

Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular

E. Ros

Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. Ciber CB06/03 Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. España.

La dieta mediterránea tradicional es una dieta alta en grasa por el alto consumo de aceite de oliva y contiene abundantes productos vegetales (cereales, verduras, legumbres, frutas y frutos secos). Además se consume pescado con frecuencia y las comidas se acompañan de vino. En cambio hay pocas carnes, lácteos y productos elaborados ricos en azúcar refinado. Estos hábitos alimentarios constituyen un paradigma de dieta saludable, ya que en varios grandes estudios epidemiológicos el grado de adherencia a los mismos se asocia a menores tasas de enfermedades cardiovasculares y a una menor mortalidad por cualquier causa. Diversos estudios clínicos controlados, en general con un tamaño muestral pequeño y a corto plazo, han demostrado que la intervención con dieta mediterránea o sus componentes principales tiene un claro efecto beneficioso sobre distintas variables intermedias de riesgo, como la presión arterial, el perfil lipídico, la tolerancia a la glucosa, el estado oxidativo, la inflamación y la función endotelial. Hasta ahora no se ha efectuado ningún estudio aleatorizado que evalúe los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea sobre variables "duras" de eventos clínicos cardiovasculares, lo cual debería proporcionar una evidencia científica de primer nivel de su efecto cardiosaludable. El estudio PREDIMED, en curso en nuestro país, se diseñó con este objetivo y se espera que demuestre sin lugar a dudas que la adherencia a la dieta mediterránea tiene un efecto protector del desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: dieta mediterránea, enfermedad cardiovascular, aceite de oliva.

Mediterranean diet and cardiovascular disease

The traditional Mediterranean diet is a high fat diet due to customary use of olive oil and it contains abundant vegetable products (cereals, legumes, fresh vegetables, fruits, and nuts). In addition, fish is a common staple and meals are usually accompanied by wine. On the contrary, the Mediterranean diet includes little consumption of meat, dairy products and commercial sweets rich in refined sugar. These eating habits constitute a healthy diet paradigm, since in several large epidemiological studies the degree of adherence to the Mediterranean diet is associated with lower rates of deaths due to cardiovascular diseases and to overall lower all-cause mortality. Several controlled clinical studies, usually short-term and with small sample sizes, have shown that intervention with the Mediterranean diet or its main components has a clear beneficial effect on intermediate risk markers, such as blood pressure, the lipid profile glucose tolerance, the oxidative status, inflammation, and endothelial function. Up to now, no randomized study has been conducted assessing the long-term effects of the Mediterranean diet on the "hard" endpoints of clinical cardiovascular events. Such studies are needed to provide first level scientific evidence on the heart-healthy benefits of these dietary habits. The ongoing PREDIMED study in Spain was designed for this purpose and is expected to provide clear evidence that adherence to the Mediterranean diet has a protective effect against development of cardiovascular diseases.

Key words: *mediterranean diet, cardiovascular disease, olive oil.*

Introducción

Tras más de 50 años de avances en epidemiología nutricional, iniciados con el pionero estudio

Correspondencia:
E. Ros.
Unidad de Lípidos.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico.
C./Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eros@clinic.ub.es
Recibido: 18 de mayo de 2007.
Aceptado: 4 de junio de 2007.

ecológico de Siete Países^{1,2}, se han acumulado numerosas evidencias que señalan los hábitos alimentarios de los países ribereños del mar Mediterráneo como los principales determinantes de una baja incidencia y mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y otras enfermedades crónicas prevalentes, junto con una larga esperanza de vida, en comparación con países del norte de Europa o EE.UU.¹⁻⁵. Este concepto ha puesto la dieta mediterránea en el punto de mira de epidemiólogos, nutricionistas y médicos de diversas especialidades de todo el mundo, además de agricultores, economistas de la salud, medios de comunicación y amplios segmentos de la población del mundo occidental.

Dieta mediterránea tradicional y actual

Fueron los resultados del estudio de Siete Países^{1,2} los que por primera vez señalaron las saludables características de la dieta consumida habitualmente en la década de 1950, época del estudio, en los países mediterráneos, al constatar que la esperanza de vida en los mismos era de las más altas del mundo y que las tasas de enfermedad crónicas relacionadas con la dieta eran de las más bajas, a pesar de unos servicios médicos más bien limitados. El patrón alimentario mediterráneo tradicional (tabla 1) se traduce en una amplia variedad de nutrientes cardiosaludables: es una dieta baja en ácidos grasos saturados (AGS) y colesterol (bajo consumo de carnes rojas y lácteos); la mitad o más de la grasa total está formada por ácidos grasos monoinaturados (AGM) procedentes del aceite de oliva; hay una presencia estimable de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de la serie n-3 procedentes del pescado; la dieta es baja en proteínas de origen animal; es alta en carbohidratos complejos, fibra alimentaria y compuesto antioxidantes (vitaminas E y C, β-caroteno, flavonoides), por la abundancia de alimentos de origen vegetal (cereales, verduras, frutas, legumbres y frutos secos); finalmente, el consumo moderado de vino se asocia a unas concentraciones más altas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) que la abstención de alcohol o el consumo de cerveza o bebidas destiladas, aparte de aportar polifenoles antioxidantes.

Hay que resaltar que los hábitos alimentarios de la mayor parte de las poblaciones del área mediterránea en la época del estudio de Siete Países difieren bastante del patrón dietético actual en los países de la ribera norte (europea) del

Mediterráneo, si bien continúa siéndolo en gran manera en las poblaciones de la ribera sur (africana), en clara correlación con las distintas condiciones socioeconómicas que por desgracia siguen distinguiendo el Norte del Sur. La revolución socioeconómica que tuvo lugar tras la II Guerra Mundial, con una progresiva "occidentalización" de las costumbres de los hasta entonces pobres países del sur de Europa, inició la evolución de los hábitos alimentarios a una mayor riqueza en proteínas de origen animal y azúcares simples, con un progresivo abandono de la dieta frugal y de subsistencia, a base de recursos locales y de temporada, que era la dieta mediterránea tradicional. Los cambios más importantes observados en los países mediterráneos desde 1961 hasta 2001⁶ indican un descenso acusado del consumo de cereales y legumbres (alimentos ricos en hidratos de carbono complejos), un aumento notable del consumo de carnes (particularmente de cerdo y pollo), leche y queso (y, por consiguiente, de grasa total y AGS), una reducción del consumo de vino, y un aumento llamativo del consumo de azúcar y dulces, incluyendo bebidas azucaradas. De todos modos, en España seguimos manteniendo algunas características favorables de la dieta mediterránea, como son el alto consumo de verduras, frutas, aceite de oliva y pescado⁷.

Bases epidemiológicas

El primer intento serio de investigar los hábitos dietéticos de la región mediterránea tuvo lugar poco después de la II Guerra Mundial. En 1948 la Fundación Rockefeller estudió las características sociodemográficas, económicas, sanitarias y dietéticas de 128 familias de la isla de Creta. Los ingredientes básicos de la dieta cretense eran cereales, legumbres, frutas y verduras con cantidades limitadas de carne, pescado y leche de cabra. Todas las comidas se acompañaban con pan, se consumía vino con moderación y las aceitunas y el aceite de oliva contribuían de modo importante al aporte energético total⁸.

Sin embargo, partiendo de simples comparaciones entre la dieta habitual y la morbilidad cardiovascular de distintas poblaciones, el estudio de Siete Países fue el primero que estableció unos paradigmas ya clásicos en epidemiología nutricional, a saber, que existe una relación directa entre la colesterolemia y el consumo de AGS procedentes de carnes y lácteos, alimentos de consumo habitual en los países nórdicos, pero poco comunes en la dieta mediterránea tradicional, y que ambas variables se asocian claramente con las tasas poblacionales de mortalidad por ECC^{1,2}. El seguimiento a 15 años de las cohortes originales mostró que las poblaciones del

TABLA 1
Hábitos alimentarios característicos de la dieta mediterránea tradicional

Aceite de oliva como principal grasa culinaria
Abundancia de alimentos vegetales
Verduras
Frutas
Cereales (en forma de pan o pasta)
Legumbres
Frutos secos
Consumo moderado de volatería y pescado
Ingestión regular y en cantidades moderadas de vino con las comidas
Bajo consumo de carnes rojas, leche, derivados lácteos y azúcares simples
Uso frecuente de especies y condimentos variados (limón, ajo, hierbas aromáticas: orégano, romero, perejil, tomillo, laurel, hinojo)

área mediterránea tenían no sólo una menor mortalidad por ECC, sino también una menor mortalidad total⁹. Lo que diferenciaba esencialmente los hábitos alimentarios del Mediterráneo de los de los países de la Europa septentrional y Norteamérica no era tanto la cantidad total de grasa como el tipo de ácidos grasos, en gran parte AGS a partir de grasas animales en éstos y en su mayoría AGM del aceite de oliva en aquéllos. El seguimiento de este estudio demostró también que la mortalidad coronaria se correlacionaba de modo inverso con el cociente AGM/AGS de la dieta⁹.

Publicaciones subsiguientes de otros subestudios de la relación dieta-salud en las cohortes del estudio de Siete Países hicieron hincapié en la asociación del consumo moderado de vino con unas cifras más altas de c-HDL en poblaciones mediterráneas en relación con el norte de Europa, donde se consume más cerveza y bebidas destiladas¹⁰, y en la relación inversa entre la ingestión de flavonoides, compuestos antioxidantes abundantes en las frutas, verduras, té y vino tinto, y la mortalidad por ECC a los 25 años de seguimiento¹¹. Finalmente son llamativos los resultados del estudio MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las concentraciones plasmáticas de α -tocoferol (la forma más activa de vitamina E) en varones adultos de 16 regiones europeas con distintas tasas de mortalidad coronaria, pues se encontró una fuerte correlación inversa ($r^2 = 0,62$) entre la mediana de la concentración de α -tocoferol y la tasa de mortalidad local por ECC, y eran precisamente los individuos de las regiones mediterráneas estudiadas (Cataluña, Israel, sur de Francia y sur de Italia) los que tenían más vitamina E en plasma y menor mortalidad coronaria, al contrario que las poblaciones de Finlandia y Escocia¹². En tiempos más recientes, dos grandes estudios prospectivos, el seguimiento a 4 años de la cohorte poblacional griega del estudio EPIC de unas 20.000 personas⁴ y el estudio HALE de seguimiento a 10 años de 2.300 individuos sanos de edad avanzada⁵, han confirmado la asociación epidemiológica entre la adherencia a la dieta mediterránea y una menor mortalidad por cualquier causa. Además, en el estudio EPIC de Grecia el consumo de frutas y frutos secos y el cociente AGM/AGS fueron factores predictores de una menor mortalidad total por ECC y por cáncer⁴. Finalmente, como se ha revisado recientemente con detalle¹³⁻¹⁷, existen numerosas evidencias epidemiológicas que sugieren un notable efecto beneficioso para la salud en general y la salud cardiovascular en particular del consumo habitual de varios ingredientes básicos de la alimentación mediterránea: aceite de oliva¹³, vino¹⁴, verduras y frutas¹⁵, frutos secos¹⁶ y pescado¹⁷.

Las limitaciones de espacio no me permiten revisar los numerosos estudios epidemiológicos que han asociado una mejor adherencia de la dieta mediterránea o un mayor consumo de sus componentes paradigmáticos, como el aceite de oliva, con una menor frecuencia de varios factores de riesgo cardiovascular clásicos, como obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia, o con una menor potencia de nuevos marcadores de riesgo, como las concentraciones circulantes de moléculas de trombosis, oxidación, inflamación y activación endotelial. Por el mayor nivel de evidencia científica que proporcionan sí revisaré brevemente los estudios clínicos aleatorizados de intervención con dieta mediterránea.

Estudios clínicos

Se han llevado a cabo numerosos estudios de intervención dietética, en general en series pequeñas y a relativamente corto plazo, con el objetivo de comparar los efectos sobre variables intermedias de riesgo cardiovascular de dietas de tipo mediterráneo y otros patrones alimentarios. Sin embargo, muchos de estos estudios, sobre todo los efectuados en países anglosajones, equiparan con la dieta mediterránea un patrón dietético bajo en grasa, ciertamente saludable, caracterizado por un alto consumo de vegetales, legumbres, frutas y cereales integrales y una ingestión reducida de carnes, derivados lácteos con alto contenido graso y cereales refinados, que es similar con respecto al contenido de estos alimentos, pero no suele incluir dos componentes fundamentales de la dieta mediterránea: aceite de oliva y vino. Esta "dieta mediterránea anglosajona" es beneficiosa en muchos de sus componentes, pero en sentido estricto no es el patrón alimentario característico de los países mediterráneos, que es una dieta claramente alta en grasa gracias a la utilización del aceite de oliva como principal grasa culinaria.

La tabla 2 contiene los datos principales de todos los estudios clínicos publicados, con un diseño aleatorizado y un tamaño muestral suficiente, efectuados con dietas mediterráneas conteniendo al menos un 15% de la energía en forma de AGM por la inclusión de aceite de oliva en la dieta experimental¹⁸⁻³⁴. Este es el motivo por el que no se incluye el tan ampliamente comentado y discutido *Lyon Diet Heart Study*, en el que el consumo de una "dieta mediterránea", carente de aceite de oliva, pero suplementada con ácido alfa-linolénico (el ácido graso omega-3 vegetal), se asoció a una llamativa reducción de las tasas de reinfarto y muerte coronaria en pacientes con ECC previa³⁵. En la tabla 2 puede apreciarse cómo, en comparación con otros patrones

TABLA 2
Estudios clínicos aleatorizados que han comparado los efectos de la dieta mediterránea y otros patrones dietéticos sobre marcadores de riesgo cardiovascular

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	PAÍS	MUESTRA ESTUDIADA	DISEÑO	DURACIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS DMED FREnte A DIETA DE COMPARACIÓN
Estruch R, 2006 ¹⁸	España	772 individuos de alto riesgo cardiovascular	Paralelo: 2 DMed frente a dieta baja en grasa	3 meses	PA, lípidos, insulín-resistencia, PCR, inflamación	Mejoría de todas las variables
Michalsen A, 2006 ¹⁹	Alemania	101 pacientes ECC	Paralelo: DMed frente a dieta baja en grasa	1 año	Lípidos, insulina, PCR, fibrinógeno, Hcys	Sin diferencias en los cambios de las variables
Stachowska E, 2005 ²⁰	Polonia	37 pacientes con trasplante renal	Paralelo: DMed frente a dieta baja en grasa	6 meses	Estado oxidativo del plasma y hematíes	Reducción del estado oxidativo
Vincent-Baudry S, 2005 ²¹	Francia	212 sujetos con ≥ 1 factor de riesgo	Paralelo: DMed frente a dieta baja en grasa	3 meses	IMC, lípidos, glucosa, insulina, Hcys	Sin diferencias en los cambios de las variables
Bravo-Herrera MD, 2004 ²²	España	41 individuos sanos	Cruzado: DMed frente a dieta baja en grasa frente a dieta alta en grasa total y saturada	3 meses	Lípidos, expresión de factor tisular por los monocitos circulantes	Mejoría de todas las variables excepto c-HDL más bajo frente a dieta alta en grasa. Sin diferencias frente a dieta baja en grasa
Esposito K, 2004 ²³	Italia	180 individuos con síndrome metabólico	Paralelo: DMed frente a dieta baja en grasa	24 meses	IMC, PA, insulín-resistencia, lípidos, función endotelial, inflamación	Mejoría de todas las variables
Rodríguez-Villar C, 2004 ²⁴	España	21 pacientes con diabetes tipo 2	Cruzado: DMed frente a dieta baja en grasa	6 semanas	Control glucémico, lípidos, oxidación de LDL	Reducción lípidos de VLDL. Sin efecto sobre las otras variables
Ros E, 2004 ²⁵	España	21 sujetos con hipercolesterolemia	Cruzado: DMed frente a dieta similar con nueces sustituyendo 32% de la energía de los AGM	4 semanas	Función endotelial en la arteria braquial, PCR, Hcys, moléculas de adhesión, lípidos, marcadores oxidación	Reducción de la vasodilatación dependiente del endotelio, aumento de VCAM-1, colesterol total y c-LDL
Sondergaard E, 2003 ²⁶	Dinamarca	131 pacientes con hipercolesterolemia y ECC tratados con fluvastatina	Paralelo: DMed frente a dieta habitual	12 meses	Función endotelial en la arteria braquial	Mejoría
Toobert DJ, 2003 ²⁷	EE.UU. Gran Bretaña	279 mujeres menopáusicas con diabetes tipo 2	Paralelo: educación en DMed frente a dieta habitual	6 meses	IMC, PA, control glucémico, lípidos, calidad de vida	Mejoría en IMC, control glucémico y calidad de vida

TABLA 2
Estudios clínicos aleatorizados que han comparado los efectos de la dieta mediterránea y otros patrones dietéticos sobre marcadores de riesgo cardiovascular (continuación)

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	PAÍS	MUESTRA ESTUDIADA	DISEÑO	DURACIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS DMed FREnte A DIETA DE COMPARACIÓN
Singh N, 2002 ²⁸	Gran Bretaña	54 sujetos sanos	Paralelo: DMed frente a vitamina C, 1 g/día frente a placebo	6 semanas	Flujo arterial del antebrazo por plethysmografía	Mejoría
Fuentes F, 2001 ²⁹	España	22 varones con hipercolesterolemia	Cruzado: DMed frente a dieta baja en grasa tras fase de dieta alta en grasa total y saturada	4 semanas	Lípidos, función endotelial en la arteria braquial, inflamación	Mejoría de todas las variables frente a basal. Mejoría marginal de la vasodilatación dependiente del endotelio frente a dieta baja en grasa
Mezzano D, 2001 ³⁰	Chile	42 sujetos sanos	Paralelo: DMed frente a dieta alta en grasa. Se añade vino a partir del 2. ^º mes	90 días	Factores protrombóticos y profibrinolíticos	Mejoría de todas las variables, potenciada por la adición de vino
Pérez-Jiménez F, 2001 ³¹	España	59 sujetos sanos	Cruzado: DMed frente a dieta baja en grasa tras fase basal de dieta alta en grasa total y saturada	4 semanas	Lípidos, ácidos grasos libres, sensibilidad a la insulina, captación de glucosa por monocitos	Mejoría de todas las variables excepto c-HDL más bajo frente a dieta alta en grasa. Sin diferencias frente a dieta baja en grasa
Zambón D, 2000 ³²	España	49 sujetos con hipercolesterolemia	Cruzado: DMed frente a dieta similar con nueces sustituyendo 35% de la energía de los AGM	6 semanas	Lípidos, resistencia de las LDL al estrés oxidativo <i>in vitro</i>	Colesterol total y c-LDL más alto, sin cambios de otras variables
Ferro-Luzzi A, 1984 ³³	Italia	48 sujetos sanos	Secuencial: DMed frente a dieta alta en grasa	6 semanas	Lípidos	Colesterol total y c-LDL más bajo
Strazullo P, 1984 ³⁴	Italia	57 sujetos sanos	Secuencial: DMed frente a dieta alta en grasa	6 semanas	PA	PA sistólica más baja

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DMed: dieta mediterránea; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; Hcys: homocisteína; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PCR: proteína C reactiva; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. *Con la excepción de dos estudios italianos muy citados efectuados en la década de los ochenta, que no fueron aleatorizados, se incluyen sólo estudios de intervención dietética aleatorizados con objetivos de variables intermedias de riesgo cardiovascular en los cuales al menos una de las dietas fue una dieta mediterránea conteniendo >15% de la energía en forma de AGM, procedente en parte de aceite de oliva, y con una muestra de al menos 20 individuos.

alimentarios, la dieta mediterránea suele tener efectos beneficiosos sobre la mayoría de variables intermedias de riesgo cardiovascular. En los dos estudios que compararon una dieta mediterránea con una dieta enriquecida en nueces²⁵⁻³², ésta se asoció a mejores resultados, pero hay que destacar que los frutos secos son precisamente uno de los componentes habituales de la dieta mediterránea. Destacan por el tamaño muestral los resultados del estudio piloto a 3 meses del estudio PREDIMED¹⁸, el único gran estudio aleatorizado diseñado para evaluar los efectos de la dieta mediterránea durante 5 años sobre variables "duras" de eventos clínicos cardiovasculares en sujetos sanos pero de alto riesgo cardiovascular (www.predimed.org). Esperamos que este estudio proporcione las evidencias científicas de primer nivel imprescindibles para que el paradigma de la dieta mediterránea como uno de los puentes de la prevención cardiovascular se incorpore de pleno derecho a las recomendaciones de salud pública y nutrición comunitaria.

Bibliografía

- Importante.
 - Muy importante.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41 (Suppl I):1-211.
 - Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
 - Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokoski 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;353:1547-57.
 - Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608.
 - Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10 year mortality in elderly European men and women. The HALE Project. *JAMA*. 2004;292: 1433-9.
 - García-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr*. 2006;9:53-60.
 - Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr*. 2001; 4:1399-402.
 - Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr*. 1995;61 (6 Suppl):1313s-20s.
 - Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15.
 - Menotti A, Keys A, Kromhout D, Nissinen A, Blackburn H, Fidanza F, et al. Twenty-five year mortality from coronary heart disease and its prediction in five cohorts of middle-age men in Finland, the Netherlands and Italy. *Prev Med*. 1990;19:270-8.
 - Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med*. 1995;155:381-6.
 - Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr*. 1991;53 Suppl:326S-334S.
 - Pérez-Jiménez F, Álvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Consensus report, Jaén (Spain) 2004. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:421-4.
 - Urquiaga I, Leighton F. Wine and health: evidence and mechanisms. *World Rev Nutr Diet*. 2005;95:122-39.
 - Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136: 2588-93.
 - Kelly JH, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr*. 2006;96 (Suppl 2): S61-S67.
 - Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885-99.
 - Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
 - Michalsen A, Lehmann N, Pitham C, Knoblauch NT, Moebius S, Kannenberg F, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60:478-85.
 - Stachowska E, Wesolowska T, Olszewska M, Safranow K, Milló B, Domanski L, et al. Elements of Mediterranean diet improve oxidant status in blood of kidney graft recipients. *Br J Nutr*. 2005;93:345-52.
 - Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Halal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:964-71.
 - 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.
 - Esposito K, Marfellà R, Cirotola M, Di Palo C, Guigliono F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA*. 2004; 292:1440-6.
 - Rodríguez-Villar C, Pérez-Heras A, Mercade I, Casals E, Ros E. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004;21:142-9.
 - Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109:1609-14.
 - Sondergaard E, Moller JE, Egstrup K. Effect of dietary intervention and lipid-lowering treatment on brachial vasoactivity in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 2003;145:E19.
 - Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr, Radcliffe JL, Wander RC, et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2003;26:2288-93.
 - Singh N, Graves J, Taylor PD, MacAllister RJ, Singer DR. Effects of a "healthy" diet and acute and long-term vitamin C on vascular function in healthy older subjects. *Cardiovasc Res*. 2002;56:118-25.
 - Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med*. 2001;139:1115-9.
 - Mezzano D, Leighton F, Martínez C, Marshall G, Cuevas A, Castillo O, et al. Complementary effects of Mediterranean

- diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. Eur J Clin Nutr. 2001;55:444-51.
31. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gómez P, Paz-Rojas E, Montilla P, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. Diabetología. 2001;44:2038-43.
32. • Zambon D, Sabate J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. Ann Intern Med. 2000;132:538-46.
33. Ferro-Luzzi A, Strazzullo P, Scaccini C, Siani A, Sette S, Mariani MA, et al. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. Am J Clin Nutr. 1984;40:1027-37.
34. Strazzullo P, Ferro-Luzzi A, Siani A, Scaccini C, Sette S, Castasta G. Changing the Mediterranean diet: effects on blood pressure. J Hypertens. 1986;4:407-12.
35. •• 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.