterráneo enriquecida con aceite de oliva se acompañan de unas variaciones favorables en el perfil lipídico, si bien la dieta de tipo mediterránea consigue además una disminución significativa de los triglicéridos y de la presión arterial diastólica. Estos hallaz-

gos, en sí importantes, deben ser confirmados por una disminución de las complicaciones cardiovasculares en un seguimiento a largo plazo

AGRADECIMIENTOS

El estudio PREDIMED ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Sanidad mediante FIS Red G03/140 y por una ayuda de la Caja Vital Kutxa de Vitoria. El aceite de oliva y los frutos secos para el estudio han sido generosamente donados por la Fundación Patrimonio Comunal Olivarero; Hojiblanca SA; California Walnut Comisión, Borges SA y Morella SA.

BIBLIOGRAFÍA

- Kattainen A, Salomaa V, Harkanen T, Jula A, Kaaja R, Antero Kesäniemi Y et al. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. *Eur Heart J* 2006; 27:296-301.
- Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 978-990.
- 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;
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines for the management of cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabilitation* 2003; 10:S1-S10.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA Task Force guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction.: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines on the Management of patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch M et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006, 114:82-96.
- Chahoud G, Aude YW, Mehta JL. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet?. *Am J Cardiol* 2004; 94:1260-67
- Parik P, McDaniel MC, Ashen MD, Miller JJ, Sorrentino M, Chan V, Blumenthal RS, Sperling LS. Diets and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1379-87.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- de Legeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Eng J Med* 2003; 348:2599-608.
- Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké M, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 30: 991 – 5.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.

14. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
15. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardio-protective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58:1550-2
16. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002; 163: 385-398.
17. Pérez-Jiménez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:421-24.
18. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller III ER, Lin P-H et al: Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:80-89
19. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry E. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360:1455-61.
20. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER et al. Effects of protein, monosaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. Results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA* 2005; 294:2455-64.
21. Covas M, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H, Kiesewetter H et al for the EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145:333-341.
22. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, Laguna JC, Ros E. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 538-546.
23. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296-308.
24. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokaladis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure study. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1012-8.
25. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure:epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006; 9:251-7.
26. Myers VH and Champagne CM. Nutritional effects on blood pressure. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:20-24.