

Ensayo PREDIMED, Aterosclerosis y Aceite de Oliva

Ramón Estruch
Coordinador del Estudio Predimed
Dpt. de Medicina Interna
Hospital Clinic – Universidad of Barcelona
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición
Instituto de Salud Carlos III, España

1. Definición de Dieta Mediterránea

La Dieta Mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, Grecia y Sur de Italia y España) de finales de la década de los 50 y principios de los 60. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes: a) un alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20% de la energía total); b) un elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco; e) un bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) un consumo moderado de vino con las comidas^{1,2}. Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestra gráficamente en forma de una “pirámide alimentaria” que se va actualizando (**Figura 1**). Merece destacarse que en esta pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir la mesa con familiares y amigos.

2. Dieta y enfermedad cardiovascular

A pesar de estar nuestra época marcada por la “medicina basada en la evidencia”, resulta paradójico que tanto en las guías alimentarias y recomendaciones poblacionales generales, como en la práctica clínica habitual, se haya abogado por el objetivo de *disminuir el consumo de grasas totales* como paradigma de dieta saludable³. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica como para recomendar la reducción de todas las grasas como realiza el *National Cholesterol Education Program* de los Estados Unidos. Además, se trata de una estrategia que resulta mucho más difícil de mantener en el tiempo. En cambio, un patrón alimentario tipo Mediterráneo, *rico en*

grasas de origen vegetal, puede constituir un modelo teóricamente excelente de dieta saludable y, como resulta mucho más apetecible, es más fácil de mantener en el tiempo.

En muchas revisiones sobre dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular^{4,5}, se resaltan, por encima de cualquier medida dirigida a reducir la ingesta total de grasa, los patrones ricos en grasas monoinsaturadas como fuente principal de lípidos, abundantes en cereales integrales como fuente principal de hidratos de carbono, y que incluyan una ingesta elevada de frutas, verduras, y alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (pescado), como la dieta mediterránea, ya que el consumo de estos alimentos y nutrientes pueden aportar una mayor protección frente a la cardiopatía isquémica y los accidentes vasculares cerebrales. Sin embargo, estos datos proceden de estudios observacionales y no se han traducido nunca en grandes ensayos de prevención primaria con “eventos duros” (*hard end-points*) como variable final de análisis principal.

En nuestro país, un estudio de casos y controles⁶, y posteriormente, dos estudios de cohortes observacionales han confirmado la asociación inversa entre adherencia a la dieta mediterránea y reducción del riesgo cardiovascular⁷⁻⁸. Tras los resultados obtenidos en estos estudios observacionales, el siguiente paso en la medicina basada en la evidencia es la realización de estudios aleatorizados de intervención, ya que aportan el mayor grado de evidencia posible. A este respecto cabría pensar que el ensayo francés *Lyon Diet Heart Study*⁹, ya ha sentado la eficacia de este patrón alimentario. Sin embargo, a pesar de tratarse de un ensayo aleatorizado abundantemente referenciado, presenta graves limitaciones metodológicas¹⁰ que restringen su utilidad como base de las recomendaciones en Salud Pública. Por otra parte, es interesante recordar el ensayo clínico denominado *Women’s Health Initiative Dietary Modification Trial*¹¹ que incluyó 48.835 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente a una dieta baja en grasas o a un grupo control y que fueron seguidas durante una media de 8,1 años. Tras analizar 3.445 eventos cardiovasculares mayores, se concluyó que una dieta baja en todo tipo de grasa no reduce *ni el riesgo de enfermedad coronaria, ni el de ictus, ni el de enfermedad cardiovascular total*. Así, pues, se deduce que la clave para la reducción del riesgo cardiovascular no radica en una reducción de la ingesta total de grasas.

Es necesario, por tanto, ensayar otro tipo de intervenciones y otros paradigmas de “dieta saludable”. El ensayo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) con una envergadura muy superior al de Lyon viene a cubrir esta importante laguna de conocimientos.

3. El ensayo PREDIMED

El ensayo clínico PREDIMED se diseñó para demostrar con el máximo nivel de evidencia científica los efectos de una dieta mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular^{12,13}. En total se incluyeron 7.447 participantes, de edad entre 55 y 80 años (varones) o 60 y 80 años (mujeres) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con una alta probabilidad de presentarlas, ya que se trata de sujetos con alto riesgo vascular. Estos participantes se asignaron de forma aleatoria a tres grupos de intervención dietética: a un grupo se les aconsejó seguir una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen (2.487 participantes), a otro grupo seguir una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (2.396 participantes) y al tercer grupo seguir una dieta baja en todo tipo de grasa (2.349 participantes). Los participantes asignados al grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen reciben información sobre los beneficios para la salud, el uso y conservación del aceite, mientras que los asignados al grupo dieta mediterránea suplementada con frutos secos reciben información sobre los tres tipos de frutos secos usados en el ensayo (ver www.predimed.org). Al grupo bajo en grasa, se les recomienda seguir una dieta baja en todo tipo de grasa, animal y vegetal (grupo control).

En el grupo dieta mediterránea y aceite de oliva, el objetivo es consumir >40 g/d de aceite de oliva virgen, porque es el consumo medio que se ha visto protector en países con una incidencia baja de enfermedad cardiovascular¹⁴⁻¹⁵. Los participantes pertenecientes al grupo dieta mediterránea y frutos secos reciben nueces, avellanas y almendras, y se aconseja una ingesta media de 30 g/d. Todos los participantes incluidos evaluados anualmente. El objetivo principal del estudio es la valoración de la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de un agregado que incluye como *variables primarias* la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario (*secondary end-points*) son la incidencia de cáncer (mama, colorectal, pulmón y gástrico), diabetes y la mortalidad global. También se valoran los efectos sobre presión arterial, adiposidad, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular.

Aunque los resultados finales no se tendrán hasta principios del año 2012, actualmente ya disponemos de interesantes resultados sobre los efectos de una intervención con dieta mediterránea sobre los factores de riesgo vascular y otras

variables intermedias relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Así, en un estudio piloto realizado con los 772 participantes incluidos durante los primeros 6 meses del proyecto, pudo comprobarse que una intervención con una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos mejoraba a los 3 meses el metabolismo de la glucosa, reducía la presión arterial, mejoraba el perfil lipídico y disminuía los marcadores de inflamación relacionados con la arteriosclerosis¹². En estudios posteriores, se comprobó además que esta intervención también mejoraba reducía la concentración plasmática de LDL-colesterol oxidada y otros marcadores sistémicos de oxidación¹⁶, así como los parámetros inflamatorios celulares y séricos relacionados con la aparición y progresión de la arteriosclerosis¹⁷. Al año de intervención, se ha comprobado que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos además de reducir la presión arterial en los sujetos hipertensos provoca cambios en la composición lipídica y propiedades estructurales de las membranas de los eritrocitos¹⁸ y paralelamente también reduce la incidencia de síndrome metabólico¹⁹. Estos efectos son independientes de los polimorfismos de los principales genes implicados en los cambios lipídicos²⁰ o la respuesta inflamatoria²¹. Finalmente, merece destacarse que la dieta mediterránea sin restricción calórica es un arma altamente útil en la prevención de diabetes mellitus en los pacientes con alto riesgo vascular²².

Bibliografía

1. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006;64:S27-47.
2. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96.
3. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Salud Pública. Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2004.
4. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337:1491-1499.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373:929-940.

6. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr.* 2002;41:153-160.
7. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 (en prensa).
8. Buckland G, González CA, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1518-1529.
9. 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;99:779-785.
10. Robertson RM, Smaha L. Can a Mediterranean-style diet reduce heart disease? *Circulation* 2001;103:1821-1822.
11. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
12. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. for the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
13. Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2011 (in press).
14. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr.* 2002;5:1227-1242.
15. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353:1547-1557.
16. Fitó M, Guxens M, Corella D, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:1195-1203.

17. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:248-256.
18. Barceló F, Perona JS, Prades J, et al. Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. *Hypertension.* 2009;54:1143-1150.
19. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-2458.
20. Corella D, Carrasco P, Fitó M, et al. Gene-environment interactions of CETP gene variation in high cardiovascular risk Mediterranean population. *J lipid Res.* 2010;51:2798-2807.
21. Corella D, González JI, Bulló M, et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts.
22. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34:14-9.

Figura 1. Pirámide de la Dieta Mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010) (Source: *Mediterranean Diet Foundation*, www.dfmed.org).

