

## Artículo original

## Acilcarnitinas en plasma y riesgo de insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular: el estudio Prevención con dieta mediterránea



Miguel Ruiz-Canela<sup>a,b,c,\*</sup>, Marta Guasch-Ferré<sup>d,e</sup>, Cristina Razquin<sup>a,b,c</sup>, Estefanía Toledo<sup>a,b,c</sup>, Pablo Hernández-Alonso<sup>c,f,g</sup>, Clary B. Clish<sup>h</sup>, Jun Li<sup>d</sup>, Clemens Wittenbecher<sup>d,i,j</sup>, Courtney Dennis<sup>h</sup>, Ángel Alonso-Gómez<sup>c,k</sup>, Enrique Almanza-Aguilera<sup>l,m,n</sup>, Liming Liang<sup>o,p</sup>, Dolores Corella<sup>c,q</sup>, Enrique Gómez-Gracia<sup>c,r</sup>, Ramón Estruch<sup>c,s</sup>, Miguel Fiol<sup>c,t</sup>, José Lapetra<sup>c,u</sup>, Lluís Serra-Majem<sup>c,v</sup>, Emilio Ros<sup>c,w</sup>, Fernando Arós<sup>c,k</sup>, Jordi Salas-Salvadó<sup>c,f,g</sup>, Frank B. Hu<sup>d,e</sup> y Miguel Ángel Martínez-González<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA), Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>d</sup> Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, Estados Unidos

<sup>e</sup> Channing Division for Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, MA, Estados Unidos

<sup>f</sup> Unitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>g</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere i Virgili, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>h</sup> Broad 13Broad Institute and MIT, Harvard University, Cambridge, MA, Estados Unidos

<sup>i</sup> Department of Molecular Epidemiology, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Nuthetal, Alemania

<sup>j</sup> German Center for Diabetes Research (DZD), Neuherberg, Alemania

<sup>k</sup> Instituto Sanitario de Investigación de Bioaraba, Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, Hospital Universitario de Araba; Universidad del País Vasco UPV/EHU; Vitoria-Gasteiz, España

<sup>l</sup> Unidad de Riesgo Cardiovascular y Nutrición, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

<sup>m</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>n</sup> Instituto de Nutrición y Seguridad Alimentaria (INSA-UB), Universidad de Barcelona, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona, España

<sup>o</sup> Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, Estados Unidos

<sup>p</sup> Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, Estados Unidos

<sup>q</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>r</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>s</sup> Departamento de Medicina Interna, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>t</sup> Plataforma de Ensayos Clínicos, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

<sup>u</sup> Departamento de Medicina de familia, Unidad de Investigación, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, España

<sup>v</sup> Grupo de Investigación de Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica y Ciencias de la Salud (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>w</sup> Unidad Clínica de Lípidos, Departamento de Nutrición y Endocrinología, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agust Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 1 de junio de 2021

Aceptado el 7 de octubre de 2021

On-line el 25 de enero de 2022

## Palabras clave:

Acilcarnitinas  
Insuficiencia cardiaca  
Fibrilación auricular  
Dieta

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La desregulación del metabolismo de los ácidos grasos en la mitocondria es un mecanismo involucrado en el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) y fibrilación auricular (FA). Se evaluó la asociación entre la concentración plasmática de acilcarnitinas y la incidencia de IC o FA y si la dieta mediterránea (DietMed) puede atenuar la asociación entre las acilcarnitinas y el riesgo de IC o FA. **Métodos:** Dos estudios de casos y controles anidados en el ensayo Prevención con dieta mediterránea (PREDIMED). Se incluyó a participantes con elevado riesgo cardiovascular en España: 326 casos incidentes de IC y 509 de FA se emparejaron individualmente con 1 a 3 controles. Las acilcarnitinas en plasma se midieron con espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida de alta resolución. Se ajustaron modelos de regresión logística condicional para estimar las OR multivariadas y los IC95%. Se evaluaron interacciones multiplicativas y aditivas por el grupo de intervención, obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$ ) y diabetes mellitus tipo 2.

**Resultados:** Las altas concentraciones de acilcarnitinas de cadena mediana y larga se asociaron con un mayor riesgo de IC (respectivamente, OR<sub>por DE</sub> ajustada = 1,28; IC95%, 1,09-1,51, y OR<sub>por DE</sub> ajustada = 1,21; IC95%, 1,04-1,42). Se observó una asociación significativa entre las acilcarnitinas de cadena larga y el riesgo de FA: 1,20 (1,06-1,36). Se encontró una interacción aditiva entre las acilcarnitinas de cadena larga y la FA con la DietMed suplementada con aceite de oliva virgen extra (p de interacción = 0,036) y con la obesidad (p = 0,022) de forma inversa y directa respectivamente.

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.01.020>

\* Autor para correspondencia: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina-Clinica Universidad de Navarra, Irunlarrea 1, 31008 Pamplona, España.

Correo electrónico: [mcanela@unav.es](mailto:mcanela@unav.es) (M. Ruiz-Canela).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.005>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones:** En las personas con alto riesgo cardiovascular, las altas concentraciones de acilcarnitinas de cadena larga se asocian con mayor riesgo de IC y FA incidentes. Una intervención con DietMed + aceite de oliva virgen extra puede reducir el riesgo asociado con las acilcarnitinas de cadena larga.

Estudio registrado en [controlled-trials.com](https://www.controlled-trials.com) (Identificador: ISRCTN35739639).

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Plasma acylcarnitines and risk of incident heart failure and atrial fibrillation: the *Prevención con dieta mediterránea* study

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Acylcarnitines  
Heart failure  
Atrial fibrillation  
Diet

**Introduction and objectives:** Fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria is a common mechanism involved in the development of heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF). We evaluated the association between plasma acylcarnitine levels and the incidence of HF or AF, and whether the Mediterranean diet (MedDiet) may attenuate the association between acylcarnitines and HF or AF risk.

**Methods:** Two case-control studies nested within the *Prevención con dieta mediterránea* (PREDIMED) trial. High cardiovascular risk participants were recruited in Spain: 326 incident HF and 509 AF cases individually matched to 1 to 3 controls. Plasma acylcarnitines were measured with high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Conditional logistic regression models were fitted to estimate multivariable OR and 95%CI. Additive and multiplicative interactions were assessed by intervention group, obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), and type 2 diabetes.

**Results:** Elevated levels of medium- and long-chain acylcarnitines were associated with increased HF risk (adjusted OR<sub>per DE</sub>, 1.28; 95%CI, 1.09-1.51 and adjusted OR<sub>per DE</sub>, 1.21; 95%CI, 1.04-1.42, respectively). A significant association was observed for AF risk with long-chain acylcarnitines: 1.20 (1.06-1.36). Additive interaction of the association between long-chain acylcarnitines and AF by the MedDiet supplemented with extra virgin olive oil (*P* for additive interaction = .036) and by obesity (*P* = .022) was observed in an inverse and direct manner, respectively.

**Conclusions:** Among individuals at high cardiovascular risk, elevated long-chain acylcarnitines were associated with a higher risk of incident HF and AF. An intervention with MedDiet + extra-virgin olive oil may reduce AF risk associated with long-chain acylcarnitines.

This trial was registered at [controlled-trials.com](https://www.controlled-trials.com) (Identifier: ISRCTN35739639).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

CV: cardiovascular  
DietMed: dieta mediterránea  
DM2: diabetes mellitus tipo 2  
FA: fibrilación auricular  
IC: insuficiencia cardíaca

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) y la fibrilación auricular (FA) son enfermedades cardiovasculares (CV) emergentes que contribuyen a la carga creciente de las enfermedades crónicas y el gasto en salud pública<sup>1</sup>. Tanto la IC como la FA se deben a la exposición acumulada a factores de riesgo CV compartidos que favorecen vías biológicas comunes y simultáneas tales como la liberación de mediadores de la inflamación que intervienen en la remodelación electrofisiológica estructural y cardíaca<sup>2</sup>.

Al estudiar la IC y la FA al mismo tiempo, se puede comprender mejor los mecanismos que causan dichas enfermedades, así como las diferencias fisiopatológicas clave que existen entre ellas<sup>3</sup>. Se ha propuesto la desregulación metabólica de los ácidos grasos en la mitocondria como mecanismo habitual involucrado en la aparición de la IC y la FA. Además, la acumulación de acilcarnitinas de cadena larga (ACCL) en el plasma y los tejidos desempeña un papel activo en la inflamación y la resistencia a la insulina<sup>4</sup>.

En el estudio *Prevención con dieta mediterránea* (PREDIMED), la intervención de la dieta mediterránea (DietMed) atenuó la asociación entre la alta concentración de acilcarnitinas (AC) y el

riesgo de sufrir eventos CV mayores (es decir, infarto de miocardio, ictus o muerte CV) frente al grupo de control<sup>5</sup>. No obstante, en el momento actual no hay pruebas similares con respecto a la FA y la IC. Se diseñaron 2 estudios de casos y controles insertados en el ensayo PREDIMED para evaluar la relación entre las AC y la incidencia de IC o FA, y si la DietMed puede atenuar los efectos perjudiciales relacionados con la mayor concentración inicial de AC. Como objetivo secundario, puesto que ambas enfermedades CV comparten factores de riesgo habituales<sup>6</sup>, se evaluó la relación entre las AC y un resultado compuesto que incluía a participantes con IC o con FA.

### MÉTODOS

#### Población y diseño

Se diseñaron 2 estudios de casos y controles anidados en el ensayo PREDIMED<sup>7</sup>. Se seleccionaron los 326 casos nuevos de IC y los 509 casos nuevos de FA tras excluir los casos ya diagnosticados y los casos nuevos sin muestras disponibles. Como método de selección de los controles, se utilizó el muestreo por densidad de incidencia con sustitución<sup>8</sup>. Así, se seleccionó a los controles aleatoriamente a partir de todos los participantes con riesgo en el momento en que aparecieron los casos nuevos, y los controles seleccionados podían volver a seleccionarse como un control de otro caso, y posteriormente podían convertirse en un caso. Según los resultados de un estudio de simulación, el muestreo por densidad de incidencia con sustitución es el método más eficiente y menos sesgado para realizar el muestreo en los estudios de casos y controles anidados<sup>9</sup>. Los controles se emparejaron por centro de

reclutamiento, año de nacimiento ( $\pm 5$  años) y sexo. Se seleccionaron de 1 a 3 controles emparejados por caso. En la [figura 1 del material adicional](#) se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de participantes.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigaciones de todos los sitios donde se llevó a cabo el estudio, y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

## Resultados

La IC y la FA se definieron *a priori* como variables de resultado secundarias en el protocolo del ensayo PREDIMED. En este análisis, se incluyeron todos los casos nuevos de IC y FA diagnosticados entre 2003 y diciembre de 2017. En un centro se suspendió el seguimiento en diciembre de 2014 y a todos los participantes de aquel centro se les aplicó censura estadística en aquella fecha para seleccionarlos como controles.

La información sobre estos resultados se obtuvo del contacto continuo entre los participantes y los médicos de atención primaria, las visitas de seguimiento anuales, la revisión anual de las historias clínicas según se necesitara y la consulta anual del Índice Nacional de Defunciones. Esta información la obtuvieron médicos que desconocían cuáles eran los grupos de intervención y las mediciones metabólicas. Si se hallaba un diagnóstico clínico de IC o FA, se obtenía toda la documentación pertinente, incluidos los registros clínicos del alta hospitalaria, los centros ambulatorios y los registros de los médicos de familia. Las historias clínicas se enviaban anonimizadas al Comité de valoración de eventos clínicos. Dos cardiólogos evaluaban por separado esta documentación, y si no estaban de acuerdo en la clasificación del episodio, intervenía un tercer cardiólogo (el jefe del comité). En algunos casos, se requería más información para completar la adjudicación. El Comité de valoración de eventos adjudicó los episodios según los criterios preespecificados en el «Manual de operaciones» («Métodos complementarios» del [material adicional](#)).

## Obtención de la muestra y análisis metabólico

Durante la visita basal, es decir, varios años antes de la aparición de la IC o la FA, los participantes proporcionaron una muestra de sangre tras al menos 8 h de ayuno. Todas las muestras se procesaron en cada uno de los centros de preselección antes de que pasaran 2 h de su obtención y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Las muestras se enviaron y analizaron en la misma serie analítica conservando el emparejamiento de casos y controles y siguiendo un orden aleatorio para reducir el sesgo y la variabilidad entre análisis. En el [material adicional](#) se explica el análisis metabólico. La información sobre la relación entre la masa y la carga y el tiempo de retención se muestra en la [tabla 1 del material adicional](#).

## Covariables

Se utilizaron cuestionarios al inicio del ensayo para obtener variables sociodemográficas sobre el estilo de vida, los antecedentes familiares, el predominio de enfermedades y el consumo de medicamentos. Se determinó la actividad física en el tiempo libre con la versión validada en español del cuestionario Minnesota de actividad física en el tiempo libre<sup>10</sup>. El nuevo diagnóstico de enfermedad coronaria (cualquier diagnóstico de angina de pecho o infarto de miocardio o intervención de revascularización coronaria) y de ictus (cualquier diagnóstico de ictus isquémico o hemorrágico o accidente isquémico transitorio) se obtuvo sin conocer la información metabólica, según los criterios diagnósticos aplicados por el Comité clínico de criterios de valoración.

## Análisis estadístico

Los valores individuales de los metabolitos se normalizaron y escalaron a múltiples de 1 desviación estándar (DE) con la transformación normal inversa basada en rangos. Se utilizó la media  $\pm$  DE para describir los rasgos cuantitativos y el número absoluto y el porcentaje para describir las variables categóricas.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para la carnitina libre, las AC y los aminoácidos de cadena ramificada. También se organizaron modelos de regresión lineal con los valores de las AC como variables dependientes y los factores de riesgo CV como variables independientes y ajustadas a la edad y el sexo.

Se aplicaron modelos de regresión logística multivariable y condicional para tener en cuenta el emparejamiento entre los casos y los controles. Se calcularon las *odds ratio* (OR) emparejadas y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la IC o la FA al comparar los cuartiles superiores de las AC con el cuartil inferior, y para cada DE de las AC utilizándolas como variables continuas. Se calcularon los valores límite para cada cuartil según la distribución de las AC en los controles (es decir, los participantes sin IC o FA). Se ajustó el modelo multivariable al grupo de intervención (DietMed + aceite de oliva virgen extra [AOVE], DietMed + frutos secos o control), tabaquismo (nunca/actual/previo), índice de masa corporal (IMC), actividad física en el tiempo libre (equivalentes metabólicos [EM]/min/día), enfermedades crónicas predominantes (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 [DM2] y dislipemia) y consumo de medicamentos como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos, otros tratamientos con antihipertensores, las estatinas y otras sustancias hipolipemiantes, insulina, sustancias hipoglucémicas orales y antiagregantes plaquetarios. Como análisis complementario, también se ajustaron por la enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio, revascularización coronaria) y el ictus de nuevo diagnóstico (isquémico o hemorrágico, incluidos los accidentes isquémicos transitorios) diagnosticados durante el seguimiento pero antes del diagnóstico de IC o FA. El ajuste por múltiples comparaciones se basó en el procedimiento de tasa de falsos descubrimientos propuesto por Simes<sup>11</sup>. En «Métodos complementarios» del [material adicional](#) se describen los análisis estadísticos.

Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 15.1 de Stata/SE (Stata Corp).

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 2 estudios de casos y controles anidados en el ensayo PREDIMED. Los casos de IC de nuevo diagnóstico fueron 326 y los nuevos casos de FA, 509. En total, hubo 727 casos porque 108 participantes sufrieron tanto IC como FA durante el seguimiento ([figura 1 del material adicional](#)). En la [tabla 1](#) se muestran las características de los participantes de ambos estudios de casos y controles anidados en el ensayo PREDIMED.

Se observó una gran correlación entre las AC de cadenas corta, mediana y larga ([figura 2 del material adicional](#)). En la [tabla 2 del material adicional](#), se muestran los coeficientes beta de los valores de las AC según los diversos factores de riesgo CV. La glucosa se asoció con las AC de cadena corta y los triglicéridos, con las AC de cadena mediana.

## Acilcarnitinas y riesgo de insuficiencia cardíaca

En el modelo multivariable, la C14, la C16, la C18 y la C18:2 se asociaron con un mayor riesgo de IC tras la corrección para comparaciones múltiples ([figura 1A, tabla 3 del material adicional](#)). Los resultados significativos siguieron siendo los mismos para la

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes de los grupos de casos de IC y FA y de control

	Serie de casos y controles para IC		Serie de casos y controles para FA	
	Controles <sup>a</sup>	Casos con IC	Controles <sup>a</sup>	Casos con FA
Pacientes, n	426	326	617	509
Edad (años)	70,4 ± 5,9	70,3 ± 5,8	68,5 ± 6,1	68,3 ± 6,1
Mujeres, %	54,2	58,3	49,3	49,7
Grupo de intervención, %				
DietMed + AOVE	37,6	30,1	36,5	31,4
DietMed + frutos secos	26,5	32,5	28,5	31,4
Control	35,9	36,4	35,0	37,1
Tabaquismo, %				
Nunca	61,3	59,8	58,0	58,7
Previo	27,5	25,8	28,7	726,9
Actual	11,2	14,4	13,3	14,4
Actividad física (MET/min/día)	217 ± 220	216 ± 204	229 ± 220	228 ± 216
Estudios, %				
Elementales o inferiores	81,7	85,0	78,8	76,0
Secundaria o superior	18,3	15,0	20,2	24,0
Ingesta calórica total (kcal/día)	2.279 ± 637	2.217 ± 632	2.342 ± 603	2.285 ± 600
Adherencia a la DietMed <sup>b</sup>	8,6 ± 2,0	8,5 ± 2,0	8,8 ± 1,9	8,7 ± 2,0
Consumo de alcohol (g/día)	8,4 ± 13	8,1 ± 15	9,9 ± 15	8,9 ± 13
Perímetro abdominal (cm)				
Mujeres	98,1 ± 10,2	101,89 ± 10.	98,0 ± 10,3	100,7 ± 10,2
Varones	101,2 ± 8,8	106,4 ± 9,4	102,9 ± 8,9	106,0 ± 8,8
Perímetro abdominal > 88 cm (mujeres) o > 102 cm (varones), %	64,1	80,7	68,6	76,8
Índice de masa corporal	29,4 ± 3,6	31,1 ± 3,8	29,8 ± 3,8	30,7 ± 3,8
Antecedentes familiares de EC prematura, %	19,3	19,3	20,1	19,1
Hipertensión, %	82,2	87,4	82,8	88,4
Dislipemia, %	69,0	64,1	68,4	52,2
Diabetes mellitus tipo 2, %	52,1	59,5	49,9	47,9
FA, %	0	4,3	-	-
IC, %	-	-	0,2	0,4

AOVE: aceite de oliva virgen extra; EC: enfermedad coronaria; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; MET: equivalentes metabólicos.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> Incluye a los pacientes con IC o FA seleccionados como controles.

<sup>b</sup> Intervalo de 0 a 14 puntos.

C16, la C18 y la C18:2 al ajustar también por los aminoácidos de cadena ramificada (figura 3 del material adicional).

Durante el seguimiento, 50 pacientes con IC sufrieron enfermedad coronaria o cerebrovascular antes del diagnóstico de IC y otros 54 controles también sufrieron por lo menos 1 de estos eventos CV mayores. No se observaron cambios en la asociación entre cada una de las AC y la IC al ajustar por una enfermedad coronaria incidente previa o enfermedad cerebrovascular (no se muestran datos).

La puntuación total con todas las AC se relacionó con un mayor riesgo de IC (tabla 4 del material adicional). Se observó mayor riesgo con los valores de las AC de cadena mediana y larga en la comparación entre los cuartiles extremos (figura 2A). Los valores de las AC de cadena mediana y larga se asociaron de manera significativa con la IC como variables continuas (figura 2A y tabla 4 del material adicional). No se observaron diferencias significativas en las pruebas de interacción al analizar la modificación del posible efecto por sexo o grupo de edad ( $\leq 70$  frente a  $> 70$  años) en la asociación entre los valores de las AC y el riesgo de IC (tabla 5 del material adicional).

### Acilcarnitinas y riesgo de fibrilación auricular

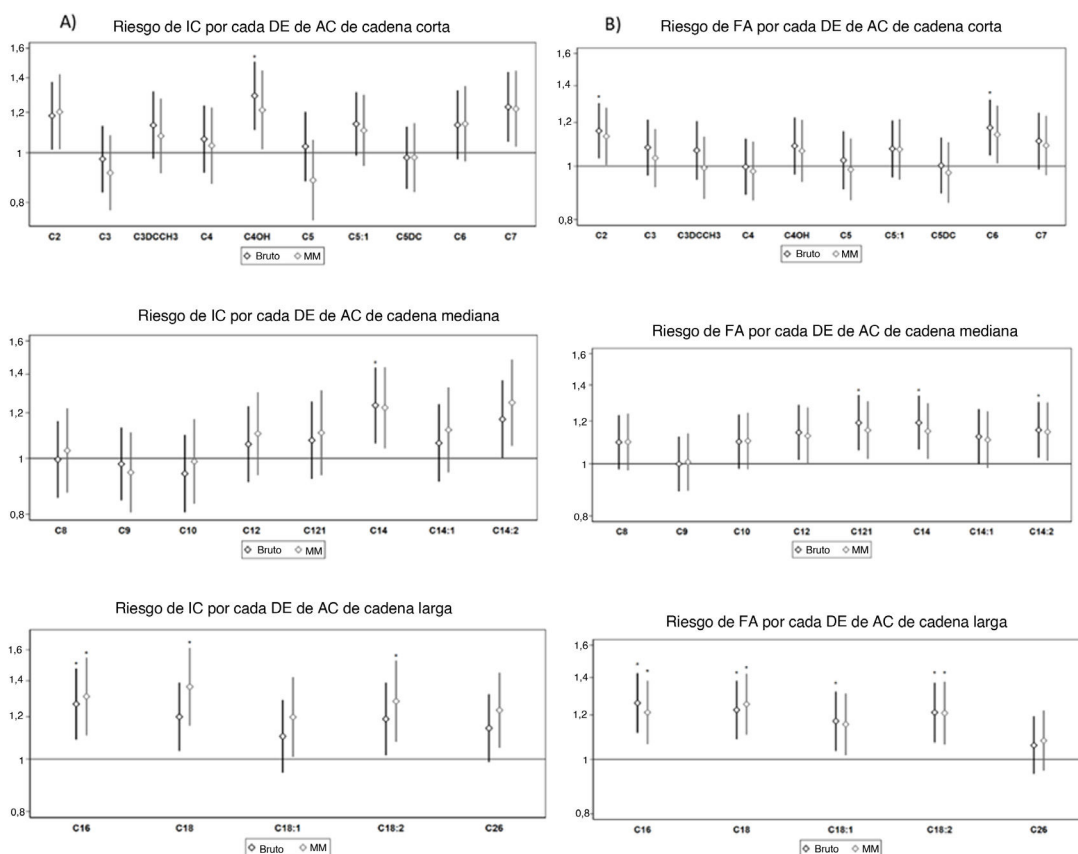
Con respecto al riesgo de FA, las AC C16, C18 y C18:2 se asociaron con mayor riesgo de FA tras la corrección por múltiples

comparaciones (figura 1B, tabla 6 del material adicional). Estas asociaciones no cambiaron tras ajustar también por los aminoácidos de cadena ramificada (figura 3 del material adicional). Un total de 62 sujetos con FA y 73 controles sufrieron enfermedad coronaria o cerebrovascular antes del diagnóstico de FA. No se observaron cambios tras ajustar también por estas enfermedades CV de nuevo diagnóstico previas (no se muestran datos).

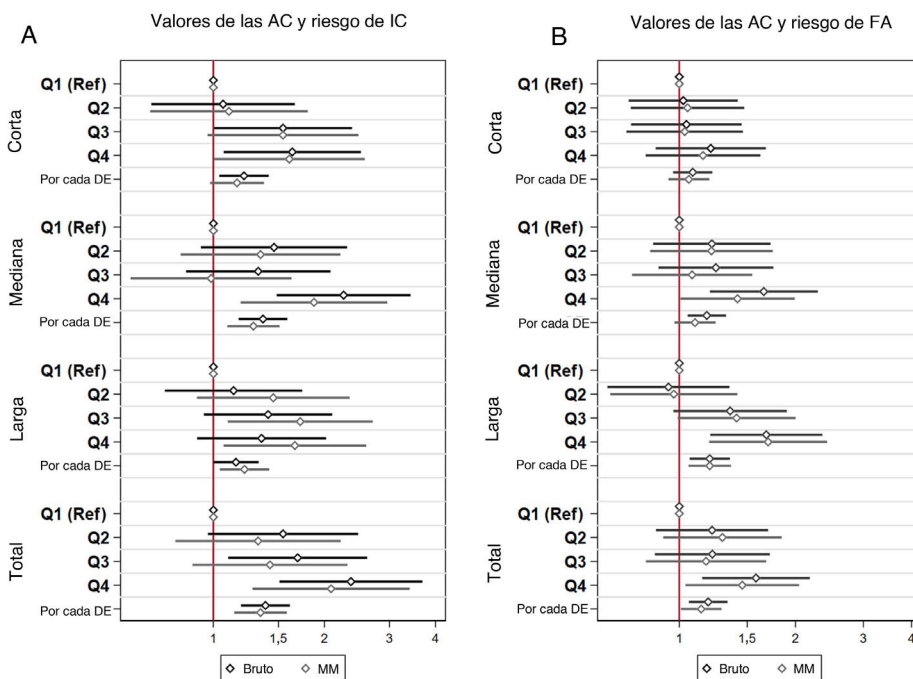
Se observó que solo las ACCL se relacionan de manera significativa con el riesgo de FA, con OR = 1,20 (IC95%, 1,06-1,36; p de tendencia = 0,005) por cada DE (tabla 4 del material adicional). No se observó ninguna modificación del efecto por sexo o grupo de edad ( $\leq 70$  frente a  $> 70$  años) (tabla 5 del material adicional).

### Acilcarnitinas y resultado compuesto de la insuficiencia cardiaca/fibrilación auricular

En el resultado compuesto de los casos de IC o FA, se observó una asociación significativa de los valores de AC de cadena mediana y ACCL (tabla 4 del material adicional). Tras un ajuste recíproco por todos los valores de AC, la IC incidente se asoció de manera significativa solo con las AC de cadena mediana y la FA incidente, solo con las ACCL (figura 4 del material adicional).



**Figura 1.** Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) entre la concentración basal de AC y la incidencia de IC o FA en estudios de casos y controles anidados (emparejados por sexo, edad y centro de preselección). AC: acilcarnitina; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; MM: modelo multivariable ajustado por grupo de intervención, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física en el tiempo libre, enfermedades crónicas predominantes y consumo de medicamentos.



**Figura 2.** Relación entre las puntuaciones basales combinadas (suma ponderada de los valores normalizados de cada metabolito, con el método de validación cruzada dejando uno fuera para evitar el sobreajuste) de las acilcarnitinas en plasma y la incidencia de IC o FA en los estudios de casos y controles (casos y controles emparejados por sexo, edad y centro de preselección) anidados en el ensayo PREDIMED. AC: acilcarnitina; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; MM: modelo multivariable ajustado por grupo de intervención, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física en el tiempo libre, enfermedades crónicas predominantes y consumo de medicamentos.

**Tabla 2**

Odds ratio e intervalos de confianza del 95% de los modelos polinomiales de regresión logística en los que se observa la asociación entre los valores plasmáticos basales de acilcarnitinas y un resultado compuesto

	OR (IC95%) multivariable <sup>a</sup> ajustada	
	por cada incremento de 1 DE <sup>b</sup>	p
<i>Sin IC ni FA (n = 726)</i>		
AC de cadena corta	1,00 (ref.)	-
AC de cadena mediana	1,00 (ref.)	-
AC de cadena larga	1,00 (ref.)	-
AC totales	1,00 (ref.)	-
<i>Solo IC (n = 218)</i>		
AC de cadena corta	1,23 (1,02-1,48)	0,035
AC de cadena mediana	1,27 (1,08-1,49)	0,004
AC de cadena larga	1,22 (1,09-1,38)	0,001
AC totales	1,38 (1,14-1,66)	0,001
<i>Solo FA (n = 401)</i>		
AC de cadena corta	1,08 (0,97-1,19)	0,158
AC de cadena mediana	1,07 (0,97-1,18)	0,154
AC de cadena larga	1,25 (1,09-1,43)	0,001
AC totales	1,17 (1,05-1,30)	0,004
<i>IC y FA (n = 108)</i>		
AC de cadena corta	0,99 (0,81-1,21)	0,909
AC de cadena mediana	1,40 (1,09-1,78)	0,007
AC de cadena larga	1,29 (0,98-1,69)	0,072
AC totales	1,31 (0,94-1,84)	0,111

AC: acilcarnitina; AOVE: aceite de oliva virgen extra; DE: desviación estándar; DietMed: dieta mediterránea; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ref.: referencia.

<sup>a</sup> Ajuste por edad, sexo, centro de preselección, grupo de intervención (DietMed + AOVE, DietMed + frutos secos), índice de masa corporal, tabaquismo (nunca, actual, previo), actividad física en el tiempo libre (equivalentes metabólicos en min/día), enfermedades crónicas predominantes (dislipemia, hipertensión y diabetes mellitus) y consumo de medicamentos (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos, otros tratamientos antihipertensivos, estatinas y otros hipolipemiantes, insulina, hipoglucemiantes orales y tratamiento antiagregante plaquetario).

<sup>b</sup> Se normalizaron y se escalaron los valores a múltiplos de 1 DE mediante transformación normal inversa basada en categorías y luego se calculó la suma ponderada de las AC.

En los modelos polinomiales de regresión logística (tabla 2), la probabilidad de sufrir solamente IC, frente a los participantes sin IC o FA incidentes, fue un 27% (IC95%, 8-49%) mayor por cada DE del valor de la AC de cadena mediana, que no fue significativo para los participantes que solo sufrieron FA, un 40% (IC95%, 9-78%) mayor para los que sufrieron IC y FA por cada DE del valor de AC de cadena mediana. Se observó similar mayor riesgo solo para la IC o la FA por cada aumento de la DE del valor de las ACCL y se halló una asociación significativa entre la AC de cadena corta y el riesgo de sufrir solo IC frente a los participantes sin IC o FA.

### Modificación del riesgo por la dieta y la obesidad

En la figura 3 se muestra el análisis conjunto por cuartiles de los valores de las AC (Q1-Q2 frente a Q3-Q4) y la intervención con dieta (DietMed + AOVE frente al grupo de control) y la relación con el riesgo de IC o de FA. En el grupo asignado a DietMed + AOVE, se modificó el efecto de las altas concentraciones de AC de cadena larga (Q3-Q4) en el riesgo de FA comparado con el grupo de control (p de interacción aditiva = 0,036). No se observaron otras interacciones aditivas o multiplicativas según los grupos de intervención.

Se observó un mayor riesgo de FA asociado con las altas concentraciones de ACCL (Q3-Q4) en los participantes obesos

comparados con los no obesos (p de interacción aditiva = 0,022) (figura 4). No se observaron interacciones significativas excepto por la relación entre las AC de cadena corta y la IC en el análisis estratificado por DM2.

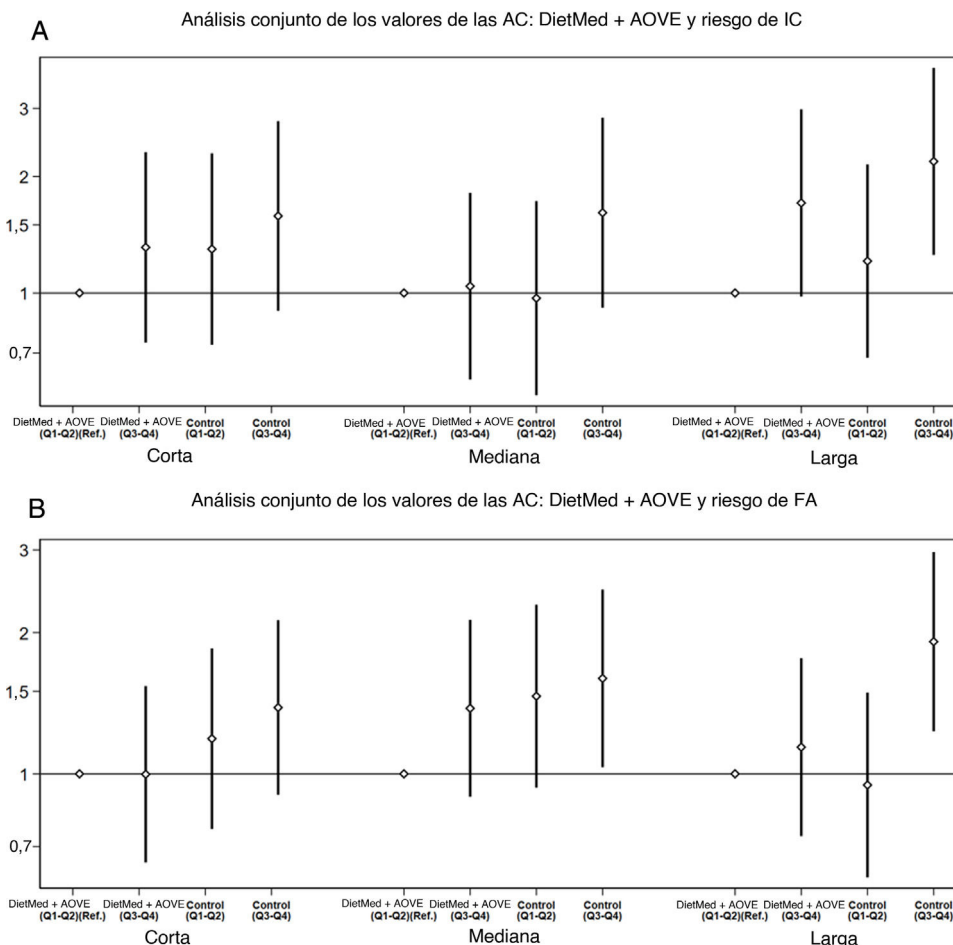
### DISCUSIÓN

En 2 estudios de casos y controles emparejados y anidados en el ensayo PREDIMED, el riesgo de IC y FA de nuevo diagnóstico fue mayor entre los sujetos con una concentración basal de ACCL elevada, mientras que algunas AC de cadena corta o mediana tuvieron una asociación más claramente positiva con la IC. Los resultados también indican una posible modificación del efecto de la concentración elevada de las ACCL en el riesgo de FA por obesidad definido como un IMC  $\geq 30$  (que aumenta el riesgo) y por una intervención de la DietMed suplementada con AOVE (que reduce el riesgo).

Los resultados coinciden con algunos resultados de estudios de casos y controles sobre IC previos. En un estudio se identificaron concentraciones altas de linoleilcarnitina e hidroxibutirilcarnitina en los pacientes con IC en etapa C frente a los controles<sup>12</sup>. En el estudio CATHGENE, se observó mayor concentración de 6 ACCL en pacientes con IC y fracción de eyección reducida (IC-FEr) que en aquellos con IC y fracción de eyección conservada (IC-FEc), y en ambos tipos de IC las concentraciones fueron mayores que en los controles<sup>13</sup>. En un estudio de casos y controles de menor tamaño, la concentración de ACCL fue mayor en los pacientes con IC que en los controles<sup>14</sup>. Por último, según los resultados del estudio Malmö, hay asociación entre las AC de cadena mediana y las ACCL<sup>15</sup>. En el presente estudio se halló una asociación más convincente entre las AC de cadena mediana y la IC, pero no con las ACCL. Esta discrepancia se explicaría porque se analizó la asociación entre las AC basales y la IC incidente en lugar de determinar la concentración de las AC de los pacientes que ya tenían diagnóstico de IC.

En el estudio de cohortes MURDOCK, las AC de cadena mediana, las AC dicarboxil de cadena corta y las ACCL se relacionaron con FA incidente en los pacientes remitidos a angiografía coronaria<sup>16</sup>. Se observó la mayor asociación entre las ACCL y la FA, mientras que la asociación con las AC de cadena corta o mediana perdió significación después de ajustar por distintos factores de confusión. No se proporcionó información detallada sobre las AC concretas asociadas a la IC, pero los autores clasificaron la palmitoil-L-carnitina como AC de cadena mediana y no como una ACCL, tal como se hizo en el presente estudio. Otra diferencia es que en el estudio MURDOCK se incluyó a pacientes que habían sufrido FA tras la cirugía de revascularización coronaria<sup>16</sup>, mientras que en el ensayo PREDIMED se excluyeron los casos de FA incidente posoperatoria<sup>17</sup>. La función de las ACCL está respaldada por su conocido efecto de aumentar el calcio intracelular e inducir las alteraciones electrofisiológicas en los sistemas experimentales donde la expulsión de calcio aumenta en función de la concentración de palmitoil-L-carnitina y estearoil-L-carnitina, pero no por los ésteres de cadena corta<sup>18</sup>.

El análisis y la interpretación de la concentración plasmática de las AC son complejos porque la concentración aumentada se relaciona con varias enfermedades crónicas. Los participantes en el estudio corrían un riesgo CV alto, con una edad promedio de 70 años y un IMC medio de 30 y más del 50% de ellos sufrían DM2. Todos estos factores se relacionan con una mayor concentración plasmática de AC. No se observaron diferencias significativas en la asociación entre las AC y el riesgo de IC o FA al estratificar por sexo o grupo de edad ( $\leq 70$  frente a  $> 70$  años). Estos resultados coinciden con un estudio en el que se observaron similares concentraciones totales de las AC en varones y mujeres<sup>19</sup>. No

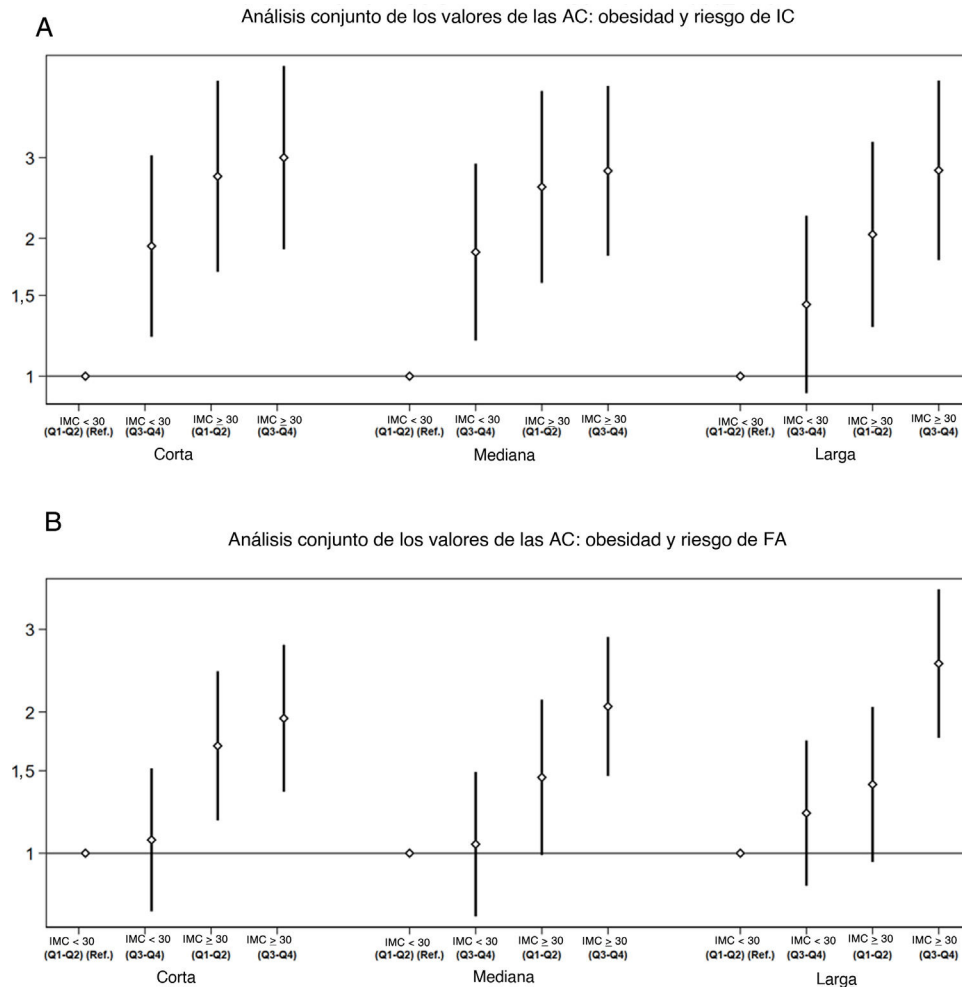


**Figura 3.** Odds ratio<sup>a</sup> (IC95%) del análisis conjunto de los valores de las AC<sup>b</sup>/DietMed + AOVE y el riesgo de IC o FA en estudios de casos y controles anidados en el ensayo PREDIMED. A: ERRI: AC de cadena corta, -0,05 (IC95%, -1,15 a 1,04; p = 0,924); AC de cadena mediana, 0,53 (IC95%, -0,29 a 1,35, p = 0,209); AC de cadena larga, 0,23 (IC95%, -0,41 a 0,87; p = 0,478). B: ERRI: AC de cadena corta, 0,17 (IC95%, -0,37 a 0,71; p = 0,534); AC de cadena mediana, -0,21 (IC95%, -0,94 a 0,51, p = 0,562); AC de cadena larga, 0,77 (IC95%, 0,05-1,48; p = 0,036). En el análisis no se incluyó el grupo con DietMed + frutos secos. AC: acilcarnitina; AOVE: aceite de oliva virgen extra; DietMed: dieta mediterránea; ERRI: exceso de riesgo relativo debido a la interacción; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup>Ajustadas por grupo de intervención, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física en el tiempo libre, enfermedades crónicas predominantes y consumo de medicamentos. <sup>b</sup>Suma ponderada de los valores normalizados de cada metabolito.

obstante, en otro estudio se observaron efectos específicos en función del sexo del tabaquismo y el IMC en el metabolismo de las AC<sup>20</sup>, por lo que están justificados más estudios sobre los posibles efectos (o modificación del efecto) del IMC y el tabaquismo. Se observaron asociaciones entre concentración de AC y algunos factores de riesgo CV. En un estudio previo dentro del ensayo PREDIMED, se observó que las AC de cadena corta y las ACCL aumentaban el riesgo de DM2<sup>21</sup>, mientras que la concentración plasmática de las AC de cadena corta y mediana se relacionó con enfermedad CV<sup>5</sup> (infarto de miocardio, ictus y muerte CV). En otros estudios se ha observado que las mayores concentraciones de hidroxibutirilcarnitina, AC de cadena mediana y oleoilcarnitina se asociaban con una situación prediabética, DM2 y factores de riesgo cardiometabólico<sup>22</sup>. En un estudio de menor tamaño se observaron correlaciones positivas significativas entre las AC, las medidas de sobrepeso/obesidad (IMC y perímetro abdominal) y la presión arterial diastólica y una correlación negativa con el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>23</sup>. Se requieren más estudios con muestras de mayor tamaño para evaluar estas relaciones e identificar los posibles biomarcadores asociados con riesgo de IC y FA y el posible efecto modulador de factores de riesgo CV como una glucemia elevada y la obesidad<sup>24,25</sup>.

La propionilcarnitina y la isovalerilcarnitina son subproductos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, y se observan mayores concentraciones plasmáticas de aminoácidos de cadena ramificada y AC C3/C5 en las personas con sobrepeso y síndrome metabólico<sup>26</sup>. Se observó relación entre la glucemia en ayunas y las AC de cadena corta, y una relación mayor entre las AC de cadena corta y mediana y la IC o la FA en los participantes obesos, aunque la interacción no fue significativa. Además, ya se ha mencionado la relación entre los aminoácidos de cadena ramificada y la enfermedad CV<sup>27</sup> y la DM2<sup>28</sup>.

Las AC de cadena mediana y las ACCL son subproductos de la producción mitocondrial de energía a través del catabolismo oxidativo de los ácidos grasos. Las ACCL intervienen principalmente en el metabolismo muscular y cardiaco y se ha indicado que el corazón puede ser el mayor contribuyente a las ACCL del plasma<sup>29</sup>. La acumulación de las ACCL en el miocardio diabético refleja alteraciones en los ácidos grasos como sustrato energético<sup>30</sup>. Durante la aparición de la IC, se altera la capacidad del corazón para utilizar los ácidos grasos como principal fuente energética y se utilizan los cuerpos cetónicos como fuente alternativa<sup>31</sup>. La propuesta de esta disfunción mitocondrial como mecanismo molecular habitual entre la IC y la FA se basa en modelos animales<sup>32</sup>.



**Figura 4.** Odds ratio<sup>a</sup> (IC95%) del análisis conjunto de los valores de las AC<sup>b</sup>/obesidad y riesgo de IC o FA en estudios de casos y controles anidados en el ensayo PREDIMED. A: RERI: AC de cadena corta,  $-0,65$  (IC95%,  $-2,15$  a  $0,84$ ;  $p = 0,392$ ); AC de cadena mediana,  $-0,65$  ( $-2,08$  a  $0,79$ ;  $p = 0,377$ ); AC de cadena larga,  $0,34$  (IC95%,  $-0,83$  a  $1,51$ ;  $p = 0,568$ ). B: RERI: AC de cadena corta,  $0,18$  (IC95%,  $-0,55$  a  $0,91$ ;  $p = 0,634$ ); AC de cadena mediana,  $0,56$  (IC95%,  $-0,13$  a  $1,25$ ;  $p = 0,112$ ); AC de cadena larga,  $0,92$  (IC95%,  $0,14$ - $1,70$ ;  $p = 0,022$ ). AC: acilcarnitina; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; RERI: exceso de riesgo relativo debido a la interacción. <sup>a</sup>Ajustada por grupo de intervención, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física en el tiempo libre, enfermedades crónicas predominantes y consumo de medicamentos. <sup>b</sup>Suma ponderada de los valores normalizados de cada metabolito.

La asociación entre las ACCL y la IC o la FA fue mayor entre los participantes obesos y los asignados al grupo de control. Esta relación puede explicarse por la inflamación sistémica crónica relacionada con la obesidad y el efecto antiinflamatorio de la DietMed y el AOVE. La acumulación de las ACCL interviene en la activación de vías de señalización proinflamatorias y la inflamación sistémica es un proceso mecanístico habitual de la IC y la FA<sup>33</sup>. Este proceso inflamatorio está conectado a la expansión del tejido adiposo epicárdico que interviene en la patogénesis de la FA<sup>34</sup> y es notable en pacientes con IC-FEC y FA<sup>3</sup>. No obstante, se requieren más investigaciones para comprender mejor si el posible efecto protector de la DietMed + AOVE tiene lugar a través de una modulación del efecto de la oxidación de los ácidos grasos en la FA o mediante la atenuación del efecto inflamatorio de las ACCL. Además, en un ensayo realizado en España se halló relación entre la intervención con DietMed y cambios en los metabolitos circulantes, como las AC, y estos cambios se asociaron con una disminución de la glucosa, la insulina y el valor de HOMA-IR<sup>35</sup>. Por otro lado, en este estudio se indicó una interacción entre la dieta, los metabolitos circulantes y la microbiota intestinal. Un punto fuerte importante del presente estudio es el diseño prospectivo de 2 estudios de casos y controles emparejados anidados en el ensayo

PREDIMED, que permitió conservar la secuencia temporal adecuada porque se determinaron las AC plasmáticas años antes de la aparición de la IC y la FA incidentes. Otro punto fuerte es la capacidad de controlar por un gran número de posibles factores de confusión. Además, gracias al diseño aleatorizado, se pudo estudiar si la intervención con DietMed modifica las asociaciones observadas.

### Limitaciones

Este estudio también tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se pudo determinar en la mayoría de los casos de IC si se trataba de pacientes con IC-FER o IC-FEC. En otros estudios se han observado diferencias en la relación entre la concentración de las AC y la IC-FER o la IC-FEC<sup>13</sup>. Así pues, se requieren más estudios para aclarar si la superposición entre la IC y la FA depende del tipo de IC, así como la asociación con la DietMed enriquecida con AOVE. Segundo, el número de casos fue relativamente bajo, sobre todo en lo que respecta a los sujetos con IC y la superposición entre los sujetos con IC y los sujetos con FA. Asimismo, el estudio de las posibles interacciones en las que intervienen la obesidad o la dieta



requeriría estudios con una muestra de mayor tamaño. No obstante, este estudio tiene un diseño único para analizar la modificación del efecto de la DietMed y se analizaron las interacciones en escalas aditivas y multiplicativas. Tercero, se identificó un pequeño número de AC y se requieren más estudios para examinar si otras AC se relacionan con la IC y la FA. No obstante, los resultados han confirmado asociaciones previas entre algunas de las AC determinadas y los riesgos de FA e IC. Cuarto, no se cuantificó la concentración absoluta de las AC, y las implicaciones clínicas prácticas probablemente requieran más evaluaciones en el contexto clínico. Sin embargo, los resultados de este estudio aportan nuevos conocimientos sobre las asociaciones habituales y diferenciales entre las AC y la IC o la FA y los posibles mecanismos asociados con la DietMed. Por último, estos resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones de edad distinta o predominio distinto de factores de riesgo CV.

## CONCLUSIONES

En una población de sujetos con alto riesgo de enfermedad CV, las ACCL basales se relacionaron de manera significativa con un mayor riesgo de IC o FA incidente, y en algunas AC de cadena corta o mediana se constató una mayor asociación positiva con la IC. Se observó que el mayor riesgo asociado con las concentraciones de AC aumentadas es el de aparición simultánea de IC y FA. Una intervención con DietMed + AOVE podría atenuar el efecto perjudicial de las ACCL en el riesgo de FA.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por la subvención de investigación R01HL118264 de los *National Institutes of Health* estadounidenses. El ensayo PREvención con Dieta MEDiterránea fue financiado por fondos de la Agencia oficial para investigaciones biomédicas del Gobierno de España, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), a través de ayudas proporcionadas a redes de investigación creadas específicamente para el ensayo (RTIC G03/140, a Ramón Estruch de 2003-2005; RTIC RD 06/0045, a Miguel A. Martínez-González de 2006-2013 y a través del Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición [CIBEROBN]), y por subvenciones del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC 06/2007), el Fondo de Investigación Sanitaria-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (PI04-2239, PI 05/2584, CP06/00100, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI 07/0473, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, PI11/02505, PI13/00462 y JR17/00022), el Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL-2009-13906-C02, AGL2010-22319-C03 y SAF2016-80532-R), la Fundación Mapfre 2010, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0105/2007), el Servicio de Salud Pública del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, la Generalitat Valenciana (ACOMP06109, GVA-COMP2010-181, GVACOMP2011-151, CS2010-AP-111, PROMETEO 17/2017 y CS2011-AP-042), la Fundació La Marató-TV3 (subvenciones 294/C/2015 y 538/U/2016) y el Gobierno Foral de Navarra (P27/2011). La Marta Guasch-Ferré recibió financiación de la *American Diabetes Association* (#1-18-PMF-029). Jordi Salas-Salvadó recibió financiación parcial de ICREA bajo el programa ICREA Academia.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Ruiz-Canela llevó a cabo los análisis estadísticos, redactó el artículo y es responsable del contenido general como garante. M. Guasch-Ferré, F.B. Hu, E. Toledo, C. Razquin, P. Hernández, C.B. Clish, L. Liang, C. Wittenbecher, J. Salas-Salvadó y

M.Á. Martínez-González contribuyeron de manera sustancial a idear y diseñar este estudio. Todos los autores contribuyeron de manera sustancial en la obtención de los datos, su análisis o interpretación. Todos los autores hicieron una revisión crítica del importante contenido intelectual del artículo y aprobaron la versión final.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Salas-Salvadó declara ser un miembro no remunerado de la *Nut and Dried Fruit Foundation* y el Instituto Internacional Danone, es miembro del Instituto Danone (España) y recibe financiación parcial de ICREA bajo el programa ICREA Academia. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses. Función de los patrocinadores: ninguna de estas fuentes de financiación desempeñó papel alguno en el diseño, la recogida, el análisis o la interpretación de los datos o en la decisión de presentar el artículo para su publicación.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La desregulación metabólica de los ácidos grasos en la mitocondria es un mecanismo habitual involucrado en la aparición de insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular, y el aumento de las acilcarnitinas se relaciona con un mayor riesgo de sufrir ambas enfermedades.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Las AC de cadena larga (ACCL) aumentadas en el plasma de los pacientes con alto riesgo cardiovascular se relaciona con un mayor riesgo de IC o FA incidentes. Se observaron interacciones aditivas entre las ACCL y el riesgo de FA con la DietMed enriquecida con aceite de oliva virgen extra ( $p$  de interacción aditiva = 0,036) y con la obesidad ( $p$  = 0,022), directa e inversa respectivamente.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.005>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119:2516–2525.
2. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:131–147.
3. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation*. 2020;141:4–6.
4. McCoin CS, Knotts TA, Adams SH. Acylcarnitines—old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:617–625.
5. Guasch-Ferré M, Zheng Y, Ruiz-Canela M, et al. Plasma acylcarnitines and risk of cardiovascular disease: Effect of Mediterranean diet interventions. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1408–1416.
6. Ariyaratnam JP, Lau DH, Sanders P, Kalman JM. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology. *Prognosis and Management Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:47–62.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.

8. Robins JM, Gail MH, Lubin JH. More on “Biased Selection of Controls for Case-Control Analyses of Cohort Studies.”. *Biometrics*. 1986;42:293.
9. Wang M, Shugart YY, Cole SR, Platz EA. A Simulation Study of Control Sampling Methods for Nested Case-Control Studies of Genetic and Molecular Biomarkers and Prostate Cancer Progression. 2009;18:1–8.
10. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire in Spanish men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197–1209.
11. Simes RJ. An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1986;73:751–755.
12. Cheng M-L, Wang C-H, Shiao M-S, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: Diagnostic and prognostic value of metabolomics. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1509–1520.
13. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, et al. Metabolomic profiling identifies novel circulating biomarkers of mitochondrial dysfunction differentially elevated in heart failure with preserved vs reduced ejection fraction: evidence for shared metabolic impairments in clinical heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003190.
14. Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, et al. Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: A surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;313:768–781.
15. Smith E, Fernandez C, Melander O, Ottosson F. Altered acylcarnitine metabolism is associated with an increased risk of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016737.
16. Harskamp RE, Granger TM, Clare RM, et al. Peripheral blood metabolite profiles associated with new onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;211:54–59.
17. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:417–436.
18. Yamada KA, Kanter EM, Newatia A. Long-chain acylcarnitine induces Ca<sup>2+</sup> efflux from the sarcoplasmic reticulum. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:14–21.
19. Slade E, Irvin MR, Xie K, et al. Age and sex are associated with the plasma lipidome: findings from the GOLDN study. *Lipids Health Dis*. 2021;20:30.
20. Lacruz ME, Kluttig A, Tiller D, et al. Cardiovascular risk factors associated with blood metabolite concentrations and their alterations during a 4-year period in a population-based cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:487–494.
21. Guasch-Ferré M, Ruiz-Canela M, Li J, et al. Plasma Acylcarnitines and Risk of Type 2 Diabetes in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1508–1519.
22. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, et al. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39:833–846.
23. Kukhareenko A, Brito A, Kozhevnikova MV, et al. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2020;507:250–256.
24. McCann MR, George De la Rosa MV, Rosania GR, Stringer KA. L-Carnitine and Acylcarnitines: Mitochondrial Biomarkers for Precision Medicine. *Metabolites*. 2021;11:51.
25. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021;1:3.
26. Rousseau M, Guénard F, Garneau V, et al. Associations Between Dietary Protein Sources Plasma BCAA and Short-Chain Acylcarnitine Levels in Adults. *Nutrients*. 2019;11:173.
27. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in the PREDIMED Trial. *Clin Chem*. 2016;62:582–592.
28. Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Toledo E, et al. Plasma branched chain/aromatic amino acids, enriched Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED Trial. *Diabetologia*. 2018;61:1560–1571.
29. Makrecka-Kuka M, Sevostjanovs E, Vilks K, et al. Plasma acylcarnitine concentrations reflect the acylcarnitine profile in cardiac tissues. *Sci Rep*. 2017;7:1–11.
30. Su X, Han X, Mancuso DJ, Abendschein DR, Gross RW. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: Identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics. *Biochemistry*. 2005;44:5234–5245.
31. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*. 2016;133:698–705.
32. Ozcan C, Kim LIZ, Jeevanandam G, Uriel VN. Molecular Mechanism of the Association Between Atrial Fibrillation and Heart Failure Includes Energy Metabolic Dysregulation Due to Mitochondrial Dysfunction: Atrial Fibrillation and Heart Failure. *J Card Fail*. 2019;25:911–920.
33. Knight BP, Novak PG, Sangrigoli R, et al. Long-Term Outcomes After Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon: Final Results From STOP AF Post-Approval Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:306–314.
34. Samanta R, Pouliopoulos J, Thiagalingam A, Kovoov P. Role of adipose tissue in the pathogenesis of cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2016;13:311–320.
35. Galié S, García-Gavilán J, Papandreou C, et al. Effects of Mediterranean Diet on plasma metabolites and their relationship with insulin resistance and gut microbiota composition in a crossover randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2021;40:3798–3806.