

Nuevas medidas preventivas en riesgo cardiovascular

New preventive measures for cardiovascular risk

 Pablo Regalado, MD.^{1*}  Gladys Piña, MD.¹  Zoila del Cisne Espinoza, Inv. ²  Saskia Aguiar, MD.¹  Edison Quisintuña, MD.¹

 Diana Borja, Lcda.¹  Gabriel Valle, MD.¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

²Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Odontología, Cuenca, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Pablo Regalado, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Correo electrónico: pablodinking@hotmail.com

Recibido: 06/10/2022 Aceptado: 09/15/2022 Publicado: 11/10/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7878815>

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un conjunto de entidades clínicas con una alta carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas para aminorar el riesgo cardiovascular de la población general, siendo los probióticos, prebióticos y las hierbas medicinales estrategias prometedoras en este campo, pues han demostrado que pueden mejorar el perfil metabólico, inflamatorio y lipídico de los pacientes con factores de riesgo para ECV. No obstante, es necesario que estas conductas preventivas sean acompañadas por un estilo de vida saludable y un correcto control de las comorbilidades cardiometabólicas de los pacientes, con el fin de obtener los mejores resultados. Así pues, el objetivo del presente artículo de revisión es describir brevemente los factores de riesgo cardiovascular más comunes, así como exponer las nuevas herramientas preventivas que permiten contrarrestar la incidencia de eventos cardiovasculares y de ECV.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares, riesgo cardiovascular, prevención, prebióticos, hierbas medicinales.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) comprise various clinical entities with a high burden of morbidity and mortality worldwide. New therapeutic tools have been developed to reduce cardiovascular risk in the general population; probiotics, prebiotics, and medicinal herbs are being promising strategies in this field, as they have proven to improve the metabolic, inflammatory, and lipidic profile of patients with risk factors for CVD. Nevertheless, it is necessary that these preventive behaviors are accompanied by a healthy lifestyle and correct control of patients' cardiometabolic comorbidities, in order to obtain the best results. Thus, the objective of this review article is to briefly describe the most common cardiovascular risk factors, as well as to expose the new preventive tools to decrease the incidence of cardiovascular events and CVD.

Keywords: Cardiovascular disease, cardiovascular risk, prevention, prebiotics, medicinal herbs.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) engloban a un grupo de patologías asociadas con el funcionamiento del corazón y/o de los vasos sanguíneos, entre las que destacan la hipertensión arterial (HTA), la aterosclerosis¹⁻⁸, el infarto agudo al miocardio (IAM), el ictus y la enfermedad vascular periférica⁹. La prevalencia de las ECV se mantiene en constante aumento, evidenciándose que, según la data del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), el 49.2% de los individuos mayores de 20 años (126.9 millones) en Estados Unidos presentaba algún tipo de patología cardiovascular¹⁰. Actualmente, las ECV son la primera causa de muerte a nivel mundial, puesto que fueron causantes del 32% de la mortalidad global para el año 2019 (17.9 millones de muertes), de las cuales un 85% fueron ocasionadas por IAM e ictus¹¹.

De acuerdo con el Center for Disease Control and Prevention, las ECV poseen una alta carga económica, pues el sistema sanitario de los Estados Unidos gasta alrededor de 214000 millones de dólares al año, así como ocasionan la pérdida de 138000 millones de dólares por un detrimento en la productividad laboral¹². Aunado a ello, las ECV figuran como una comorbilidad común de distintas enfermedades, ya sea metabólicas¹³, autoinmunes¹⁴, neurológicas¹⁵, entre otras¹⁶. Debido a su alta prevalencia e impacto en la salud pública, la comunidad científica se encargó de desarrollar algoritmos y escalas que permitieran calcular el riesgo que una persona posee de desarrollar algún evento o ECV¹⁷. Para obtener el riesgo cardiovascular de un individuo deben de tomarse en cuenta distintos factores modificables y no modificables que contribuyan a que este pueda sufrir un evento cardiovascular¹⁸.

Bajo esta premisa, en los últimos años, los especialistas en el área han desarrollado nuevas herramientas terapéuticas y preventivas para combatir el riesgo cardiovascular de los individuos susceptibles y la población en general, teniendo en consideración los factores de riesgo de estos para aminorar la probabilidad de un evento cardiovascular¹⁹. Así pues, el objetivo del presente artículo de revisión es describir brevemente los factores de riesgo cardiovascular más comunes, así como exponer las nuevas herramientas preventivas que permiten contrarrestar la incidencia de eventos cardiovasculares y de ECV.

Factores predictores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular pueden clasificarse en modificables y no modificables. Los primeros son aquellos que pueden ser corregidos y/o cambiados, e incluyen al hábito tabáquico, dislipidemias, diabetes mellitus, obesidad, inactividad física, alcoholismo, entre otros²⁰. En contraposición, los no modificables se basan en las variables que no están sujetas a cambios, sino que son factores biológicos intrínsecos y antecedentes del individuo, como la edad y la composición genética. De esta manera, diversos autores

han descrito que el desarrollo de las ECV se basa, principalmente, en la interacción repetida de estos factores modificables y no modificables²¹.

En relación con el componente genético de las ECV, Nunes et al.²² evaluaron las asociaciones de polimorfismos genéticos del receptor de bradiquinina B2 (BDKRB2), receptores alfa-adrenérgicos (ADRA) y óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en la modulación de la presión arterial (PA) y la masa ventricular izquierda, encontrándose que el polimorfismo de rs5810761 (portadores del genotipo DD) BDKRB2 está asociado con PA sistólicas y diastólicas más altas. Asimismo, se ha descrito que las personas con mutaciones en el segmento del cromosoma 9p21.3 presentan un mayor riesgo de desarrollar un IAM, en comparación a los que no poseen dicho alelo²³. Otro factor no modificable de ciertas ECV es la edad, pues se ha evidenciado que los adultos mayores poseen mayor riesgo absoluto de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC); mientras que, en el caso de los jóvenes con comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión, el riesgo de IC durante la vejez era superior a aquellos que no tuvieran antecedentes²⁴, lo que demuestra como la interacción entre factores modificables y no modificables puede aumentar el riesgo de ECV.

En cuanto a los factores modificables, la actividad física (AF) figura como uno de los principales contribuyentes a la salud cardiovascular. Un metaanálisis de 21 estudios (650000 individuos) demostró que, tanto los hombres como las mujeres con niveles elevados de AF poseen un menor riesgo relativo de ECV global (RR: 0.76 y 0.73 respectivamente; $p < 0.001$), en contraste con el grupo que realizaba poca AF en su tiempo libre²⁵; resultados similares a los obtenidos por otros estudios^{18,19}. En sumatoria, las dietas hipercalóricas se han asociado con un mayor riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de 22 estudios observacionales, cuyo objetivo fue valorar la relación entre los patrones dietéticos y el desarrollo de ECV, demostró que los individuos que seguían patrones alimenticios saludables e hipocalóricos poseían un menor riesgo relativo de ECV, IAM e ictus, en comparación a los que tenían un patrón alimenticio poco saludable²⁸.

A su vez, la inactividad física y malos hábitos alimenticios se ven relacionados con el desarrollo de sobrepeso y obesidad, lo que puede incidir en la aparición de ECV^{21,22}. En este sentido, un estudio en 5209 personas de 35-75 años reportó una alta asociación entre la HTA y sobrepeso para ambos sexos (hombres: RR, 1.46; mujeres: RR, 1.75). Por otro lado, el RR de ECV fue mayor en individuos con sobrepeso (hombres: RR, 1.21; mujeres: RR, 1.20) y obesidad (hombres: RR, 1.46; mujeres: RR, 1.64)³¹. También, se ha demostrado como un índice de masa corporal (IMC) elevado y la adiposidad visceral se relacionan con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como el IAM y el ictus, así como con el desarrollo de aterosclerosis coronaria²⁴⁻²⁶.

Cabe mencionar que la obesidad se asocia con un estado proinflamatorio sistémico que puede contribuir al desarrollo de ECV. En concordancia, estudios en sujetos obesos demuestran que estos exhiben niveles elevados de leptina y bajos niveles de adiponectina^{27,28}. Por su parte, la leptina

es una adipocina proinflamatoria que se ha asociado con un mayor grosor de la pared arterial, un hallazgo característico de la aterosclerosis, HTA e IAM^{29,30}; mientras que bajas concentraciones de adiponectina, una adipocina antiinflamatoria, se correlacionaron con hipertrofia ventricular izquierda, una entidad clínica que puede conllevar al desarrollo de arritmias cardíacas e IC^{31,32}. Al mismo tiempo, comorbilidades de la obesidad como la diabetes mellitus, las dislipidemias y la resistencia a la insulina, figuran como factores de riesgo cardiovascular importantes, posiblemente por su rol en la fisiopatología en la disfunción endotelial y estrés oxidativo vascular^{8,33-35}.

Por otro lado, el hábito tabáquico puede conllevar a la disfunción mitocondrial y endotelial de las células de los vasos sanguíneos mediante la inhibición por hiperacetilación del superóxido dismutasa, una de las principales enzimas antioxidantes del organismo⁴⁴. Un estudio prospectivo evidenció que la incidencia de las ECV era mucho mayor en los individuos que fueran fumadores, observándose que estos presentaban un riesgo mayor para cualquier ECV (RR: 1.63; IC 95%: 1.56-1.71) IAM (RR: 2.45; IC 95: 2.22-2.70), ictus (RR: 2.16; IC 95: 1.93-2.42), embolia pulmonar (RR: 1.41; IC: 1.17-1.70), entre otras⁴⁵. Otro factor de riesgo cardiovascular es el alcoholismo, Larsson y col.⁴⁶ demostraron que el consumo de alcohol se asociaba significativamente con la enfermedad arterial coronaria, la fibrilación auricular y el aneurisma de la aorta abdominal. No obstante, los mecanismos que relacionan el alcoholismo con las ECV siguen siendo controversiales y pueden variar según el tipo de bebida⁴⁷.

Abordaje preventivo de los pacientes con riesgo cardiovascular

Las herramientas actuales utilizadas para aminorar el riesgo cardiovascular se basan, esencialmente, en el manejo de los factores de riesgo y los cambios en el estilo de vida⁴⁸. No obstante, durante los últimos años, la suplementación con alimentos funcionales y el consumo de hierbas medicinales han destacado como nuevas estrategias preventivas contra las ECV. Así pues, desde que la composición de la microbiota intestinal ha demostrado tener un rol en el desarrollo de ECV, la suplementación de moduladores de la misma como los prebióticos (alimentos promotores de la actividad o desarrollo de microorganismos favorables) y probióticos (microorganismos vivos) figuran entre este grupo de herramientas cardioprotectoras⁴⁹.

Al respecto, diversos estudios han reportado que el consumo de prebióticos o probióticos puede mejorar el perfil inflamatorio y lipídico de los individuos y, por ende, disminuir su riesgo cardiovascular. Un metaanálisis de 23 ensayos clínicos aleatorizados evidenció que el uso de simbióticos (unión entre probióticos y prebióticos) disminuyó significativamente los niveles de colesterol (diferencia media ponderada [DMP]: -10.17 mg/dl), triacilglicéridos (DMP: -14.30 mg/dl) y lipoproteína de baja densidad (LDL) (DMP: -8.32 mg/dl), mientras que hubo un aumento significativo de lipoproteínas de alta densidad (DMP: + 1.3 mg/dl)⁵⁰; resultados

que revelan como el uso de este tipo de suplementos puede combatir factores de riesgo cardiovascular como las dislipidemias. Otro metaanálisis de 13 ensayos clínicos aleatorizados mostró que el uso de probióticos redujo significativamente las concentraciones de colesterol plasmático (DMP: - 0.37) y de triacilglicéridos (DME: -0.27) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁵¹.

Cabe mencionar que el rol central de la modulación de la microbiota intestinal en la prevención de las ECV se debe a que, en el caso de los pacientes con una dieta hipercalórica o con trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes mellitus, los probióticos y prebióticos disminuyen la alta carga de microorganismos que promueven la producción y liberación de sustancias proinflamatorias como los lipopolisacáridos (LPS) y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ambas moléculas asociadas al desarrollo de aterosclerosis y otras ECV^{44,45}.

En esta misma línea, McFarlin y col.⁵⁴, al utilizar probióticos a base de bacterias grampositivas formadoras de esporas (*Bacillus indicus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis* y *Bacillus clausii*), demostraron que, posterior a 30 días de consumo, hubo una reducción significativa de los niveles de endotoxinas como el LPS (-42%), de triacilglicéridos (-24%) y de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL-1 β , IL-6 e IL-8; todas moléculas relacionadas con ECV graves. Del mismo modo, se ha evidenciado como el uso de estos suplementos funcionales pueden disminuir las concentraciones de marcadores inflamatorios asociados a ECV como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la leptina y el TNF-alfa⁴⁷⁻⁵⁰, así como mejorar la resistencia a la leptina y aumentar los niveles de adiponectina, una adipocina con propiedades cardioprotectoras^{51,52}.

Por otra parte, el uso de nutraceuticos y hierbas medicinales también ha demostrado tener un rol cardioprotector. Se ha descrito que hierbas tales como *Curcuma longa*, *Cinnamomum verum*, *Salvia Miltiorrhiza*, *Panax ginseng*, *Allium sativum*, *Ecklonia cava*, entre otras, pueden aminorar la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, y los procesos proinflamatorios en las paredes vasculares, modular la actividad del sistema inmunitario y del tono de los vasos sanguíneos, y mejorar el perfil lipídico de los individuos. Los efectos antes mencionados forman parte clave de los procesos fisiopatológicos de ECV como la aterosclerosis y la HTA, dos de las entidades clínicas más prevalentes de este grupo de patologías^{53,54}.

En este orden de ideas, Payab y col.⁶³ llevaron a cabo un metaanálisis de 279 ensayos clínicos que evaluaron el uso de hierbas tales como *Nigella Sativa*, *Irvingia gabonensis*, *Phaseolus vulgaris*, *Camellia sinensis*, espinaca, entre otras, en el estado de salud de individuos con distintos factores de riesgo cardiovascular; evidenciándose que la *Camellia sinensis* disminuyó significativamente los niveles de colesterol total, mientras que 1000 mg/día de *N. Sativa* y *P. vulgaris* disminuyeron únicamente los niveles de triacilglicéridos. Por extensión, estas hierbas medicinales con potencial terapéutico para las dislipidemias poseen un efecto beneficioso y

preventivo contra las ECV. Por otro lado, se ha evidenciado que 250 mg diarios de curcumina durante 6 meses pueden mejorar la velocidad de la onda del pulso (indicador de procesos ateromatosos), así como disminuir los índices de TAG, leptina, ácido úrico, adiposidad visceral e insulinoresistencia, siendo estos últimos factores de riesgo para el desarrollo de ECV⁶⁴. Cabe resaltar que resultados similares han sido observados en diversos estudios que incluyen mayor variedad de hierbas medicinales⁵⁷⁻⁵⁹.

Aunque las nuevas herramientas preventivas mencionadas anteriormente exhiban resultados prometedores, la mejor manera de obtener una mejor salud cardiometabólica que disminuya el riesgo de desarrollar ECV es mantener un estilo de vida saludable^{60,61}. La Sociedad Americana de Cardiología recomienda que los adultos consuman una dieta balanceada rica en verduras, frutas, frutos secos, pescado y fibra, y una disminución en la ingesta de carnes rojas y procesadas, carbohidratos procesados y grasas trans. En el caso de pacientes con exceso de peso, es necesaria una dieta de restricción calórica que permita generar un déficit energético negativo. Además, los adultos deben de realizar 150 minutos de AF moderada o 75 minutos de AF vigorosa por semana. El abordaje farmacológico preventivo solo debe realizarse en aquellas personas con dislipidemias acentuadas (estatinas) y debe evitarse el uso discriminado de aspirina como método preventivo. Es pertinente aminorar el consumo de tabaco, así como cumplir el tratamiento de enfermedades que se comportan como factores de riesgo de eventos cardiovasculares como la HTA y la diabetes mellitus⁴⁸.

CONCLUSION

Las ECV comprenden a un conjunto de entidades clínicas con una alta carga de morbilidad a nivel mundial. Al pasar del tiempo, se han descrito diversos factores que permiten calcular el riesgo cardiovascular de una persona, es decir, la probabilidad de desarrollar un evento o patología cardiovascular. Entre estos destacan factores modificables como el hábito tabáquico y alcohólico, la obesidad, los hábitos nutricionales y el sedentarismo, así como factores no modificables como la edad y la predisposición genética. En vista de esta problemática, la comunidad científica ha desarrollado nuevas herramientas terapéuticas para aminorar el riesgo cardiovascular de la población general, siendo los probióticos, prebióticos y las hierbas medicinales estrategias prometedoras en este campo, pues han demostrado que pueden mejorar el perfil metabólico, inflamatorio y lipídico de los pacientes con factores de riesgo para ECV. No obstante, es necesario que estas conductas preventivas sean acompañadas por un estilo de vida saludable y un correcto control de las comorbilidades cardio-metabólicas de los pacientes, con el fin de obtener mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Ortiz Benavides R, Ortiz Benavides A, Villalobos M, Rojas J, Torres Valdez M, Singuencia Cruz W, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Síndr Cardiometabólico*. 2014;4(1):10-21.
2. Garcés Ortega JP, Bermúdez V, Ortiz R, Velecela Abambari JV, Yunga Brito MB, Ludizaca González DP, et al. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en la población adulta de Cumbe, Ecuador. *Latinoam Hipertens*. 2017;12(4):135-40.
3. Espinoza Diaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Síndr Cardiometabólico*. 2019;9(1):1-5.
4. Contreras F, Rivera M, Vásquez F. J, Yáñez B. CJ, De la Parte MA, Velasco M. Diabetes e Hipertensión Aspectos Clínicos y Terapéuticos. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(1):11-6.
5. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Int*. 2012;4(1):12-7.
6. Ortiz R, Romero Toro EG, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Variación en la prevalencia de hipertensión arterial al emplear los criterios AHA-2017 en adultos de 2 poblaciones rurales de Ecuador. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2018;37(3):289-92.
7. Sigüencia W, Ortiz R, Torres M, Bermúdez V, Cárdenas Calle JP, Figueroa Novillo CR, et al. La actividad física baja se relaciona con hipertensión arterial y obesidad. Un reporte de la población rural de Cumbe, Ecuador. *Síndr Cardiometabólico*. 2017;7(1):67-76.
8. Urina-Triana M, Urina-Jassir D, Urina-Jassir M, Urina-Triana M. Consideraciones especiales de la hipertensión arterial sistémica en afrodescendientes de América latina. *Latinoam Hipertens*. 2017;12(5):151-60.
9. Walden R, Tomlinson B. Cardiovascular Disease. En: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editores. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* [Internet]. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92767/>
10. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23 de febrero de 2021;143(8):e254-743.
11. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
12. Centers for Disease Control and Prevention. Health and Economic Costs of Chronic Diseases | CDC [Internet]. Health and Economic Costs of Chronic Diseases. 2022 [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/costs/index.htm>
13. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 25 de mayo de 2021;143(21):e984-1010.
14. Durante A, Bronzato S. The Increased Cardiovascular Risk in Patients Affected by Autoimmune Diseases: Review of the Various

- Manifestations. *J Clin Med Res.* junio de 2015;7(6):379-84.
15. Firoz CK, Jabir NR, Khan MS, Mahmoud M, Shakil S, Damanhour GA, et al. An overview on the correlation of neurological disorders with cardiovascular disease. *Saudi J Biol Sci.* enero de 2015;22(1):19-23.
 16. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 10 de octubre de 2015;6(13):1246-58.
 17. Payne RA. Cardiovascular risk: Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol.* septiembre de 2012;74(3):396-410.
 18. 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. *The Lancet.* marzo de 2020;395(10226):795-808.
 19. Reamy BV, Williams PM, Kuckel DP. Prevention of Cardiovascular Disease. *Prim Care Clin Off Pract.* marzo de 2018;45(1):25-44.
 20. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 17 de diciembre de 2019;25(38):4063-84.
 21. Abbate R, Sticchi E, Fatini C. Genetics of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(1):63-6.
 22. Nunes RAB, Lima LB, Tanaka NI, da Costa Pereira A, Krieger JE, Mansur AJ. Genetic associations of bradykinin type 2 receptor, alpha-adrenoceptors and endothelial nitric oxide synthase with blood pressure and left ventricular mass in outpatients without overt heart disease. *IJC Heart Vasc.* diciembre de 2018;21:45-9.
 23. Erdmann J, Linsel-Nitschke P, Schunkert H. Genetic Causes of Myocardial Infarction. *Dtsch Arztebl Int.* 8 de octubre de 2010;107(40):694-9.
 24. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ.* 23 de marzo de 2021;n461.
 25. Li J, Siegrist J. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 26 de enero de 2012;9(2):391-407.
 26. Kubota Y, Evenson KR, Maclellan RF, Roetker NS, Joshi CE, Folsom AR. Physical Activity and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* agosto de 2017;49(8):1599-605.
 27. Amadi H, Johansen NB, Bjerregaard AL, Brage S, Færch K, Lauritzen T, et al. The role of physical activity in the development of first cardiovascular disease event: a tree-structured survival analysis of the Danish ADDITION-PRO cohort. *Cardiovasc Diabetol.* diciembre de 2018;17(1):126.
 28. Rodríguez-Monforte M, Flores-Mateo G, Sánchez E. Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr.* 14 de noviembre de 2015;114(9):1341-59.
 29. Singh S, Shankar R, Singh GP. Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. *Int J Hypertens.* 2017;2017:1-10.
 30. Stenehjem JS, Hjerkind KV, Nilsen TIL. Adiposity, physical activity, and risk of hypertension: prospective data from the population-based HUNT Study, Norway. *J Hum Hypertens.* abril de 2018;32(4):278-86.
 31. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *Arch Intern Med.* 9 de septiembre de 2002;162(16):1867.
 32. Das SR, Alexander KP, Chen AY, Powell-Wiley TM, Diercks DB, Peterson ED, et al. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* diciembre de 2011;58(25):2642-50.
 33. Lee SY, Chang HJ, Sung J, Kim KJ, Shin S, Cho IJ, et al. The impact of obesity on subclinical coronary atherosclerosis according to the risk of cardiovascular disease: Obesity and Coronary Atherosclerosis. *Obesity.* julio de 2014;22(7):1762-8.
 34. Akil L, Ahmad HA. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado. *J Health Care Poor Underserved.* 2011;22(4 Suppl):61-72.
 35. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 8 de noviembre de 2019;11(11):2704.
 36. Achari A, Jain S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 21 de junio de 2017;18(6):1321.
 37. Singh S, Lohakare AC. Association of Leptin and Carotid Intima-Media Thickness in Overweight and Obese Individuals: A Cross-sectional Study. *J Assoc Physicians India.* agosto de 2020;68(8):19-23.
 38. Ekmen N, Helvacı A, Gunaldi M, Sasani H, Yildirmak ST. Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* marzo de 2016;68(2):132-7.
 39. Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 17 de enero de 2022].* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557534/>
 40. Kozakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A, Frystyk J, Morizzo C, Palombo C, et al. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* julio de 2008;93(7):2811-8.
 41. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghoobi-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis.* diciembre de 2020;19(1):42.
 42. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* abril de 1979;2(2):131-41.
 43. Rojas J, Bermúdez V, Añez R, et al. Epidemiological behavior of the metabolic syndrome in Maracaibo – Venezuela. 2013;3(2):31-42.
 44. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Arslanbaeva L, Vergeade A, Rahman SMJ, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 de marzo de 2019;316(3):H639-46.
 45. Banks E, Joshi G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med.* diciembre de 2019;17(1):128.
 46. Larsson SC, Burgess S, Mason AM, Michaélsson K. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Circ Genomic Precis Med.* junio de 2020;13(3):e002814.

47. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res Curr Rev.* 2017;38(2):219-41.
48. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 10 de septiembre de 2019;140(11):e596-646.
49. Bermúdez V, Durán P, Rojas E, Díaz MP, Rivas J, Nava M, et al. The Sick Adipose Tissue: New Insights Into Defective Signaling and Crosstalk With the Myocardium. *Front Endocrinol.* 15 de septiembre de 2021;12:735070.
50. Hadi A, Ghaedi E, Khalesi S, Pourmasoumi M, Arab A. Effects of synbiotic consumption on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr.* octubre de 2020;59(7):2857-74.
51. Wang C, Zhang C, Li S, Yu L, Tian F, Zhao J, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods.* 26 de octubre de 2020;9(11):1540.
52. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 26 de abril de 2020;12(4):110-22.
53. González-Sarriás A, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Cortés-Martín A, Selma MV, Espín JC. The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *Mol Nutr Food Res.* junio de 2018;62(11):e1800160.
54. McFarlin BK, Henning AL, Bowman EM, Gary MA, Carbajal KM. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):117.
55. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* marzo de 2021;60(2):655-63.
56. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Akbari M, Akbari H, Vakili S, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* junio de 2019;852:254-64.
57. Behrouz V, Jazayeri S, Aryaeian N, Zahedi MJ, Hosseini F. Effects of Probiotic and Prebiotic Supplementation on Leptin, Adiponectin, and Glycemic Parameters in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Middle East J Dig Dis.* julio de 2017;9(3):150-7.
58. Al-muzafar HM, Amin KA. Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers. *BMC Complement Altern Med.* 13 de enero de 2017;17:43.
59. Bagarolli RA, Tobar N, Oliveira AG, Araújo TG, Carvalho BM, Rocha GZ, et al. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice. *J Nutr Biochem.* diciembre de 2017;50:16-25.
60. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, Wani K, Amer OE, Hussain DS, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* agosto de 2019;38(4):1561-9.
61. Chávez-Castillo M, Ortega Á, Duran P, Pirela D, Marquina M, Cano C, et al. Phytotherapy for Cardiovascular Disease: A Bench-to-Bedside Approach. *Curr Pharm Des.* 16 de octubre de 2020;26(35):4410-29.
62. Gao X, Xue Z, Ma Q, Guo Q, Xing L, Santhanam RK, et al. Antioxidant and antihypertensive effects of garlic protein and its hydrolysates and the related mechanism. *J Food Biochem.* febrero de 2020;44(2):jfbc.13126.
63. Payab M, Hasani-Ranjbar S, Shahbal N, Qorbani M, Aletaha A, Haghi-Aminjan H, et al. Effect of the herbal medicines in obesity and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res PTR.* marzo de 2020;34(3):526-45.
64. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem.* febrero de 2014;25(2):144-50.
65. Choi MS, Ryu R, Seo YR, Jeong TS, Shin DH, Park YB, et al. The beneficial effect of soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) leaf extracts in adults with prediabetes: a randomized placebo controlled trial. *Food Funct.* 25 de julio de 2014;5(7):1621-30.
66. Kim SY, Seo SK, Choi YM, Jeon YE, Lim KJ, Cho S, et al. Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind randomized controlled trial. *Menopause N Y N.* abril de 2012;19(4):461-6.
67. Xiong XJ, Wang PQ, Li SJ, Li XK, Zhang YQ, Wang J. Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 15 de marzo de 2015;22(3):352-61.
68. Araujo HN, Victório JA, Valgas da Silva CP, Sponton ACS, Vettorazzi JF, de Moraes C, et al. Anti-contractile effects of perivascular adipose tissue in thoracic aorta from rats fed a high-fat diet: role of aerobic exercise training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* marzo de 2018;45(3):293-302.
69. Khoo J, Dhamodaran S, Chen DD, Yap SY, Chen RYT, Tian RHH. Exercise-Induced Weight Loss is More Effective than Dieting for Improving Adipokine Profile, Insulin Resistance, and Inflammation in Obese Men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* diciembre de 2015;25(6):566-75.