

Dieta mediterránea y prevención cardiovascular

Francisco Javier Delgado Lista, Aleyda Pérez Herrera, Ana Isabel Pérez Caballero, Francisco Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Delgado Lista
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Edificio de Consultas Externas, 2.ª planta.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba
Correo electrónico: delgadolista@gmail.com

La dieta mediterránea está considerada como uno de los modelos de alimentación más saludables, incluso en entornos geográficos alejados de su ubicación original. Los motivos para esta aceptación se basan en los estudios epidemiológicos que muestran una menor mortalidad (total y por enfermedad cardiovascular) en las poblaciones con mayor adherencia a este modelo alimentario, así como en ensayos clínicos en los que se constata su efecto favorable sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La culminación de los ensayos de intervención poblacionales de prevención cardiovascular

que se han iniciado, y los proyectados para un futuro inmediato, permitirán establecer una relación de causalidad entre el consumo de la dieta mediterránea y la disminución del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: *Dieta mediterránea. Prevención cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular. Aceite de oliva*

MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR PREVENTION

Mediterranean diet is actually recognized worldwide as one of the healthiest dietary patterns. The reasons for this global accep-

tance are based on epidemiological studies that link the adherence to this dietary pattern with a lower mortality (total and cardiovascular) and on clinical trials that show a reduction in the cardiovascular risk factors following its consumption. The results of the ongoing population intervention studies on cardiovascular prevention and others that will soon start will be critical to establish a relationship of causality between Mediterranean diet and the decrease of cardiovascular risk.

Key words: *Mediterranean diet. Cardiovascular prevention. Cardiovascular risk factors. Olive oil*

INTRODUCCIÓN

Aunque el concepto *dieta mediterránea* engloba patrones de alimentación diferentes (debido al consumo preferente de alimentos locales), este modelo, generado en los países de la cuenca mediterránea, cumple una serie de características comunes: incluye un elevado consumo de vegetales (frutas, verduras, frutos secos y cereales) y emplea el aceite de oliva como la principal fuente de grasa. Como complemento, existe un consumo bajo o moderado de productos lácteos (yogurt, queso) y carne de ave (fundamentalmente pollo), y quedan relegados a un consumo excepcional las carnes rojas, los dulces y los productos de bollería. El pescado, asimismo, está bien representado en la alimentación de algunas poblaciones que consumen dieta mediterránea, como la nuestra. Pero, además, la dieta tradicional mediterránea incorpora un consumo moderado de vino⁽¹⁾. El interés actual por este tipo de alimentación

se basa en dos pilares fundamentales: por una parte, la acumulación de estudios científicos que vinculan su consumo a una menor frecuencia de enfermedades crónicas y, por otra parte, la gran palatabilidad y fácil adherencia a este modelo por la población general. El presente artículo pretende resumir las principales evidencias actuales sobre la relación existente entre dieta mediterránea y prevención cardiovascular.

Se denomina riesgo cardiovascular a la probabilidad de sufrir una de las enfermedades cardiovasculares en un determinado periodo de tiempo. Existen distintas herramientas para medirlo, propugnadas por las principales sociedades médicas implicadas en su control. La Sociedad Americana del Corazón (AHA) basa su estratificación del riesgo coronario en las tablas elaboradas a partir del estudio Framingham, y lo ha plasmado en diversas herramientas para efectuar su cálculo. Dichas herramientas están disponibles en formato electrónico (<http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/calculator.asp?usertype=prof>) y

en formato tradicional (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>). En Europa, y en un intento de personalizar el riesgo a las diversas comunidades que la conforman, se construyeron las tablas SCORE (<http://www.heartscore.org>), con estratificación de los países según el nivel de riesgo cardiovascular que posean (alto, moderado o bajo) (España se encuentra entre los de bajo riesgo). Debido a ello se han elaborado distintos sistemas de cálculo específico (para España, <http://www.heartscore.org/es/spanish/Pages/Welcome.aspx>). Dependiendo del método elegido, la cuantificación relativa de cada marcador de riesgo es diferente, y aunque algunos aparecen en todos los métodos de cálculo por haber demostrado su asociación inequívoca con una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular (perfil lipídico, tensión arterial [TA], edad, sexo), existen otros normalmente no incluidos en dichas calculadoras de riesgo, aunque su relación con la enfermedad cardiovascular está cada vez más establecida, como pueden ser los estados protrombóticos o la disfunción endotelial.

EL EFECTO TRADICIONAL DE LA DIETA MEDITERRÁNEA: LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Existe un amplio consenso internacional acerca de que los niveles elevados de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) favorecen la aparición de las enfermedades cardiovasculares, mientras que el colesterol HDL (c-HDL) presenta un papel protector. Ello justifica que las herramientas para el cálculo de riesgo cardiovascular utilicen estos marcadores. Los efectos de la dieta mediterránea sobre el colesterol son bien conocidos. El aceite de oliva virgen disminuye el colesterol LDL (c-LDL) y el cociente colesterol total/c-HDL, al sustituir a las grasas saturadas de la dieta, fundamentalmente por su composición mayoritaria en ácidos grasos monoinsaturados. Estos efectos fueron respaldados por la Foods and Drugs Administration (FDA) americana en un informe publicado en 2004⁽²⁾, basándose en estudios de gran calidad científica⁽³⁻⁶⁾. Además, las partículas LDL aumentan su resistencia a la oxidación cuando se consumen alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados con respecto a otros ricos en saturados. De forma adicional, el aceite de oliva virgen, extraído de la aceituna únicamente por métodos mecánicos, contiene una gran cantidad de componentes minoritarios con un alto poder biológico y antioxidante, como los fenoles, cuya presencia en la dieta también se ha relacionado con cambios beneficiosos en los lípidos plasmáticos, al aumentar el c-HDL⁽⁷⁾. En resumen, existe una gran cantidad de información que avala que el aceite de oliva, administrado durante un

periodo de tiempo de al menos 3 semanas y en sustitución de alimentos ricos en grasa saturada, reduce el colesterol total y el c-LDL y mantiene o aumenta el c-HDL, disminuyendo el cociente aterogénico colesterol total/c-HDL.

La dieta mediterránea también es rica en frutas, verduras y cereales, cuyo empleo en sustitución de grasas saturadas también reduce el colesterol total, los triglicéridos y el c-LDL⁽⁸⁻¹²⁾. En cuanto al consumo de carne y pescado en dicha dieta, se caracteriza por el predominio de carnes pobres en grasa, como las de aves, y por el consumo preferente de pescado. En la actualidad, está bastante extendida entre la población general la idea de que la dieta abundante en pescado lleva aparejada una disminución de los triglicéridos. El origen de esta idea hay que buscarlo en los estudios científicos que avalan que la ingesta de más de 3 gramos diarios de ácidos grasos ω -3 provoca un efecto que ha llegado a cuantificarse en alrededor de un 30% en personas con hipertrigliceridemias moderadas (150-500 mg/dL)⁽¹³⁾. Sin embargo, debemos recordar que esas concentraciones de ω -3 no son susceptibles de alcanzarse con el consumo de una dieta convencional, y que sólo se conseguirían mediante suplementos en forma de cápsulas o alimentos suplementados⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, el consumo de pescado no conlleva una reducción de los niveles de triglicéridos (aunque, como veremos posteriormente, sí resulta beneficioso sobre el sistema cardiovascular, por otros mecanismos). En resumen, la suma de los efectos de los componentes principales de la dieta mediterránea (fundamentalmente vegetales y aceite de oliva) permite promover la adherencia a este tipo de dieta para conseguir un perfil lipídico cardiosaludable.

¿INFLUYE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA PRESIÓN SANGUÍNEA?

La adherencia a la dieta mediterránea se ha puesto en relación con una menor presión sanguínea, sobre todo diastólica⁽¹⁵⁾. En un estudio aleatorizado, publicado en 2004, se encontró una reducción media de 3 y 2 mmHg de TA sistólica y diastólica, respectivamente, tras seguir a 180 participantes durante 2 años a los que se les adscribió a una dieta mediterránea o una dieta control⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos han sido replicados posteriormente⁽¹⁷⁾. El origen de este fenómeno parece ser asimismo multifactorial, asociando los beneficios de la toma de verduras, aceite de oliva y pescado⁽¹⁶⁻²²⁾. En el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort (EPIC)*, estudio de cohorte prospectivo sobre los efectos de la nutrición en 7.000 mujeres, los vegetales se relacionaron con una menor TA (tanto sistólica como diastólica en el caso de los vegetales con hojas comestibles, y sistólica en el resto)⁽²¹⁾. Estos resultados han sido reproducidos

en otras poblaciones⁽²³⁾. Parte de estos efectos pueden deberse a la elevada presencia de fibra en la dieta mediterránea. En un estudio en marcha sobre prevención primaria con dicha dieta se ha correlacionado el aumento de la fibra con una menor presión sanguínea^(23,24). En un ensayo realizado sobre población del Norte de Europa, el uso aislado de aceite de oliva virgen, en el contexto de la dieta ordinaria de esa población, redujo la TA sistólica alrededor de un 3%⁽¹⁹⁾. En un estudio observacional sobre 7.000 mujeres normotensas, el aceite de oliva también se asoció a una menor TA diastólica⁽²¹⁾. Aunque ciertos trabajos atribuyen este efecto a los componentes minoritarios del aceite de oliva⁽²⁰⁾, la importancia de los ácidos grasos monoinsaturados está bien establecida^(25,26). Uno de los primeros estudios publicados en este sentido demostró que la sustitución isocalórica de una dieta rica en ácidos grasos saturados por una pobre en grasas u otra rica en monoinsaturados reduce la presión sanguínea en hombres y mujeres⁽²⁷⁾. Posteriormente, el efecto hipotensor de los monoinsaturados se ha confirmado, con reducción de entre el 5 y el 9% de la TA (sistólica y diastólica) al pasar de una dieta rica en hidratos de carbono a una rica en monoinsaturados⁽²⁸⁾. Los efectos de los monoinsaturados sobre la TA han sido evaluados en profundidad en recientes revisiones^(26,29). Los ácidos grasos ω -3 procedentes de pescado, por otra parte, también reducen la presión sanguínea. En un metaanálisis destinado a verificar este aspecto aunando los resultados de 36 estudios, la ingesta elevada de ω -3 se asoció a un descenso de 2,1 mmHg de TA sistólica y 1,6 mmHg de TA diastólica. Sin embargo, en este caso los resultados deben ser tomados con cautela, ya que los estudios analizados usaban aceites de pescado en forma de suplemento, y no pescado entero⁽³⁰⁾.

LA DIETA MEDITERRÁNEA PUEDE INFLUIR EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular recubre internamente la pared interna de los vasos sanguíneos y funciona como un órgano independiente, que regula su calibre, o la tendencia a la pro/anti coagulación, entre otros factores, mediante la producción de mediadores químicos como el óxido nítrico o la endotelina. La función endotelial es crucial para una correcta función vasomotora y la capacidad adecuada de vasodilatación de las arterias en momentos de necesidad. Se ha observado que la función endotelial mejora con la ingesta de comidas ricas en aceite de oliva virgen^(6,31,32). Parte de dicho efecto parece guardar relación con los productos minoritarios del aceite de oliva virgen⁽³³⁾.

En general, el mecanismo de acción del aceite de oliva sobre la función endotelial dependería de la conjunción de varios

factores: una menor activación de mediadores proinflamatorios (como, por ejemplo, NF- κ B, VCAM...), una mayor biodisponibilidad de óxido nítrico y una menor activación leucocitaria, lo que mejora la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio^(32,34-40). Como se ha descrito en los apartados anteriores, la presencia importante de pescado en el modelo dietético mediterráneo puede añadir efectos sinérgicos positivos sobre la función endotelial, pues la ingesta de ácidos grasos ω -3 también favorece dicho fenómeno⁽⁴¹⁾. Además, el consumo conjunto de vino y aceite de oliva durante una misma comida mejora la vasodilatación arterial dependiente de endotelio en fase posprandial⁽⁴²⁾. Sin embargo, el consumo de alcohol debe entenderse siempre dentro de un contexto de moderación, ya que sus posibles efectos beneficiosos desaparecen cuando se aumenta el consumo por encima de 2 raciones diarias (unos 20 g/día).

LA DIETA MEDITERRÁNEA MODULA LA HEMOSTASIA

La hemostasia es un mecanismo de defensa y reparación del organismo ante agresiones a los vasos sanguíneos que condiciona una pérdida de su integridad, por ejemplo, por un traumatismo. Pero además, este sistema también repara pequeños defectos internos de la pared vascular, debidos a causas inflamatorias, infecciosas, o en situaciones como las placas ateroscleróticas rotas. Sin embargo, cuando este mecanismo pierde su equilibrio natural, puede ser perjudicial. En un contexto trombogénico y proagregante, existe una mayor tendencia a producir trombos o agregados plaquetarios, que ocluyan la totalidad de la luz vascular, como en el caso de los episodios cardiovasculares trombogénicos que, dependiendo del lecho vascular, pueden dar lugar a eventos coronarios, cerebrovasculares o periféricos. Parte de la regulación del equilibrio hemostático está influenciada por la dieta. Se ha demostrado que la ingesta de pescado, como ocurre en la dieta mediterránea, disminuye la agregabilidad plaquetaria en comparación con dietas ricas en ácidos grasos saturados^(43,44). La evidencia actual ha llevado a la recomendación del consumo de ácidos grasos ω -3 como profilaxis de enfermedad coronaria por numerosas organizaciones y agencias sanitarias. Se estima que la cantidad mínima necesaria para que este consumo ejerza su efecto saludable se encuentra entre 400 y 500 mg/día, lo que puede alcanzarse con 2 raciones de pescado a la semana. Un metaanálisis de los datos existentes ha mostrado una reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular del 37% con una ingesta media de 566 mg/día de aceite de pescado⁽⁴⁵⁾.

El aceite de oliva también disminuye la agregabilidad plaquetaria⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Pero, además, el empleo de este alimento regula

la coagulación, ya que se ha visto que induce un descenso de niveles de factor VII, frente a dietas ricas en ácidos grasos saturados⁽⁴⁹⁻⁵⁶⁾, al igual que sobre los niveles de factor tisular⁽⁵⁷⁾, PAI-1^(31,58-60) y factor von Willebrand^(31,61), todo ello con capacidad potencial para disminuir la trombogenicidad del plasma.

El estado nutricional habitual del ser humano es la situación posprandial o de postingesta, y se sabe que dicho estado también regula la función hemostática. En las horas siguientes a una comida grasa, se dan fenómenos proagregantes y procoagulantes, independientemente del tipo de comida recibida, pero tras una comida rica en aceite de oliva estos cambios generan una menor carga procoagulante: nuestro grupo encontró una disminución posprandial de la actividad del factor VII coagulante tras una comida rica en aceite de oliva con respecto a otra rica en ácidos grasos saturados, con una menor elevación del factor procoagulante PAI-1. Estos resultados, aunque con menor intensidad, también se reprodujeron cuando la comida alternativa al menú rico en alimentos ricos en grasas saturadas era rica en ácidos grasos ω -3 de origen vegetal (nueces), otro de los componentes habituales de la dieta mediterránea⁽⁵⁰⁾.

En conclusión, hay evidencias de los efectos sobre la hemostasia de varios componentes fundamentales de la dieta mediterránea, sobre todo en el pescado y el aceite de oliva. La FDA y la AHA han recomendado, respectivamente, el consumo de 2 cucharadas de aceite de oliva virgen al día y de 2 raciones de pescado semanales como dos medidas independientes para disminuir la posibilidad de aparición de eventos coronarios^(2,14). A la luz de esas recomendaciones es fácil comprender que la adherencia a un patrón dietético que aúne las dos intervenciones, en asociación con un descenso de los ácidos grasos saturados, supone un beneficio sobre el riesgo de presentar eventos trombóticos coronarios.

¿HAY ALGUNA RELACIÓN ENTRE DIETA MEDITERRÁNEA Y CONSUMO DE TABACO?

Aunque parece evidente que el tipo de dieta no influye sobre la frecuencia del hábito tabáquico, la prevalencia de mortalidad cardiovascular entre los fumadores, con distintos tipos de alimentación, es un campo poco explorado. En un reciente estudio se estratificó a la población participante, dependiendo de la presencia o no del hábito tabáquico, y se evidenció una mayor reducción de riesgo proporcional en las personas fumadoras que tenían una alta adherencia a la dieta mediterránea. Específicamente, y entre las personas fumadoras con un índice de masa corporal (IMC) normal o sobrepeso (IMC = 18,5-

25) la razón de riesgo para mortalidad total fue de 0,54 para los hombres y de 0,59 para las mujeres, cuando se compararon los de tercil superior de adherencia frente a los de menor adherencia a la dieta mediterránea⁽⁶²⁾. Estos resultados secundan otros similares obtenidos anteriormente⁽⁶³⁾, y permiten inferir una mayor asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el menor riesgo cardiovascular en fumadores. Aunque no existe causalidad probada, los investigadores han propugnado como posible explicación de los anteriores hallazgos que mediante el consumo de la dieta mediterránea existe una mejoría del perfil lipídico y el estrés oxidativo, que están especialmente deteriorados en este subgrupo de población⁽⁶²⁾.

¿SE RELACIONA LA DIETA MEDITERRÁNEA CON LA OBESIDAD?

El tipo de dieta usada en las intervenciones destinadas a la reducción de peso ha sido fuente de controversia en los últimos años, distinguiéndose fundamentalmente dos tipos de modelos para alcanzar dicho efecto: los que promueven la disminución de energía total, manteniendo la proporción de grasa en la dieta, y los que se inclinan por una disminución de la grasa a expensas de un aumento en la proporción de energía procedente de los hidratos de carbono. La dieta mediterránea se encuentra entre los primeros. Los resultados, tras 20 años de seguimiento, del *Nurses' Health Study*⁽⁶⁴⁾ sugieren que una dieta baja en carbohidratos (alta en grasas y/o alta en proteínas) no favorece las enfermedades cardiovasculares y puede reducir su incidencia cuando es elevado el consumo de grasas insaturadas y proteínas vegetales, como en el modelo mediterráneo. De hecho, la incidencia de obesidad en países mediterráneos es inversamente proporcional al nivel de adherencia a la dieta mediterránea, hecho demostrado en diversas poblaciones⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. La cantidad del aceite de oliva también se ha evaluado en relación con la obesidad. En un contexto de dieta equilibrada, se distribuyeron más de 7.000 pacientes en quintiles, dependiendo de su ingesta de aceite de oliva. A pesar de la diferencia entre los valores medios de los pacientes ubicados en el mayor quintil (mediana 46 g/día) y los de los ubicados en el menor (6 g/día), no existieron diferencias en el IMC (incluso existió una ligera disminución no significativa en el grupo de mayor consumo de aceite de oliva)⁽⁶⁸⁾. Existen varios trabajos que han intentado explicar la relación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la obesidad, incidiendo en los efectos diferenciales del aceite de oliva sobre el metabolismo del adipocito. En la persona obesa, los niveles de adiponectina están disminuidos. Esta proteína estimula la

utilización de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos, inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular e incrementa la sensibilidad a la insulina^(69,70); además, sus niveles se relacionan inversamente con niveles bajos de los factores de riesgo cardiovascular, como la TA y el c-LDL⁽⁷¹⁾. Nuestro grupo ha demostrado que una dieta isocalórica rica en monoinsaturados protege de la disminución posprandial en la expresión génica de mRNA de adiponectina, frente a una dieta rica en carbohidratos, en pacientes con resistencia a la insulina. Adicionalmente se encontraron efectos diferenciales en el metabolismo graso, como una menor distribución central de la grasa y una mayor sensibilidad a la insulina⁽⁷²⁾. Parte de los efectos de la adiponectina encontrados sobre la sensibilidad a la insulina pueden ser debidos a una mayor susceptibilidad genética. Como ejemplo de esto, las personas homocigotas para el alelo mayoritario del polimorfismo del gen -11377 C > G de la adiponectina responden de manera más eficiente (mayor sensibilidad a la insulina) cuando pasan de una dieta rica en saturados a una rica en monoinsaturados⁽⁷³⁾.

DIETA MEDITERRÁNEA Y SALUD CARDIOVASCULAR: LA NECESIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS

La evidencia actual sobre la influencia de la dieta mediterránea en la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se basa fundamentalmente en estudios epidemiológicos, que vinculan su consumo a una menor mortalidad total y a una menor frecuencia de enfermedades cardiovasculares. En un estudio publicado por Mitrou *et al.* sobre más de 370.000 participantes (*NIH-AARP Diet and Health Study*), una elevada adherencia a la escala de dieta mediterránea se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa (HR: 0,79) y por enfermedad cardiovascular (HR: 0,83) en hombres, y un descenso del 20% de la mortalidad total en mujeres⁽⁶²⁾. Estos resultados han sido replicados en otras poblaciones⁽³⁹⁾. Con el fin de unificar toda la información sobre dicha relación, Sofi *et al.* publicaron un metaanálisis que agrupaba los resultados de 12 estudios metodológicamente correctos y que incluían un total de 1.574.299 participantes⁽⁷⁴⁾. Los resultados secundaron los datos obtenidos previamente. En el conjunto global de los participantes, un incremento de 2 puntos en los índices de adherencia a la dieta mediterránea (distribuidos entre 0 y 9 puntos) se asoció a una reducción de la mortalidad por cualquier causa (9%) y de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (9%). Aunque no es el propósito de la presente revisión, es de destacar que en el citado estudio se objetivaron, de forma

adicional, un descenso de la mortalidad por cáncer (6%) y de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas, tales como Parkinson y Alzheimer (13%)⁽⁷⁴⁾. De forma paralela, otro metaanálisis recientemente publicado por Jakobsen *et al.*, que incluía 12 estudios de cohortes (344.696 personas), demostró que la sustitución del 5% de las grasas saturadas de la dieta por poliinsaturados se asocia a una ligera disminución en la frecuencia de eventos coronarios (HR: 0,87). Curiosamente, en dicho estudio, la sustitución de grasas saturadas por carbohidratos aumentó dicha frecuencia⁽⁷⁵⁾. Como hemos indicado antes, la dieta mediterránea combina la moderación en la ingesta de carbohidratos y un porcentaje rico en grasas, con abundancia de monoinsaturados y ω -3 (procedentes fundamentalmente de frutos secos como las nueces, y/o el pescado) y restringe los ácidos grasos saturados, combinación que sería especialmente interesante según el trabajo anterior.

En la búsqueda de los mecanismos subyacentes a este descenso en la prevalencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular, se han estudiado los efectos del consumo de este tipo de patrón dietético sobre los factores de riesgo conocidos para esta enfermedad. Aunque existen algunos resultados discordantes, las evidencias actuales apuntan a una reducción de la mayoría de los factores de riesgo conocidos, como se ha repasado en el presente artículo. La evidencia actual, por tanto, es lo suficientemente grande como para que la FDA haya autorizado un *health claim* o alegación de salud sobre el aceite de oliva, elemento primordial de la dieta mediterránea⁽⁷⁶⁾, de modo que en su etiquetado del aceite de oliva en Estados Unidos está autorizado a exponer que existen evidencias de que la ingesta de 2 cucharadas de aceite de oliva al día, en el contexto de una dieta equilibrada baja en grasas saturadas, mejora el perfil lipídico y disminuye el riesgo de eventos coronarios. De forma similar, y al amparo de la nueva reglamentación europea, varios países, entre ellos España, están interesados en la aprobación de una alegación de salud dentro del territorio europeo.

En la búsqueda de la mayor evidencia científica posible, el próximo reto de la dieta mediterránea es demostrar su capacidad para reducir el riesgo en la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en ensayos de intervención dietética, en donde se mida la aparición de eventos cardiovasculares como *end-point* directo. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, el estudio de Lyon y el estudio *DART*, reúnen parte de las características de la dieta mediterránea. Sin embargo, los dos tienen alguna peculiaridad que los aleja de la dieta consumida de forma regular por la población mediterránea. El estudio *DART* evaluó la potencial influencia de tres modelos dietéticos (rico en fibra, bajo en grasas y rico en pescado) como

intervención dietética cardioprotectora. En una población de pacientes coronarios, el consumo de pescado, al menos 2 veces en semana, se acompañó de una reducción de la mortalidad total y por causa cardiovascular alrededor del 30%. Sin embargo, el efecto diferencial del resto de los componentes de la dieta mediterránea no fue investigado⁽⁷⁷⁾. El estudio de Lyon fue un estudio de intervención dietética en prevención secundaria de enfermedad coronaria (enfermos que habían tenido un primer infarto de miocardio). Aunque denominada “mediterránea”, la dieta utilizada era rica en una margarina realizada a partir de aceite de colza, producto no utilizado de forma regular en la cuenca mediterránea. Los motivos esgrimidos para este modelo dietético fueron la intención de suministrar elevadas cantidades de ácido alfa-linolénico (ALA), un ω -3 de origen vegetal. El resto de las recomendaciones dietéticas se adaptaban de forma adecuada a la dieta mediterránea, y el resultado de la intervención fue espectacular: una reducción de entre el 50 y el 70% en riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares tras 4 años de seguimiento⁽⁷⁸⁾, aunque, como hemos indicado, el empleo de la margarina rica en aceite de colza hace difícil extrapolar los resultados a la dieta mediterránea, basada en el consumo de aceite de oliva.

Con el fin de avanzar en estas evidencias, se han puesto en marcha varias iniciativas. *PREDIMED* es un ensayo de intervención destinado a valorar la incidencia de enfermedades cardiovasculares en prevención primaria (esto es, en personas que no padezcan enfermedad a su entrada en el estudio), comparando los efectos de una dieta baja en grasas con dos modelos de dieta mediterránea (una con mayor contenido en aceite de oliva, y otra con mayor proporción de frutos secos). Dentro de este estudio, algunos resultados de cortes transversales y corto seguimiento ofrecen datos esperanzadores. El menor consumo de aceite de oliva se asoció a un mayor grosor de la íntima media (un factor de riesgo establecido para la enfermedad cardiovascular⁽⁷⁹⁾). La dieta mediterránea reduce los niveles plasmáticos de glucosa, TA sistólica y proteína C reactiva frente a la dieta pobre en grasa y aumenta el índice c-HDL/colesterol total⁽⁸⁰⁾. Dentro de esta población, la adherencia a la dieta mediterránea, por encima de la mediana, se asocia a una menor probabilidad de presentar de forma concomitante hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia y obesidad (*odds ratio*: 0,67) (IC 95%: 0,53-0,85)⁽⁸¹⁾. Otros ensayos, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, se encuentran en varios estadios de preparación y desarrollo, de forma que los resultados de los mismos serán cruciales en los próximos años para la consolidación de las evidencias que apoyan que la ingesta de dieta mediterránea protege frente a la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

CIBEROBN es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Lorgeril M. Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. *Nutrition* 1998; 14: 55-7.
2. CFSAN/Office of Nutritional Products LaDS. Letter Responding to Health Claim Petition dated August 28, 2003: Monounsaturated Fatty Acids from Olive Oil and Coronary Heart Disease (Docket No 2003Q-0559). En: Services HaH (ed.) Silver Spring: CFSAN/Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, 2004:<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/qhcolive.html#ref>.
3. Mata P, Garrido JA, Ordovás JM, Blázquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 77-83.
4. Kris-Etherton PM, Derr J, Mitchell DC, Mustad VA, Russell ME, McDonnell ET, et al. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on the plasma lipids of young men. *Metabolism* 1993; 42: 121-9.
5. Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marín C, Ordovás JM, et al. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 36-41.
6. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1115-9.
7. Covas MI, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 333-41.
8. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, Di Majo D, Giammanco S, La Guardia M. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutr Res Rev* 2005; 18: 98-112.
9. Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev* 1998; 56: 142-7.
10. Bach-Faig A, Geleva D, Carrasco JL, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Evaluating associations between Mediterranean

- diet adherence indexes and biomarkers of diet and disease. *Public Health Nutr* 2006; 9: 1110-7.
11. Lapointe A, Goulet J, Couillard C, Lamarche B, Lemieux S. A nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern is associated with a decrease in circulating oxidized LDL particles in healthy women from the Quebec City metropolitan area. *J Nutr* 2005; 135: 410-5.
 12. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohooou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 694-9.
 13. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1237-48.
 14. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
 15. Srinath Reddy K, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2004; 7: 167-86.
 16. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6.
 17. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr* 2004; 92: 311-9.
 18. Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004; 23: 1113-21.
 19. Bondia-Pons I, Schroder H, Covas MI, et al. Moderate consumption of olive oil by healthy European men reduces systolic blood pressure in non-Mediterranean participants. *J Nutr* 2007; 137: 84-7.
 20. Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181: 149-58.
 21. Masala G, Bendinelli B, Versari D, Saieva C, Ceroti M, Santagiuliana F, et al. Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J Hypertens* 2008; 26: 2112-20.
 22. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30-5.
 23. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martínez-González MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res* 2006; 37: 778-86.
 24. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Basora-Gallisá J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of dietary fiber intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 582-8.
 25. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, D'Alessio DA. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 215-20.
 26. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, et al. Effects of dietary saturated, mono-unsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 221-6.
 27. Mensink RP, Janssen MC, Katan MB. Effect on blood pressure of two diets differing in total fat but not in saturated and polyunsaturated fatty acids in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 976-80.
 28. Espino-Montoro A, López-Miranda J, Castro P, Rodríguez M, López-Segura F, Blanco A, et al. Monounsaturated fatty acid enriched diets lower plasma insulin levels and blood pressure in healthy young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6: 147-54.
 29. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1251-6.
 30. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-9.
 31. Pérez-Jiménez F, Castro P, López-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, López-Segura F, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999; 145: 351-8.
 32. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr* 2008; 100: 159-65.

33. Ruano J, López-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Pérez-Martínez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1864-8.
34. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Pérez-Martínez P, López-Segura F, López-Miranda J. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1199-208.
35. Leighton F, Urquiaga I. Endothelial nitric oxide synthase as a mediator of the positive health effects of Mediterranean diets and wine against metabolic syndrome. *World Rev Nutr Diet* 2007; 97: 33-51.
36. Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev* 2007; 15: 62-6.
37. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2007; 55: 175-86.
38. Carluccio MA, Massaro M, Scoditti E, De Caterina R. Vasculoprotective potential of olive oil components. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1225-34.
39. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; 64: S27-47.
40. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutiérrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 429-45.
41. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long-chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 9-14.
42. Karatzi K, Papamichael C, Karatzis E, Papaioannou TG, Voidonikola PT, Vamvakou GD, et al. Postprandial improvement of endothelial function by red wine and olive oil antioxidants: a synergistic effect of components of the Mediterranean diet. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 448-53.
43. Renaud S, Lanzmann-Petithory D. Dietary fats and coronary heart disease pathogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 419-24.
44. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 11-8.
45. Harris WS, Kris-Etherton PM, Harris KA. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 503-9.
46. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 1150-60.
47. Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, Sokolis DP, Theocharis SE, Kavantzias N, et al. In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 174-85.
48. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S, et al. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 635-42.
49. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, Hauton D, Silva KD, Nydahl MC, et al. Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. *Br J Nutr* 2003; 90: 597-606.
50. Delgado-Lista J, López-Miranda J, Cortés B, Pérez-Martínez P, Lozano A, Gómez-Luna R, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 317-22.
51. Temme EH, Mensink RP, Hornstra G. Effects of diets enriched in lauric, palmitic or oleic acids on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 259-63.
52. Turpeinen AM, Mutanen M. Similar effects of diets high in oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 65-72.
53. Junker R, Kratz M, Neufeld M, Erren M, Nofer JR, Schulte H, et al. Effects of diets containing olive oil, sunflower oil, or rapeseed oil on the hemostatic system. *Thromb Haemost* 2001; 85: 280-6.
54. Junker R, Pieke B, Schulte H, Nofer R, Neufeld M, Assmann G, Wahrburg U. Changes in hemostasis during treatment of hypertriglyceridemia with a diet rich in monounsaturated and n-3 polyunsaturated fatty acids in comparison with a low-fat diet. *Thromb Res* 2001; 101: 355-66.
55. Mezzano D, Leighton F, Strobel P, Martínez C, Marshall G, Cuevas A, et al. Mediterranean diet, but not red wine, is associated with beneficial changes in primary haemostasis. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 439-46.
56. Williams CM. Beneficial nutritional properties of olive oil: implications for postprandial lipoproteins and factor VII. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11:51-6.
57. Bravo-Herrera MD, López-Miranda J, Marín C, Gómez P, Gómez MJ, Moreno JA, et al. Tissue factor expression is decreased in monocytes obtained from blood during Mediterranean or high carbohydrate diets. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 128-32.

58. Pérez-Jiménez F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 421-4.
59. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002; 163: 385-98.
60. Avellone G, Cordova R, Scalfidi L, Bompiani G. Effects of Mediterranean diet on lipid, coagulative and fibrinolytic parameters in two randomly selected population samples in Western Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 287-96.
61. Rasmussen O, Thomsen C, Ingerslev J, Hermansen K. Decrease in von Willebrand factor levels after a high-monounsaturated-fat diet in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Metabolism* 1994; 43: 1406-9.
62. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2461-8.
63. Haveman-Nies A, de Groot LP, Burema J, Cruz JA, Osler M, van Staveren WA. Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 962-8.
64. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, Hu FB. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006; 355: 1991-2002.
65. Méndez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sanchez MJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr* 2006; 136: 2934-8.
66. Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr* 2004; 134: 3355-61.
67. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 935-40.
68. Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, de la Fuente C, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids* 2006; 41: 249-56.
69. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-9.
70. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
71. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 2007; 40: 55-67.
72. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 1717-23.
73. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Cruz-Teno C, Delgado-Lista J, Jiménez-Gómez Y, Fernández JM, et al. Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in Caucasian men. *J Nutr* 2008; 138: 1609-14.
74. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
75. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
76. Summaries for patients. The effect of virgin and refined olive oils on heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 145: I53.
77. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
78. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
79. Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, Garcia-Arellano A, Riverol M, Murie-Fernández M, et al. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis* 2008;196:742-8.
80. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado 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.
81. Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 589-93.