

El estudio PREDIMED: Impacto de la dieta mediterránea en la prevención y manejo de la diabetes

Pilar Buil-Cosiales

MyF, Fundación redGDPS

Javier Díez-Espino

MyF, Fundación redGDPS

RESUMEN

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) es un ensayo de intervención aleatorizado que ha demostrado que la dieta mediterránea (Dietmed), suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos (FS), es eficaz no solo en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sino también en la mejora del control metabólico y la reducción de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes.

Los principales hallazgos indican que la Dietmed reduce el riesgo de desarrollar DM2 en un 30 % aproximadamente, un beneficio que parece ser independiente de la pérdida de peso. Además, en pacientes que ya padecen diabetes, esta dieta protege contra eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular), reduciendo el riesgo en un 29 %, aproximadamente. Otros beneficios observados incluyen la protección contra la enfermedad arterial periférica, la fibrilación auricular (especialmente con AOVE), la depresión y el cáncer de mama. Para evaluar y fomentar la adherencia, se utiliza la escala MEDAS de 14 puntos, que sirve tanto como herramienta de medida como recurso educativo.

Los resultados se han visto ratificados utilizando el mismo instrumento en otras cohortes y también en un ensayo clínico de prevención secundaria en nuestro país.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, dieta mediterránea.

Keywords: diabetes, type 2, cardiovascular disease, diet mediterranean.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la aceptación de la dieta mediterránea (Dietmed) como un patrón dietético que disminuye el riesgo cardiovascular (RCV) está fuera de discusión. También en el campo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha demostrado su eficacia, tanto en su prevención como en la mejora del control metabólico y en la disminución de las complicaciones cardiovasculares¹. Las principales asociaciones en el seguimiento y control de la DM2, como la American Diabetes Association (ADA), la postulan como un patrón eficaz para su control^{2,3}.

¿QUÉ ES LA DIETA MEDITERRÁNEA?

Podríamos definirla como la dieta que se ha llevado a cabo en la cuenca mediterránea, donde crece el olivo, a lo largo de los siglos, sin embargo, no es hasta después de la Segunda Guerra Mundial que sus aspectos beneficiosos se empiezan a reconocer tanto por los científicos como por la población.

En los años 50, Leland Allbaugh⁴ encontró, tras realizar un estudio casa a casa en Creta para conocer, entre otros, sus hábitos dietéticos, una asociación inversa entre los patrones

dietéticos saludables de la postguerra en Creta, una zona entonces deprimida del Mediterráneo y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Con posterioridad, el *Estudio de los siete países* (*The Seven Country study*)⁵, estudio ecológico dirigido por Ancel Keys, corroboró esta asociación cuando examinó los patrones dietéticos y el riesgo cardiovascular (RCV) en varias poblaciones y comprobó una menor incidencia de ECV en el área mediterránea (Creta y Grecia) y en Japón en comparación con el norte de Europa y América. Pero este era, como decimos, un estudio ecológico y, por lo tanto, solo podemos afirmar con certeza que los países del mediterráneo (Grecia) tenían una menor mortalidad⁶. Posteriormente este autor describiría la Dietmed como “una dieta con una gran cantidad de vegetales de los que desconocía los nombres, bañados en aceite de oliva”.

No obstante, en los años 80 todavía se seguía preconizando una dieta baja en grasa (DBG), con un máximo de un 30 % de consumo de grasas (mejor 20 %), y alta en hidratos de carbono como la única forma de disminuir el RCV.

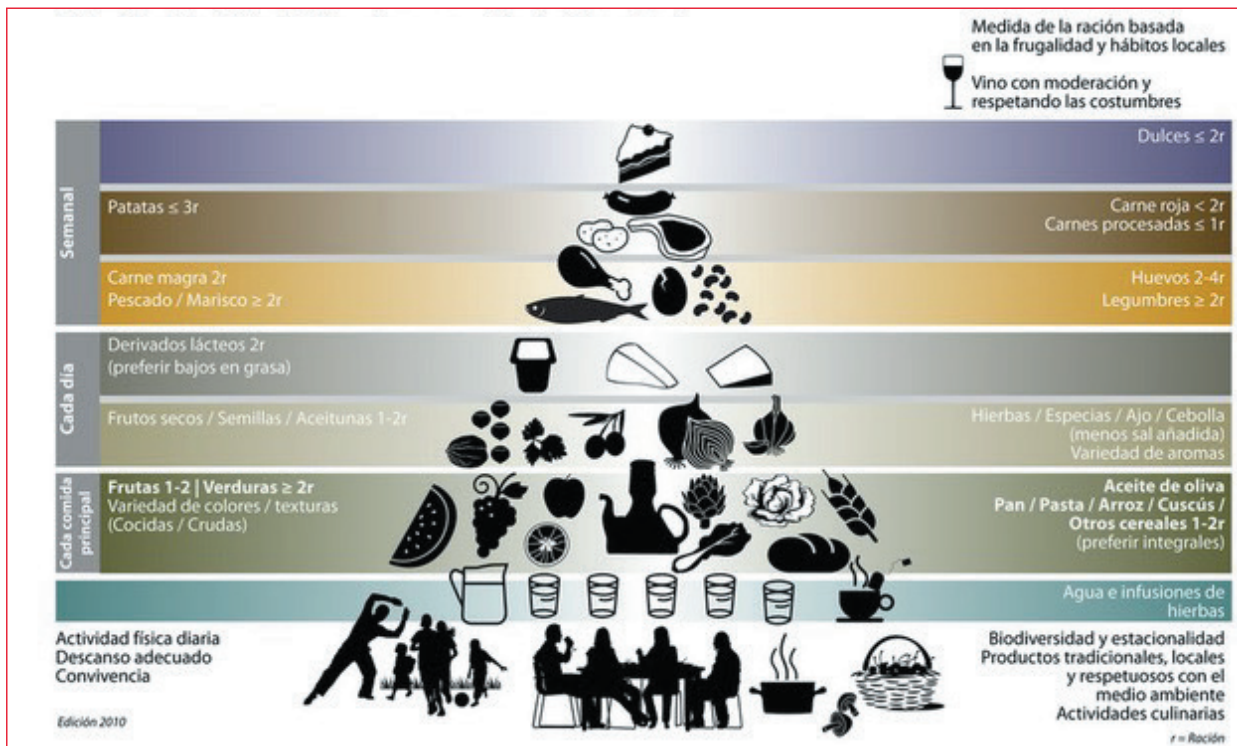
Sin embargo, la Dietmed no solo tiene diferencias en las dos cuencas del mar Mediterráneo, sino que también es diferente

según los países, e incluso dentro de un mismo país. Por tanto, es preciso definir los alimentos que unifican a esta zona.

La Dietmed se considera una dieta rica en grasas, la mayor parte grasas monoinsaturadas (como el aceite de oliva), proteínas de origen vegetal (como legumbres y frutos secos), y con un consumo abundantes de frutas y verduras⁷. En la mayoría de los países el consumo de lácteos es bajo y sobre todo a expensas de productos procesados (yogurt y queso). Además, tiene un bajo consumo de carnes rojas y alto en pescado. No obstante, se precisaba de una definición más operativa, que nos permitiera compararla en los distintos estudios.

En los años 90, A. Trichopoulou⁶ publicó un estudio de cohortes en el que se observaba una disminución de mortalidad en aquellos participantes con una mayor adherencia a la Dietmed. Para ello elaboró un primer índice con algunos de los alimentos más característicos de esta dieta. Este índice sufrió algunas variaciones a lo largo del tiempo y, finalmente, A. Trichopoulou⁸ elaboró un nuevo índice basado en nueve componentes dietéticos que asigna un máximo de nueve puntos (uno por cada criterio cumplido) según la mediana de consumo de la población estudiada. El índice otorga un punto por cada uno de los seis alimentos positivos cuyo consumo se

Figura 1. Pirámide de la Fundación Dieta Mediterránea.



Fuente: Bach-Faig A.¹⁵

situía por encima de la mediana (razón grasas monoinsaturadas/saturadas, vegetales, cereales, pescado, legumbres, y fruta y frutos secos); un punto por cada uno de los dos alimentos negativos si se consumen por debajo de la mediana (carnes rojas y lácteos); y un punto final por el consumo moderado de alcohol. Este sistema de puntuación se ha utilizado posteriormente para evaluar numerosos estudios de cohortes, comprobando de forma consistente que una mayor adherencia a la Dietmed se asocia a una menor incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV)⁹, mortalidad global¹⁰, DM2^{11,12} y cáncer¹³. No obstante, cabe destacar que este índice mide la adherencia a DietMed a posteriori, ya que al depender de la mediana de la población estudiada, los valores de referencia varían según los hábitos dietéticos específicos de cada grupo.

Posteriormente se elaboró una pirámide de Dietmed¹⁴ en 1995 y ya en 2011 la Fundación Dieta Mediterránea Internacional (grupo de consenso de múltiples países) publicó la pirámide de la Dietmed modificada con los estilos de vida como conocemos hoy (Figura 1)¹⁵ que es muy gráfica y va acompañada de un texto con las cantidades aconsejadas.

Aunque ambas dietas, la DBG y la Dietmed, tienen en común un alto contenido en frutas y vegetales, presentan una gran diferencia en el consumo de grasa, que es alto en la Dietmed, siendo en esta sobre todo a expensas del aceite de oliva.

Las evidencias científicas hasta aquí se basan en estudios ecológicos o de cohortes y, por tanto, no totalmente concluyentes, incluso el estudio *The women's Health Initiative Dietary Modification*, con casi 50.000 mujeres, randomizado, de intervención dietética, no consiguió demostrar que una DBG disminuía el RCV¹⁶. Así pues, era preciso realizar estudios de intervención aleatorizados para confirmar que la Dietmed disminuye este riesgo. Nace así el estudio PREDIMED, cuyo reclutamiento e intervención se inicia en 2003 y cuyos primeros resultados (según intención de tratar) fueron publicados en 2013.

Unos años después Mascha publicó un trabajo¹⁷ en el que se sugirió que podría haber un error en la aleatorización en este y otros muchos trabajos publicados. Los autores del estudio PREDIMED revisaron nuevamente los datos y se comprobó que, en uno de los nodos de reclutamiento, debido al tamaño de las poblaciones que participaban, se decidió realizar una

Tabla 1. Componentes de la dieta mediterránea. MEDAS.

1. ¿Usa el aceite de oliva como principal grasa para aliñar y para cocinar?	Sí
2. ¿Cuánto aceite consume usted al día?	≥ 4 cucharadas
3. ¿Cuántas raciones de verduras consume en un día? (una ración = 200 g)	≥ 2 (≥ 1 crudos)
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumos naturales) consume al día?	≥ 3
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas o productos cárnicos (como salchichas) consume al día? (una ración = 100-150 g)	<1
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, nata o crema consume al día? (1 ración = 12 g)	<1
7. ¿Cuántos dulces o bebidas carbonatadas consume al día?	<1
8. ¿Cuánto vino bebe a la semana?	≥ 7 vasos
9. ¿Cuántas raciones de legumbre consume a la semana? (1 ración = 150 g)	≥ 3
10. ¿Cuántas raciones de pescado o marisco consume a la semana? (100-150 g de pescado, 4-5 piezas o 200 g de marisco)	≥ 3
11. ¿Cuántas veces por semana consume dulces o pasteles industriales (no caseros) como magdalenas, bizcochos, galletas o flanes?	<1
12. ¿Cuántas raciones de frutos secos consume por semana? (una ración = 30 g)	≥ 3
13. ¿Consume preferentemente pollo, pavo, conejo en lugar de ternera, cerdo, cordero, salchichas...?	Sí
14. ¿Cuántas veces por semana consume pasta, arroz u otros alimentos acompañados de sofrito de tomate hecho en casa con tomate, cebolla, puerro o ajo y aceite de oliva?	≥ 2

Fuente: Adaptado de Schröder H.¹⁹

aleatorización por conglomerados, circunstancia que no se comunicó al resto de los investigadores. El reanálisis de los datos, que fueron publicados nuevamente en 2018¹⁸, confirmó los resultados, tras eliminar del mismo a los pacientes que pertenecían a este nodo.

¿EN QUÉ CONSISTIÓ EL ESTUDIO PREDIMED?

El estudio PREDIMED es un estudio de intervención aleatorizado cuyo objetivo principal era comprobar si una Dietmed suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos (FS) disminuía los eventos cardiovasculares mayores: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal (MACE), más que una dieta baja en grasa, que, como se ha comentado más arriba, en esos momentos era la que se preconizaba como la dieta a seguir. Para ello, se asignaron aleatoriamente a 7447 participantes de 55 a 80 años sin enfermedad cardiovascular previa, pero con alto riesgo cardiovascular (diabetes o tres factores de riesgo cardiovascular), a uno de tres grupos de intervención: uno de ellos con la DBG (30 % de grasa, 10 % saturadas) recomendada por la AHA y los otros dos con Dietmed suplementada en un grupo con AOVE y en otro con FS (nueces, almendras y avellanas). Debemos señalar que estos participantes representan bastante a nuestra población y que fueron reclutados en 10 nodos repartidos por toda España (norte, sur, islas, levante), habiendo participantes no solo en zona urbana, sino también en zona rural.

La intervención fue realizada por dietistas en los tres grupos, de forma individual y grupal. Al finalizar el estudio los participantes de los dos grupos con Dietmed tenían una ingesta de un 40 % de grasas del total de la ingesta calórica.

Cabe destacar, por su trascendencia, que para el estudio PREDIMED se elaboró una nueva escala de adherencia a la Dietmed de 14 puntos (MEDAS), que fue validada a lo largo del estudio¹⁹ (Tabla 1) y que nos indica la cantidad de cada alimento que la definen. Por otra parte, nos aporta la ventaja de que, a la vez que es un instrumento de medida, también se puede utilizar como una herramienta educativa.

¿QUÉ HA APORTADO EL ESTUDIO PREDIMED EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES?

Se realizó un análisis de subgrupo²⁰ en aquellos pacientes que no tenían DM2 al inicio del estudio (n = 3541). Durante el mismo, se registraron 80, 92 y 101 nuevos casos de DM2 en

los grupos de AOVE, FS y DBG, respectivamente. Las tasas de incidencia fueron de 16,0; 18,7 y 23,6 casos por 1000 años-persona en los grupos de AOVE, FS y DBG, respectivamente —con un riesgo relativo (RR) de 0,60 (IC al 95 %: 0,42-0,84) para la dieta suplementada con AOVE y 0,82 para la dieta con FS en comparación con el grupo de control. Al unir los dos grupos de intervención, se observó una reducción del 30 % (HR 0,7 IC al 95 % 0,54-0,92) en el RR de DM2. Los cambios en el peso, el perímetro de cintura y el ejercicio físico fueron escasos en los tres grupos y no diferían entre ellos. Parece así, que la Dietmed disminuye el riesgo de DM2 independiente de la pérdida de peso.

Como en el estudio PREDIMED la ingesta era *ad libitum*, es decir, a voluntad, sin restricciones, y se constató que los participantes de los dos grupos de intervención tenían un consumo calórico superior al grupo control, sin que eso supusiera un incremento significativo de peso, los investigadores decidieron dar un paso más allá y realizar un segundo ensayo con una Dietmed con restricción calórica, añadiendo además otro de los estilos de vida más relacionados en la literatura con la prevención del RCV y DM2: el ejercicio físico. Este estudio se llamó PREDIMED PLUS²¹. En este caso también se decidió dar más énfasis a los cereales integrales, que eran los que se consumían en el Mediterráneo en los años 50 y que han sido asociados también a un descenso del RCV. Se elaboró una nueva escala, ahora con 17 puntos (erMedDiet) (Tabla 2). Se reclutaron pacientes con síndrome metabólico y/u obesidad y se asignaron aleatoriamente a dos ramas: una con Dietmed y sin restricción calórica (que equivaldría al grupo de intervención del estudio PREDIMED) siguiendo la escala de 14 puntos MEDAS y otra, con la intervención, haciendo hincapié en la pérdida de peso y el ejercicio físico, siguiendo la escala erMedDiet. Al grupo de intervención se les aconsejó una ingesta grasa entre el 35 y el 40 % de las calorías totales, mayoritariamente a partir de AOVE y FS; un 20 % de proteínas, preferiblemente vegetales, y entre un 40 y un 45 % de hidratos de carbono, con un consumo de fibra entre 30 y 35 gramos. En ambos grupos la intervención la realizaron dietistas, con más intensidad en el grupo de intervención. A ambos grupos se les entregó un litro de AOVE al mes. El reclutamiento duró desde 2013 a 2016 con una intervención de seis años. Los datos del resultado principal (ECV) todavía se están analizando, esperamos tenerlos en breve.

Pero ya tenemos publicados los datos de prevención de DM2. De los 6874 participantes reclutados para estudio PREDIMED-Plus, 4746 pacientes no tenían DM2 al inicio del estudio. Al comparar ambos grupos²² tras una mediana de seguimiento de 6,6 años, el grupo de intervención tuvo una reducción de riesgo

Tabla 2. Componentes de la dieta mediterránea restringida en energía erMedDiet. 17 puntos.

1. Uso culinario exclusivo de aceite de oliva virgen (exclusivamente de la variedad extra virgen) para cocinar, aderezar ensaladas y para untar.	Sí
2. Consumo de frutas (piezas).	≥ 3 por día
3. Consumo de verduras y hortalizas ≥ 2 raciones/día (por lo menos una de ellas en forma de ensalada). (ración = 200 g)	≥ 2 /día
4. Reducción del consumo de pan blanco a 1 ración = 75 g.	≤ 1 rac / día
5. Consumo de cereales y pasta integrales.	≥ 5 veces/sem
6. Consumo (una ración = 100-150 g) de carne roja, hamburguesas o productos cárnicos (jamón, salchichas, etc.) por semana.	≤ 1 ración
7. Consumo de mantequilla o de nata a la semana (1 ración = 12 g).	< 1 porción
8. Consumo de bebida azucarada o zumo de fruta con azúcar añadido por semana.	< 1 bebida
9. Consumo de legumbres (1 ración = 150 g cocida).	≥ 3 rac/sem
10. Consumo de pescado o mariscos (1 ración: 100-150 g de pescado, o 4-5 unidades o 200 g de marisco).	≥ 3 rac/sem
11. Consumo de dulces, tales como pasteles, galletas, bizcochos o natillas.	< 3 uni/sem
12. Consumo de frutos secos (cacahuetes incluidos) (1 ración = 30 g).	≥ 3 rac/sem
13. Consumo de pollo, pavo o carne de conejo en lugar de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas.	Sí
14. Uso de sofrito (salsa hecha con tomate y cebolla, puerros o ajo, a fuego lento, con aceite de oliva).	≥ 2 vec/sem
15. No añadir azúcar a las bebidas (café, té), sino que se sustituirá por edulcorantes no calóricos artificiales.	Sí
16. Reducir el consumo de pasta o arroz a (salvo productos integrales).	≤ 1 rac/sem
17. Beber los hombres entre 2-3 vasos de vino al día, y las mujeres entre 1-2 vasos de vino al día.	Sí

Fuente: Adaptado de Álvarez-Álvarez I.³³

absoluto de DM2 del 3,4% y de un 31% en el RR. Se observó una interacción con el sexo, con un descenso menor en el sexo femenino (RR 0,87), que presentaba significación estadística. La incidencia acumulada fue de 23,2 y 18,7 casos por 1000 personas-año respectivamente (en el análisis multivariante). También en las mujeres se observó un menor descenso de peso, que quizá podría explicar estas diferencias. La pérdida de peso había sido inferior a otros estudios de prevención de DM2 en general (tan solo un 3,7% en general: 3,4 kg en hombres vs. 2,3 en mujeres). Debemos recordar que en este segundo estudio el grupo control ya tenía el beneficio de la Dietmed demostrado en el estudio PREDIMED. Los dos grupos partieron de alrededor de 8,5 en la nueva escala de erMedDiet de 17 puntos, con mejoras importantes en ambos grupos a lo largo del estudio, pero fueron mayores en el grupo de intervención (algo más de 2 y 4 puntos, respectivamente).

Hasta ahora hemos visto los dos estudios analizando los resultados con la intención de tratar. Podemos preguntarnos si verdaderamente los participantes cumplían realmente con las recomendaciones de las dietistas a pesar de lo referido en los cuestionarios. En el estudio PREDIMED, según el MEDAS, la diferencia al finalizar el seguimiento fue de casi dos puntos entre ambos grupos de intervención y el grupo control en la adherencia a la Dietmed. Para valorar la adherencia a las recomendaciones se realizó, además, un estudio en una muestra de participantes con una medición de biomarcadores. En el 10% de los participantes se determinó el nivel hidrotiroxol urinario para comprobar si había diferencias en el consumo de AOVE, y en el 5% el de ácido alfa-linolénico en plasma para medir el consumo de FS. Al finalizar el estudio, el cambio en los biomarcadores demostró una buena adherencia a lo recomendado según el grupo de intervención¹⁸.

Pero demos otra vuelta de tuerca a los datos, esto son medias, no todos los participantes en los tres grupos seguían las recomendaciones al pie de la letra. Así, al finalizar el seguimiento en el grupo control, un 23,2 % de participantes tenían un MEDAS ≥ 10 puntos y en los grupos de intervención tan solo alrededor de un 60 % llegó a esa puntuación. Por ello, había llegado el momento de saber qué pasaba con estos participantes, para lo que se realizó el análisis de los datos según el seguimiento de protocolo²³ y, para disminuir el sesgo de la adherencia a la escala, se realizó la media de la escala MEDAS (14 puntos) de todos los años, medición que recoge mejor la variación de la ingesta de alimentos a lo largo del tiempo y aumenta la validez y la robustez de la medida²⁴.

La incidencia de DM2 fue de 27,8 casos por 1000 personas-año (< 8 puntos en la escala MEDAS), 20,1 casos (de 8 a < 10 puntos), 16,1 casos (10 a < 12 puntos) y 13,8 casos (≥ 12 puntos), con una *p* de tendencia < 0,001, con una HR de 0,48 (IC al 95 % 0,26-0,90) al comparar el resultado MEDAS superior a 12 puntos con el inferior a 8 puntos en el análisis multivariado ajustando también por grupo de intervención. Por cada incremento en dos puntos de la escala, también en el análisis ajustado, la HR es de 0,82 (0,70-0,96). En el análisis estratificado llama la atención que el efecto protector de la dieta era mayor en las mujeres, HR 0,63 (IC al 95 % 0,44-0,88), que en los hombres.

Pero los estudios de dietética nutricional siempre nos plantean otro posible sesgo, que es si lo que estamos midiendo se corresponde con la ingesta del paciente. Para ello, con una submuestra de PREDIMED y de otras cohortes se validó una firma metabólica en plasma compuesta por 67 metabolitos de Dietmed que también se ha relacionado con el riesgo cardiovascular²⁵. En concreto, se observó un HR de 0,49 (IC al 95 % 0,29-0,84) para el desarrollo de DM2 en aquellos participantes con una firma metabólica en plasma de MEDAS ≥ 10 puntos, comparado con los que tenían una firma metabólica inferior a 8 puntos.

¿QUÉ APORTA EL ESTUDIO PREDIMED EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS EN LOS PACIENTES CON DIABETES?

En la población del estudio PREDIMED casi la mitad de los pacientes tenían DM2, lo cual ha permitido obtener resultados válidos en estos pacientes. El objetivo principal del estudio PREDIMED (Estruch 2018)¹⁸, como hemos comentado con

anterioridad era la disminución de eventos cardiovasculares (MACE), en el que se comprobó en el global de la muestra que la intervención (AOVE o FS) protegía frente a la ECV [HR de 0,70 (IC al 95 % 0,55-0,89)], datos que en el análisis de sensibilidad fueron muy similares en los 3624 participantes con DM2 [HR 0,71 (IC al 95 % 0,51-0,98)].

Disponemos de más resultados de la intervención, también según la intención de tratar. La intervención fue protectora para la enfermedad arterial periférica tanto en el grupo de AOVE con una disminución del riesgo del 64 % (IC al 95 % 35-79 %) como en el grupo suplementado con FS 46 % (IC al 95 % 8-68 %)²⁶ aunque en este caso no disponemos de información en pacientes con DM2. Solo el grupo con suplementación de AOVE obtuvo protección frente a la fibrilación auricular²⁷ HR 0,63 (IC al 95 % 0,45-0,88), resultado que se mantuvo también en aquellos pacientes con DM2 (HR 0,48, IC al 95 %, 0,30-0,78). Así pues, la Dietmed disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y fibrilación auricular también en los pacientes con DM2.

Estos resultados se han corroborado también en un estudio de prevención secundaria realizado en nuestro país, utilizando como apoyo el cuestionario MEDAS, consiguiendo una reducción significativa en pacientes con cardiopatía isquémica²⁸.

Pero el estudio PREDIMED ha aportado beneficios en la prevención de otras enfermedades crónicas, siempre evaluando la intervención y según la intención de tratar. Así demostró un descenso del cáncer de mama en las mujeres del grupo de intervención con AOVE, HR 0,32 (IC al 95 % 0,13-0,79), que en el análisis de sensibilidad se mantiene en las pacientes con DM2, HR 0,22 (IC al 95 % de 0,05-0,88)²⁹. Cuando comparamos con los dos grupos de intervención juntos se mantienen los resultados para todos los participantes, pero no entre los pacientes con DM2 que, aunque presenta una HR similar (0,37), el intervalo de confianza incluye el 1 (IC al 95 % de 0,13-1,07). Quizá sea debido al tamaño de esta muestra, pero no lo podemos asegurar. Debemos valorar la dificultad de encontrar correlación entre exposición y cáncer en general, tanto en estudios de cohortes como en ensayos clínicos, ya que distintos cánceres tienen distintos factores de riesgo. Por otro lado, dado que la mayoría tienen una incidencia tan baja (muchos están dentro del grupo de enfermedades raras), el diseño más habitual hasta ahora para demostrar los factores de riesgo son los estudio casos-control y los grandes metaanálisis de grandes cohortes. Precisamente un metaanálisis de este tipo, con un total de 3,2 millones de participantes¹³ ha encontrado menor riesgo de mortalidad por cáncer en aquellos participantes que seguían una Dietmed (HR 0,87, IC al 95 %

0,82-0,92), así como asociación inversa con significación estadística para cáncer colorrectal, cabeza y cuello, mama, gástrico, vejiga y cáncer respiratorio. Aunque no lo podemos asegurar, y dado que hasta ahora los datos se han repetido también para los pacientes con DM2, podemos pensar que una Dietmed también disminuye el riesgo de mortalidad por cáncer en pacientes con DM2.

Un caso especial ha sido el estudio de la Dietmed y la depresión en PREDIMED. Entre los 1958 pacientes con DM2 que al inicio no tenían depresión se diagnosticaron 113 nuevos casos. En los dos grupos de intervención valorados conjuntamente se observó una disminución del riesgo, pero no alcanzó significación estadística. Sin embargo, en los pacientes con Dietmed suplementada con FS sí que se apreció una asociación inversa con el riesgo de depresión (HR 0,59 IC al 95 % 0,36-0,98)³⁰.

OTROS RESULTADOS DEL ESTUDIO PREDIMED

El estudio PREDIMED también ha aportado conocimiento utilizando los 7447 participantes como una cohorte. Estudios de cohortes con Dietmed hay muchos por lo que prioritariamente se han comentado en este artículo tan solo los análisis de la intervención como tal, que es lo verdaderamente interesante del estudio PREDIMED. Se trata de una intervención aleatorizada, por lo que se supone que entre los tres grupos la única diferencia es la intervención y la posibilidad de sesgos es escasa. Esto da un especial valor a estos resultados que no le dan los estudios de cohortes. No obstante, comentaremos algún análisis más novedoso.

El papel de la ingesta de vino es uno de los ítems más controvertidos del estudio PREDIMED. La Dietmed siempre se había distinguido por una ingesta de vino en las comidas, esta ya había sido tenida en cuenta en el índice de A. Trichopoulos⁸ y, en el caso de MEDAS¹⁹, con la asignación de un punto por la ingesta de entre 7 y 14 unidades de vino a la semana. Varias cohortes han encontrado una relación entre la ingesta de alcohol y la mortalidad por cáncer y algunos cánceres también se habían podido relacionar con la ingesta de alcohol, por ello siempre ha sobrevolado la duda sobre si el beneficio del consumo de alcohol en la enfermedad cardiovascular quedaba anulado por el perjuicio en el cáncer. Un estudio reciente³¹ analizó los datos de los pacientes del estudio PREDIMED como una cohorte para evaluar tanto la enfermedad cardiovascular como la mortalidad total en un seguimiento extendido a 16 años. La investigación examinó el consumo de vino empleando tanto el criterio incluido en el cuestionario MEDAS como los datos recogidos en el

cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Para ello se hicieron cuatro grupos: aquellos participantes con un MEDAS inferior a 9 puntos sin ingesta de vino, aquellos participantes con MEDAS inferior a 9 puntos con ingesta de vino y los mismos dos grupos para los participantes con MEDAS superior a 9 puntos. El resultado fue que para los participantes con más de 9 puntos en la escala MEDAS sin vino el riesgo de mortalidad por cualquier causa fue de 0,77 (IC al 95 % de 0,68-0,87) y cuando se incluía el punto de consumo moderado de vino el HR fue de 0,67 (IC al 95 % de 0,57-0,78). En este estudio también se analizó la ingesta de vino y de alcohol que los participantes declaraban en la encuesta dietética y encontraron que para aquellos participantes con ingesta de 0,5 a 3 unidades día de vino comparados con los abstemios el riesgo de mortalidad total fue de 0,79 (IC al 95 % 0,67-0,92), cuando comparábamos aquellos participantes con una ingesta superior o igual a 3 unidades, el HR fue similar, 0,81, pero perdía la significación estadística (IC al 95 % 0,57-1,16), quizás por lo pequeño del grupo. Datos similares se obtuvieron al analizar la ingesta de alcohol en general. No sabemos si estos resultados serían similares en pacientes con DM2, pero dado que en casi todos los análisis de sensibilidad se mantenía un resultado similar en estos pacientes nada nos hace pensar que fuera distinto en este caso.

El metaanálisis sobre cáncer y dieta mediterránea comentado anteriormente¹³ (MORZE) también estudió el efecto del vino y encontró una asociación inversa (HR 0,92, IC al 95 %: 0,87-0,97) entre un consumo moderado y el resto (tanto menor como mayor) en la mortalidad total. Varios factores se han asociado con un aumento de cáncer y el consumo de alcohol como son el aumento de la síntesis de radicales libres de estrés oxidativo (ROS), la supresión de la respuesta inmune tumoral así como la metabolización del etanol en acetaldehído y el daño al ADN, pero por otra parte también se ha asociado al efecto preventivo del vino un potencial efecto antitumoral del resveratrol.

No obstante, ambos son estudios de cohortes y entran en colisión con lo observado en otras cohortes que han tenido resultados diferentes. Para dirimir esta cuestión necesitamos, nuevamente, un estudio de intervención. En estos momentos hay en España un ensayo aleatorizado de no inferioridad en marcha con dos grupos, uno de ellos recibirá consejo de abstinencia y el otro de ingesta moderada de vino, es el estudio UNATI³², que esperemos nos añada luz a este tema tan controvertido.

El estudio PREDIMED es un estudio de intervención solo en dieta, pero no debemos olvidar que la Dietmed se ha asociado también con un estilo de vida y una serie de factores que la diferencian del resto, como son comer en grupo, o en familia, una forma de cocinar diferente (sofritos a baja temperatura,

frituras de pescado...), la ingesta de alimentos de proximidad y de temporada, así como una comida principal al mediodía y no al finalizar el día, y la siesta, etc. Aunque aún falta mucho para saber cómo y cuánto influyen realmente estos factores en nuestra salud ya hay varios estudios que los han relacionado con una mejor salud cardiovascular. Un reciente consenso entre la Sociedad Española de Cardiología y la de Medicina Interna hace un repaso de estos estudios.³⁴

Estamos esperando con ilusión los resultados del estudio PREDIMED plus, no para conocer cómo mejora la Dietmed nuestra salud, que ya lo conocemos, sino para valorar si añadir una reducción calórica y ejercicio físico mejora todavía más.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hu FB, Drescher G, Trichopoulou A, Willett WC, Martínez-González MA. Three decades of the Mediterranean diet pyramid: A narrative review of its history, evolution, and advances. *Am J Clin Nutr*. 2025;122(1):17-28.
2. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;46(January):S89-131.
3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86.
4. Allbaugh LG. A case study of an underdeveloped area. Press PU, editor. Princeton, NY; 1953.
5. Kromhout D, Keys A, Pekkarinen M, Aravanis C. Food consumption patterns in seven countries. *Am J Clin Nutr*. 1988;49:889-94.
6. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, C A, Blackburn H, Buzina R, et al. The Diet And 15-Year Death Rate In The Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1986 Dec 1;124(6):903-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480>
7. Trichopoulou A, Lagiou P. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev*. 1997 Nov;55(11 Pt 1):383-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x. PMID: 9420448. No Title. *Nutr rev*. 1997;55(11):383-9.
8. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-608.
9. Shan Z, Li Y, Baden M, Bhupathiraju S, Wang D, Q S, et al. Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1090-1100. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2176. PMID: 32539102; PMCID: PMC7296454. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1090-100.
10. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Association of changes in diet quality with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):143-53.
11. Ahmad S, Demler OV, Sun Q, Moorthy MV, Li C, Lee I-M, et al. Association of the Mediterranean Diet With Onset of Diabetes in the Women's Health Study. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Nov 19;3(11):e2025466-e2025466. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25466>
12. Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. Mediterranean dietary pattern and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr*. 2022;61(4):1735-48.
13. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021;60(3):1561-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02346-6>
14. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6S):1402S-1406S.
15. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-84.
16. Howard B V., Van Horn L, Hsia J, Manson JAE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Jama*. 2006;295(6):655-66.
17. Mascha EJ, Vetter TR, Pittet JF. An Appraisal of the Carlisle-Stouffer-Fisher Method for Assessing Study Data Integrity and Fraud. *Anesth Analg*. 2017 Oct 1;125(4):1381-5.

CONCLUSIONES

La Dietmed suplementada con AOVE o FS, medida con la encuesta MEDAS, disminuye el riesgo de DM2, independientemente de la pérdida de peso; disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 así como el de fibrilación auricular; y disminuye el riesgo de depresión y cáncer de mama también en estos pacientes. MEDAS puede ser una buena herramienta tanto para valorar el grado de adherencia a la Dietmed o como instrumento educativo.

18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, 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(25):1-14.
19. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-5. doi: 10.3945/jn.110.135566. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21508208.
20. Salas-Salvadó J, Bullo M, Estruch R, M R, Covas MI, N I-J, et al. Original Research Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):10.
21. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2).
22. Ruíz-Canela M, Corella D, Martínez-González MÁ, Babio N, Martínez JA, Forga L, et al. Comparison of an Energy-Reduced Mediterranean Diet and Physical Activity Versus an Ad Libitum Mediterranean Diet in the Prevention of Type 2 Diabetes A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2025;178(10):1378-89.
23. Martínez-González MA, Montero P, Ruiz-Canela M, Toledo E, Estruch R, Gómez-Gracia E, et al. Yearly attained adherence to Mediterranean diet and incidence of diabetes in a large randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2023;22(1):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01994-2>
24. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding nutritional epidemiology and its role in policy. *Adv Nutr*. 2015;6(1):5-18.
25. Martínez-González MA, Planes FJ, Ruiz-Canela M, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Avances en nutrición de precisión y enfermedades cardiometabólicas. *Rev Española Cardiol*. 2025;78(3):263-71.
26. Ruíz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: The PREDIMED randomized trial. *Jama*. 2014;311(4):415-7.
27. Martínez-González MÁ, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130(1):18-26.
28. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz J, Torres-Peña J, Quintana-Navarro G, Fuentes R, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876-85.
29. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11).
30. Sánchez-Villegas A, Martínez-González, MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:208.
31. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Sayon-Orea C, Ruíz-Canela M, Timiraos J, Toledo E, et al. Wine consumption, Mediterranean diet, and cardiovascular risk in two Spanish cohorts. *Eur Heart J* [Internet]. 2026;1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf1081>
32. Barbería-Latasa M, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2025;121(16):2465-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf218>
33. Álvarez-Álvarez I, Martínez-González MÁ, et al. Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Nov;72(11):925-934. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.08.010. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30287240.
34. Pintó X, Pérez-Martínez P, Blanco-Vaca F, de Isla LP, Mostaza JM, Masana L, et al. Consenso sobre la Dieta Mediterránea y salud: un enfoque integral más allá de los nutrientes. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Clin Investig Arterioscler*. 2026;38(1):34-45.