

Artículo de revisión

Efecto de la dieta mediterránea en la prevención cardiovascular

Miguel Á. Martínez-González^{a,b,c,*} y Aitor Hernández Hernández^{a,d}^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), España^c Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos^d Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2023

Aceptado el 25 de enero de 2024

On-line el 28 de marzo de 2024

Palabras clave:

Dieta mediterránea

Aceite de oliva

Epidemiología nutricional

Patrón de consumo de alcohol

RESUMEN

La dieta mediterránea es el modelo mejor fundamentado en la evidencia científica para la prevención cardiovascular. Además de 2 importantes ensayos aleatorizados de prevención secundaria (Lyon Heart y CORDIOPREV) y un ensayo aleatorizado de prevención primaria (PREDIMED), que han demostrado estos beneficios, hay un cúmulo sin precedentes de evidencia epidemiológica prospectiva de alta calidad que respalda estos efectos beneficiosos. Los elementos clave de este patrón tradicional son el abundante consumo de aceite de oliva virgen extra y un alto consumo de alimentos de origen vegetal natural (frutas, verduras, frutos secos y legumbres) y pescado, junto con una reducción de las carnes procesadas, las carnes rojas y los productos ultraprocesados. El consumo moderado de vino, preferentemente tinto, en las comidas ha sido uno de los elementos imprescindibles de este patrón tradicional. A pesar de que suprimir el consumo de vino se ha asociado con menor eficacia preventiva de este patrón, recientemente han surgido diversas dudas sobre el posible efecto adverso incluso de un consumo bajo o moderado de cualquier bebida alcohólica. Un nuevo gran ensayo español, el estudio UNATI, que empezará en junio de 2024 a aleatorizar a 10.000 bebedores de 50-75 años a abstención o a consumo moderado, pretende responder con la mejor evidencia posible a estas dudas.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Effect of the Mediterranean diet in cardiovascular prevention

ABSTRACT

The Mediterranean diet is the best evidence-based model for cardiovascular prevention. In addition to 2 major randomized secondary prevention trials (Lyon Heart and CORDIOPREV) and 1 primary prevention trial (PREDIMED) that have demonstrated these benefits, there is an unprecedented body of high-quality prospective epidemiological evidence supporting these beneficial effects. The key elements of this traditional pattern are the abundant use of extra-virgin olive oil and high consumption of foods of natural plant-based origin (fruits, vegetables, nuts, and legumes) and fish, along with a reduction in processed meats, red meats, and ultraprocessed products. Moderate consumption of wine, preferably red wine, with meals is an essential element of this traditional pattern. Although removing wine consumption from the Mediterranean diet has been associated with a reduction in its preventive efficacy, doubts have recently arisen about the possible adverse effect of even low or moderate intake of any alcoholic beverages. A new large Spanish trial, UNATI, which will begin in June 2024, will randomize 10 000 drinkers aged 50 to 75 years to abstinence or moderate consumption. UNATI aims to answer these doubts with the best possible evidence.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords:

Mediterranean diet

Olive oil

Nutritional epidemiology

Alcohol drinking pattern

Abreviaturas

AOVE: aceite de oliva virgen extra

DietMed: dieta mediterránea

ECV: enfermedad cardiovascular

IM: infarto de miocardio

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), como la enfermedad coronaria (EC), el ictus, la insuficiencia cardiaca, la arteriopatía periférica y otras varias enfermedades cardíacas y vasculares, es la primera causa de muerte en el mundo y uno de los principales factores que contribuyen a una peor calidad de vida¹. Tradicionalmente se ha considerado que la dieta es uno de los principales determinantes de la salud cardiovascular. De hecho, una de las 7 medidas de salud cardiovascular propuestas en 2010 por la American Heart Association (Life's simple 7) corresponde

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mamartinez@unav.es (M.Á. Martínez-González).

directamente a una dieta saludable², y cuando en una cohorte española se incluyó la dieta mediterránea (DietMed) entre estas 7 medidas o hábitos sencillos para una vida saludable, ello se relacionó con una incidencia considerablemente menor de la ECV con un patrón de dosis-respuesta lineal inverso³.

En este contexto, la calidad total del patrón alimentario completo es más importante e interpretable que los análisis centrados en cada uno de los nutrientes o alimentos. Este enfoque tiene ventajas porque limita la confusión por factores dietéticos individuales, capta los efectos sinérgicos de cada uno de los alimentos y nutrientes y representa el estado actual de la investigación⁴.

La DietMed se caracteriza por un consumo elevado de aceite de oliva, fruta, frutos secos, verduras y cereales, un consumo moderado de pescado y carne blanca, un consumo reducido de productos lácteos, carnes rojas, carnes procesadas y dulces y un consumo moderado de vino en las comidas⁵. La DietMed tradicional debería incluir por lo menos 2 componentes clave: a) una proporción alta de grasas monoinsaturadas/saturadas (debido al uso principal o exclusivo de aceite de oliva como grasa para cocinar) y b) un consumo elevado de alimentos de origen vegetal sin procesar o mínimamente procesados, como fruta, verduras, frutos secos y legumbres. El motivo de esta definición se basa en estudios recientes^{6,7}, en los que se insiste en la idea de que los efectos cardioprotectores de la dieta se atribuyen principalmente al aceite de oliva, la fruta, las verduras, los frutos secos y las legumbres. La DietMed tradicional no es baja en grasas, sino que se caracteriza por un aporte de grasas relativamente alto, principalmente grasas monoinsaturadas en forma de aceite de oliva y frutos secos, junto con un aporte bajo de grasas saturadas^{5,7,8}. Además, la adopción de la DietMed requiere inevitablemente un consumo bajo (tanto en cantidad como en frecuencia) o incluso nulo de carnes procesadas, carnes rojas, postres dulces y, en particular, un reducción importante del consumo de alimentos ultraprocesados, ricos en azúcares añadidos, grasas de baja calidad y aditivos^{7,9}.

Cada uno de los componentes de la DietMed y sus compuestos bioactivos se relaciona con una disminución de los factores de riesgo de ECV¹⁰, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la hipertensión⁹⁻¹⁸. La DietMed complementada con aceite de oliva o frutos secos reduce la carga de los factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁻¹⁸, inhibe las vías inflamatorias celulares y humorales relacionadas con la aterosclerosis y tiene también

posibles efectos favorables en la función endotelial^{19,20}. En general, es probable que los efectos protectores de la DietMed en los resultados de salud se deriven de interacciones sinérgicas entre distintos componentes como un patrón alimentario completo, antes que de efectos aislados de grupos de alimentos concretos⁶.

ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

Se han utilizado varias escalas de valoración para describir la DietMed tradicional según su función²¹⁻²⁵. En la [tabla 1](#) se muestran 2 escalas muy utilizadas. Otras definiciones y escalas se han utilizado con menor frecuencia.

Escala de 9 ítems sobre la dieta mediterránea

La escala de 9 ítems sobre la dieta mediterránea (*Mediterranean diet score* [MDS]) fue la primera escala operativa que se publicó con el objetivo de valorar la adhesión a la DietMed tradicional y es la escala más utilizada²²⁻²⁵. En las evaluaciones que utilizan esta escala se han observado asociaciones favorables con los resultados de salud en estudios epidemiológicos de gran tamaño y se ha utilizado en gran variedad de países, incluso en zonas no mediterráneas. Un posible inconveniente de la MDS es que las medianas se utilizan como valores umbral y estos dependen de las características de la muestra, lo que compromete las comparaciones entre estudios o la generalización de los resultados. No obstante, la escala está bien adaptada para utilizarla en cuestionarios sobre frecuencia de alimentos, porque estos instrumentos principalmente sirven para clasificar a los participantes en categorías ordenadas de consumo, en lugar de definir el consumo exacto.

Escala de 14 ítems de cribado de adhesión a la dieta mediterránea

La escala de cribado de adhesión a la dieta mediterránea (MEDAS) se utilizó en el ensayo PREDIMED, el mayor ensayo de prevención cardiovascular con la DietMed²⁶⁻²⁸. La escala de cribado de 14 ítems²⁶ utiliza objetivos cuantitativos predefinidos (número de raciones) para el consumo de alimentos concretos y supera la posible falta de comparabilidad externa que se relaciona

Tabla 1

Escalas sobre la dieta mediterránea habitualmente utilizadas en la investigación cardiovascular

	Escala sobre la dieta mediterránea (MDS) (Trichopoulou ²² , 0-9 puntos)	Escala de cribado de adhesión a la dieta mediterránea (MEDAS) (PREDIMED ²⁵ , 0-14 puntos)
Componentes ponderados positivamente	Monoinsaturado/saturado ^a Verduras ^a Fruta y frutos secos ^a Legumbres ^a Pescado ^a Cereales ^a	Aceite de oliva como principal grasa culinaria ≥ 4 cucharadas ^c /día de aceite de oliva ≥ 2 raciones/semana de sofrito con aceite de oliva y tomate, ajo, cebolla o puerro ≥ 2 raciones/día de verduras ≥ 3 raciones/día de fruta ≥ 3 raciones/semana de frutos secos ≥ 3 raciones/semana de legumbres ≥ 3 raciones/semana de pescado Preferencia por la carne blanca (aves o conejo) sobre carnes rojas o procesadas
Componentes ponderados negativamente	Carne/productos cárnicos ^b Productos lácteos ^b	< 1/día carnes rojas o procesadas < 1/día mantequilla o margarina o nata < 1/día bebidas con gas o azucaradas < 2/semana bollería industrial, pasteles, galletas o pastas
Alcohol	5-25 g/día (mujeres) 10-50 g/día (varones)	≥ 7 copas ^d /semana de vino

^a 1 punto si el consumo fue ≥ a la mediana especificada por sexos.

^b 1 punto si el consumo fue inferior a la mediana especificada por sexos.

^c 1 cucharada = 13,5 g.

^d 1 vaso = 100 ml.

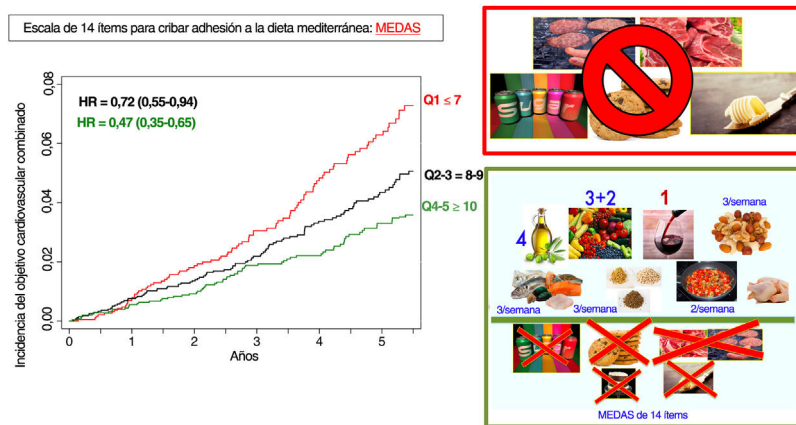


Figura 1. Ilustración central. Adhesión inicial a la dieta mediterránea (escala PREDIMED de 14 ítems) e incidencia del objetivo primario en el estudio PREDIMED (mortalidad + infarto + ictus + muerte cardiovascular). HR: hazard ratio; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener; Q1-Q5: quintil de adhesión a MEDAS.

con el uso de medianas específicas de la muestra. Esta escala permite una evaluación rápida, la intervención y la provisión inmediata de retroalimentación en los estudios de intervención. La escala de cribado MEDAS-PREDIMED se ha validado en varias poblaciones (adultos ancianos y personas con un riesgo cardiovascular alto), en distintos idiomas y en distintos países²⁶⁻²⁹ (figura 1).

DIETA MEDITERRÁNEA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Ensayos clínicos aleatorizados

Prevención secundaria

El estudio Lyon Heart³⁰ fue el ensayo pionero de la DietMed y la ECV. Fue un ensayo de prevención secundaria, cuyo objetivo fue reducir el riesgo de muerte cardiovascular y el infarto de miocardio (IM) recurrente en 605 supervivientes de un IM previo, incluidos en el estudio entre 1988 y 1992. Se aleatorizó a los pacientes a una dieta de tipo mediterránea (302 pacientes) o a un grupo de control (303 pacientes). En el grupo de intervención activa, se animaba a los pacientes a aumentar el consumo de fruta (ningún día sin fruta), verduras, pan y pescado. También se les recomendaba reducir el consumo de carnes rojas (la ternera, el cerdo y el cordero deberían sustituirse por carne blanca) y sustituir la mantequilla y la nata por una margarina especial, con mayor abundancia de ácido alfa-linolénico, pero con menos ácido oleico que el aceite de oliva. Independientemente de que la intervención no se correspondiera exactamente con la DietMed tradicional y alguna que otra limitación, en el ensayo Lyon se observó una reducción considerable de los eventos mayores de EC y la mortalidad, que se mantuvo a lo largo de un periodo de 4 años de seguimiento.

El estudio CORDIOPREV³¹ fue un ensayo aleatorizado, unicéntrico y a largo plazo que se llevó a cabo en Córdoba (España). Se aleatorizó en proporción 1:1 a 1.002 pacientes (de 20-75 años) con una EC confirmada a recibir durante 7 años una DietMed, con suministro gratuito de aceite de oliva virgen extra (AOVE), o una dieta baja en grasas. El principal instrumento para evaluar la adhesión en el grupo de intervención fue la escala MEDAS de 14 puntos. El objetivo primario fue una combinación de eventos adversos cardiovasculares mayores como IM, procedimientos de revascularización, ictus isquémico, arteriopatía periférica y muerte cardiovascular. Se produjo el objetivo primario en 198 participantes: 87 del grupo asignado a DietMed y 111 del asignado a dieta baja en grasas. Antes de un análisis ajustado por múltiples variables, se observó una diferencia significativa favorable a la

DietMed (hazard ratio [HR] = 0,753; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,568-0,998).

Los resultados de estos ensayos mostraron que, en prevención secundaria, la DietMed era ciertamente superior a la dieta baja en grasas en la prevención de eventos adversos cardiovasculares mayores.

Prevención primaria

El ensayo PREDIMED^{27,28} fue el mayor ensayo en el que se utilizó la DietMed. Este ensayo multicéntrico de prevención primaria se hizo en España y se aleatorizó a 7.447 participantes (edades, 55-80 años) que inicialmente no padecían ninguna ECV, pero con un riesgo cardiovascular alto. Se probaron 3 dietas: una DietMed complementada con AOVE, una DietMed complementada con frutos secos variados y una dieta baja en grasas (con la recomendación de reducir todas las grasas de la dieta, siguiendo las antiguas recomendaciones de la dieta *Step 1* de la *American Heart Association*). Los participantes recibieron trimestralmente sesiones formativas individuales y en grupo y, en función del grupo al cual se les asignó, el suministro gratuito de AOVE (1 l/semana), frutos secos variados (30 g/día) o un pequeño obsequio no alimentario. El objetivo primario combinado incluía IM, ictus o muerte por causas cardiovasculares. En 288 participantes tuvo lugar un evento del objetivo primario. Las HR ajustadas al análisis multivariable fueron 0,70 (IC95%; 0,54-0,92) para el grupo de DietMed con AOVE y 0,72 (IC95%; 0,54-0,96) para el de DietMed con frutos secos comparados con el grupo de control. No se comunicaron efectos adversos relacionados con la dieta.

El estudio PREDIMED es un ensayo de referencia y hasta la fecha sigue siendo la mejor evidencia disponible sobre la dieta en la prevención de las ECV. No obstante, en una revisión publicada en junio de 2017, se vio que en el ensayo PREDIMED las distribuciones fueron significativamente distintas de las esperadas en una aleatorización³². Se debió a que se asignó directamente durante el ensayo a 425 participantes, miembros de los mismos hogares que un participante anterior, al mismo grupo al que se había asignado a su pariente. Además, a 441 participantes individuales y 26 participantes miembros de los mismos hogares que 1 de los 11 centros de preselección, se los asignó por grupos (clínicas) en lugar de aleatorizarlos de manera individual. Cuando se eliminó de los análisis a estos pequeños subgrupos de participantes que no cumplían una aleatorización puramente individual, los resultados fueron incluso más favorables a la DietMed. Además, en un análisis por protocolo (ajustado por la adhesión), la HR ajustada del objetivo primario fue 0,42 (IC95%; 0,24-0,63) para la DietMed

Tabla 2

Pruebas sobre la dieta mediterránea y la enfermedad cardiovascular

Autor, año	Diseño (diseños evaluados)	Criterios de valoración	Resultados agrupados (riesgo relativo*)
Serra-Majem, 2006 ³⁵	Ensayos	ECV	
Sofi, 2008 ³⁶	Estudios de cohortes	Mortalidad por ECV	0,91 (0,87-0,95)
Sofi, 2010 ³⁷	Estudios de cohortes	Mortalidad por ECV	0,90 (0,87-0,93)
Tyrovolas, 2010 ³⁸	Estudios observacionales	Incidencia o mortalidad por ECV	0,90 (0,87-0,93)
Foroughi, 2013 ³⁹	Estudios observacionales, ensayos, revisiones y metanálisis	Ictus	
Psaltopoulou, 2013 ⁴⁰	Estudios observacionales	Ictus	0,84 (0,74-0,95)
Rees, 2013 ⁴¹	Ensayos, prevención primaria (la definición de DietMed y la selección de los estudios fueron incorrectos en este metanálisis)	ECV	
Grosso, 2014 ⁴²	Estudios epidemiológicos	ECV y factores de riesgo	
Kontogianni, 2014 ⁴³	Estudios observacionales y ensayos	Ictus	0,68 (0,58-0,79)
Martínez-González, 2014 ⁴⁴	Cohortes y estudios	ECV	ECA 0,64 (0,53-0,79) Observacional 0,90 (0,86-0,94)
Sofi, 2014 ²⁵	Estudios prospectivos	Incidencia o mortalidad por ECV	0,90 (0,87-0,92)
Sleiman, 2015 ⁴⁵	Cohortes prospectivas y transversales y estudios clínicos aleatorizados	ECV, mortalidad por ECV, EVP	
Huedo-Medina, 2016 ⁴⁶	Revisiones sistemáticas y metanálisis	Eventos de ECV	
Liyanage, 2016 ⁴⁷	Ensayos clínicos aleatorizados	Mortalidad por ECV Eventos coronarios Ictus IC	0,90 (0,72-1,11) 0,65 (0,50-0,85) 0,66 (0,48-0,92) 0,25 (0,05-1,17)
Bloomfield, 2016 ⁴⁸	Ensayos clínicos aleatorizados	ECV	
Dinu, 2017 ⁴⁹	Metanálisis de estudios observacionales y ensayos aleatorizados	ECV y resultados de salud	
Rosato, 2017 ⁵⁰	Estudios observacionales	EC, IM Ictus no especificado Ictus isquémico Ictus hemorrágico ECV no especificada	0,70 (0,62-0,80) 0,73 (0,59-0,91) 0,82 (0,73-0,92) 1,01 (0,74-1,37) 0,81 (0,74-0,88)
Martínez-González, 2017 ⁷	Ensayos clínicos o estudios de cohortes prospectivas	Incidencia o mortalidad por ECV	0,89 (0,86-0,91)
Grosso, 2017 ⁶	Estudios prospectivos y ensayos controlados aleatorizados	Incidencia de ECV Mortalidad por ECV Incidencia de EC Incidencia de IM Incidencia de ictus IM (ECA) Ictus (ECA) Mortalidad por ECV (ECA) Combinado (ECA)	0,73 (0,66-0,80) 0,71 (0,65-0,78) 0,72 (0,60-0,86) 0,67 (0,54-0,83) 0,76 (0,60-0,96) 0,60 (0,44-0,82) 0,64 (0,47-0,86) 0,59 (0,38-0,93) 0,55 (0,39-0,76)
Galbete, 2018 ⁵¹	Revisiones sistemáticas y metanálisis	ECV y enfermedades crónicas	
Martínez-Lacoba, 2018 ⁵²	Revisiones y metanálisis	ECV y otros resultados de salud	
Martínez-González 2019 ³⁴	Revisiones sistemáticas, estudios prospectivos y ensayos controlados aleatorizados	ECV	
Guo-Chong, 2019 ⁵³	Metanálisis de estudios de cohortes prospectivos	Ictus Ictus isquémico Ictus hemorrágico	0,84 (0,81-0,88) 0,86 (0,81-0,91) 0,83 (0,74-0,93)
Saulle 2019 ⁵⁴	Revisión sistemática	Ictus	
Rees, 2019 ⁸	Ensayos clínicos aleatorizados (la definición de DietMed fue incorrecta en este metanálisis)	ECV	
Becerra-Tomás, 2020 ⁵⁵	Cohortes observacionales y ensayos clínicos aleatorizados	ECV (ECA) Mortalidad por ECV Incidencia de EC Mortalidad por EC Incidencia de ictus Mortalidad por ictus	0,62 (0,50-0,78) 0,79 (0,77-0,82) 0,73 (0,62-0,86) 0,83 (0,75-0,92) 0,80 (0,71-0,90) 0,87 (0,80-0,96)
Tang, 2021 ⁵⁶	Metanálisis de estudios de cohortes prospectivos	Mortalidad por ECV	0,91 (0,81-1,01)
Finicelli, 2022 ⁵⁷	Ensayos clínicos aleatorizados	ECV y resultados de salud	
Laffond, 2023 ⁵⁸	Revisiones sistemáticas, estudios prospectivos y ensayos controlados aleatorizados	Mortalidad por ECV, ECV	

EC: enfermedad coronaria no mortal; ECA: ensayo controlado aleatorizado; ECV: enfermedad cardiovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio.

Revisiones sistemáticas y metanálisis que sintetizan la información de grandes cohortes observacionales a largo plazo y ensayos controlados aleatorizados que proporcionan pruebas sobre la dieta mediterránea y la enfermedad cardiovascular.

* La mayor parte de estos riesgos relativos se refieren a la comparación de incidencias de ECV entre las categorías más altas y más bajas de adherencia a la dieta mediterránea.

comparada con la dieta de control baja en grasas. Los investigadores del estudio PREDIMED decidieron eliminar su artículo original y al mismo tiempo volver a publicar una nueva versión en la misma revista con estos nuevos análisis que rechazaban firmemente las críticas aisladas^{27,33}.

Revisión sistemática y metanálisis

No obstante, el PREDIMED no fue un resultado aislado en la prevención cardiovascular primaria. El ensayo PREDIMED y los ensayos de prevención secundaria en los que se utiliza la DietMed son solo una parte de la gran cantidad de pruebas científicas que indican que este patrón de alimentación es saludable. Hay datos fehacientes que respaldan el uso de la DietMed tradicional como patrón alimentario saludable en la prevención cardiovascular. Muchos estudios de cohortes bien hechos y de amplio tamaño, además de los ensayos aleatorizados, respaldan estos efectos favorables³⁴. Sus resultados se han agrupado en varios metanálisis y revisiones sistemáticas, que se resumen en la [tabla 2](#).

Es cierto que en algunos de estos metanálisis hay debilidades metodológicas⁴⁶. En particular, en uno de ellos la definición utilizada para la DietMed no se correspondió con el concepto original de la DietMed, lo que hizo que la elección de los ensayos fuera inapropiada⁴¹. Lamentablemente, esto es habitual en las revisiones sistemáticas en epidemiología nutricional⁵⁹⁻⁶¹. Sin embargo, y más allá de estas posibles limitaciones en algunos metanálisis (por suerte, no en todos), los datos demuestran que hay mucha congruencia entre los ensayos aleatorizados amplios y los estudios de cohortes, prospectivos, observacionales, bien hechos y a largo plazo que respaldan los efectos favorables de la DietMed en la prevención de las ECV. En la mayor parte de las cohortes en que se observan estos resultados, se han controlado apropiadamente los factores de confusión, se observan tasas de retención altas y se encuentran entre las mejores cohortes en términos de calidad metodológica. Esta gran congruencia entre cohortes prospectivas de gran calidad y amplios ensayos aleatorizados con eventos clínicos como resultado no se da con ningún otro patrón alimentario³⁴.

¿QUÉ ES Y QUÉ NO ES LA DIETA MEDITERRÁNEA?

La DietMed tradicional se caracteriza por un alto consumo de verduras, fruta, frutos secos, legumbres y cereales de trigo integral, un consumo abundante de grasa procedente del AOVE, ensaladas, verduras y legumbres, un consumo entre moderado y alto de pescado y marisco y una cantidad moderada de productos lácteos fermentados. No obstante, también requiere un bajo consumo de carne (en particular carnes procesadas), productos cárnicos y alimentos ultraprocesados. Una singularidad de la DietMed es el consumo regular de una cantidad moderada de vino en las comidas⁷.

La fuente principal de grasa es básicamente el AOVE y la de alcohol, el vino. Se ha encontrado que un consumo entre leve y moderado de vino tinto en las comidas y un predominio de aceite de oliva virgen como principal grasa culinaria pueden prevenir enfermedades cardiometabólicas, como la ECV, la diabetes mellitus de tipo 2, el síndrome metabólico y la obesidad. Los mecanismos específicos que sustentan los efectos favorables de la DietMed son una reducción de los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo, mejoras en el lipidograma, en la sensibilidad a la insulina y función endotelial, así como propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, principalmente atribuibles a su contenido en (poli)fenoles^{62,63}. Se han investigado intensamente los efectos de muchos de estos compuestos fenólicos, como el

hidroxitirosol y el tirosol, el oleocantal, el resveratrol y muchos otros componentes fenólicos bioactivos de la dieta. Estos compuestos han mostrado propiedades antioxidantes y antiinflamatorias considerables^{17,19,62-64}.

El consumo abundante de fruta y verdura con un valor calórico bajo, pero rico en fibra alimentaria y nutrientes, permite la ingestión de mayor volumen de alimento y asegura la adhesión prolongada a este patrón alimentario saludable y a la idoneidad nutricional sin necesidad de complementos vitamínicos. El uso de AOVE, así como de muchas hierbas aromáticas, aumenta la palatabilidad de los platos vegetales y facilita una adhesión excelente con un consumo muy alto de verduras frescas y sabrosas.

En un mundo globalizado, el actual patrón alimentario de los países mediterráneos se ha desviado de los platos tradicionales y las tradiciones culinarias de antes. En este contexto, hay que aclarar algunos mitos sobre la DietMed prevalentes. En una revisión informativa, Martínez-González et al.⁷ corrigieron 8 conceptos erróneos:

1. La DietMed tradicional no es meramente una dieta vegetariana; es principal pero no exclusivamente una dieta a base de vegetales.
2. La pizza al estilo americano debería considerarse otro tipo de comida rápida, y no una parte de la DietMed tradicional.
3. La principal preocupación con respecto a las bebidas alcohólicas no es la cantidad de etanol ingerida en sí misma, sino más bien el patrón de consumo, tal como se explica más adelante.
4. Aunque hay muchas razones para creer que comer aguacate es saludable, este procede de Sudamérica y no es un alimento tradicional de la DietMed.
5. Otros alimentos clasificados incorrectamente son la quinoa, la margarina, las patatas, el tofu y las patatas fritas. Ninguno de ellos pertenece a la DietMed tradicional.
6. La soja no es un alimento mediterráneo tradicional; por lo tanto, una dieta japonesa-mediterránea no es una DietMed tradicional.
7. Asimismo, una dieta indomediterránea, que utiliza otros aceites para cocinar con grasas insaturadas distintos del aceite de oliva, con un contenido de grasa saturada similar o superior al del aceite de oliva, no pertenece a la DietMed tradicional.
8. Una DietMed baja en grasas tampoco es la DietMed tradicional. La cantidad habitual de grasa de la DietMed es del 30 al 45%, pero el factor importante no es la cantidad, sino el tipo de grasa: aceite de oliva, frutos secos y pescado graso deberían ser las fuentes principales de grasa, sobre todo el AOVE, que puede representar el 15% o más del aporte calórico total.

EL ALCOHOL Y LA DIETA MEDITERRÁNEA

Consumo de alcohol: datos actuales

El consumo de alcohol es un problema de salud en el mundo y una prioridad de la sanidad pública. No obstante, el alcohol, en particular el vino, es característico de la DietMed. Los estudios de cohortes prospectivos, bien hechos y correctamente analizados han demostrado de manera repetida que el consumo entre leve y moderado de vino tinto se relaciona con una reducción de la mortalidad por cualquier causa y de la incidencia de ECV. De hecho, los efectos favorables del vino, en particular el tinto, en los factores de riesgo cardiovascular están bien respaldados cuando se comparan con la abstención y el consumo excesivo de alcohol⁶⁵⁻⁷⁰, sobre todo el de los varones de edad ≥ 50 años y las mujeres de 55 o más⁶⁸. Los mecanismos propuestos para explicar esta relación inversa con el consumo moderado de alcohol son el aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en suero, la inhibición

de la producción, la activación y la agregación de plaquetas, el aumento de la fibrinólisis, los efectos favorables en la función endotelial y la inflamación y el aumento de la sensibilidad a la insulina^{65,70,71}.

Además, algunos aspectos del patrón de consumo de alcohol podrían actuar como modificadores del efecto, como el consumo de alcohol excesivo pero puntual (botellón), la preferencia por un tipo de bebida, el consumo en la comida o sin esta y la distribución a lo largo de la semana^{66,67,69}. En amplias cohortes se ha concluido que los patrones 'saludables' de un consumo moderado de alcohol reducen las ECV, la diabetes y la mortalidad por cualquier causa, en particular en participantes de 50 a 70 años^{69,72-96}.

Sin embargo, se han constatado los efectos perjudiciales del alcohol en lesiones, suicidio, varios tipos de cáncer, la enfermedad hepática, los trastornos mentales y las enfermedades contagiosas. Además, los estudios observacionales pueden presentar algún sesgo (sobre todo clasificación errónea y factores de confusión residuales) y los resultados deberían interpretarse con prudencia⁹⁷⁻¹⁰¹.

En numerosos estudios sobre alimentación aleatorizados y a corto plazo realizados con un pequeño número de participantes, se han comprobado los efectos del alcohol en varios mecanismos intermedios. En la mayoría se examinaron los efectos en los lípidos, los marcadores de la oxidación, la inflamación y la glucemia¹⁰², pero no en objetivos clínicos concretos, y no pueden sustituir a un ensayo controlado aleatorizado formal y de gran tamaño. El más amplio ensayo sobre alcohol realizado hasta la fecha fue el CASCADE, que duró 2 años y contó con 224 participantes con diabetes mellitus de tipo 2 bien controlada¹⁰³. Todos los participantes eran inicialmente abstemios, y se los aleatorizó en proporción 1:1:1 a consumir, con la cena, 150 ml de agua mineral o vino blanco o vino tinto. En los participantes aleatorizados al grupo que debía consumir vino tinto aumentaron el cHDL y la apolipoproteína A1 y se redujo el número de componentes del síndrome metabólico comparados con el grupo de agua mineral.

En Italia, en un ensayo controlado aleatorizado en 131 pacientes con IM y diabetes (en proporción 1:1, DietMed con o sin la adición de unos 120 ml diarios de vino tinto), se observaron concentraciones más altas de cHDL con el vino tinto, concentraciones inferiores de los marcadores de oxidación, reducciones de varios biomarcadores de inflamación, concentraciones inferiores de insulina en ayunas y mejoría de la función del ventrículo izquierdo al cabo de 1 año¹⁰⁴. Aunque en un ensayo controlado aleatorizado de gran tamaño realizado en España la DietMed tuvo efectos favorables en la grasa epicárdica tras ablación de la fibrilación auricular¹⁰⁵, en un ensayo controlado aleatorizado reciente de 6 meses de duración y realizado en Australia con 140 bebedores (que consumían aproximadamente 120 g/semana de alcohol puro al inicio) se concluyó que la abstinencia de alcohol reducía la recurrencia de fibrilación auricular entre los bebedores con fibrilación auricular previa, que al inicio presentaban ritmo sinusal¹⁰⁶. No obstante, en aquel ensayo australiano, más del 25% de los participantes consumían ya en el inicio un exceso de alcohol de manera puntual.

La controversia del alcohol y el patrón mediterráneo de consumo de alcohol

Actualmente hay 2 opiniones completamente opuestas sobre el consumo de alcohol de las personas de más de 50 años, pero no se han comparado en un ensayo aleatorizado lo bastante grande y a largo plazo. Por un lado, una de las opiniones sostiene que la abstinencia completa es la opción más saludable para este grupo de edad, y se afirma que «no hay un umbral seguro de ingesta de alcohol» para nadie y se insinúa una necesidad importante

de reducir el consumo promedio de alcohol. Por el otro lado, puede defenderse una estrategia de reducción de daños, sobre todo cuando hay algún factor de riesgo cardiovascular o alguna enfermedad o afección asociada con mayor riesgo de ECV isquémica, como se demostró en el informe de 2022 del último estudio *Global Burden of Disease* (GBD20)¹⁰⁷. Esta fue también el motivo de que se recomendara un consumo de alcohol «moderado» (≤ 7 copas a la semana para las mujeres y ≤ 14 copas para los varones) y evitar los atracones de alcohol ocasionales. En el GBD no se evaluó el patrón de consumo de alcohol, sino solo las cantidades absolutas de consumo de etanol.

Se ha observado de manera fehaciente que el patrón de consumo de alcohol actúa como modificador del efecto del alcohol en la ECV y la mortalidad^{66-69,75-79}. Concretamente, el consumo de vino, y en particular su modo de consumo en los países mediterráneos, se ha postulado como una característica clave de la DietMed con propiedades cardioprotectoras evidentes, por la abundancia de compuestos fenólicos (en particular en el vino tinto) con considerables efectos antioxidantes y antiinflamatorios favorables^{65,79,108-112}.

Esto, junto con una dieta rica en grasas saturadas, coincide con el fenómeno conocido como la «paradoja francesa», un término acuñado hace 3 décadas para explicar la baja incidencia de cardiopatías en la población francesa¹⁰⁹⁻¹¹⁹. Esta paradoja se atribuyó al consumo habitual de vino en la comida. En la cohorte griega EPIC se encontró que ninguno de los otros 9 ítems utilizados para definir la DietMed ejercía un efecto favorable tan notable como el consumo moderado de alcohol para reducir la mortalidad por cualquier causa. En aquella cohorte, el consumo de alcohol procedía principalmente del vino consumido en las comidas y la eliminación del alcohol de la definición de la DietMed tradicional representó una pérdida considerable de su eficacia en la prevención de la mortalidad prematura²³. Estas observaciones respaldaron la inclusión de 1 copa diaria de vino como 1 de los 14 objetivos que alcanzar en la intervención de la DietMed realizada en el ensayo PREDIMED²⁶⁻²⁸. En varios estudios se han observado efectos favorables concretos del vino con respecto a la esperanza de vida y la prevención de las ECV¹¹¹⁻¹²².

La controversia con respecto al consumo de alcohol y la falta de datos basados en ensayos clínicos para dar una recomendación clara a la población han motivado la realización de un nuevo ensayo a gran escala, el UNATI (*University of Navarre Alumni Trialists Initiative*) en España. Este será el mayor ensayo realizado hasta ahora para evaluar los efectos saludables del alcohol. El UNATI es un ensayo clínico aleatorizado, pragmático, de no inferioridad y a gran escala, de consejos realistas, cuyo objetivo es comparar la abstinencia con el consumo moderado de vino para valorar objetivos clínicos «duros». Hacía tiempo que se esperaba un ensayo de este tipo. Proporcionará indicios de primer nivel para confirmar los efectos favorables o perjudiciales de una de las sustancias más consumidas por la humanidad.

El ensayo UNATI, financiado por el Consejo Europeo de Investigación, y sin ningún conflicto de intereses, se ha planificado como un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad, de 4 años de duración, con más de 10.000 bebedores (varones de 50-70 años o mujeres de 55-75 años que consumen 3 o más copas pero menos de 40 copas a la semana). Para reducir los daños relacionados con el alcohol, se aleatorizará a estos bebedores en proporción 1:1 a recibir 2 consejos repetidos distintos: abstinencia o moderación. El objetivo primario será un resultado indiciario general y amplio de mortalidad por cualquier causa, ECV, cáncer, otras enfermedades crónicas, lesiones que requieran ingreso hospitalario y enfermedades infecciosas importantes. La moderación se define como el patrón de consumo de alcohol tradicional mediterráneo (≤ 7 copas a la semana las mujeres y ≤ 14 copas a la semana los varones, evitar las borracheras ocasionales, con un consumo preferente de

vino tinto en las comidas y un consumo distribuido a lo largo de la semana). Se supone que el consumo moderado no es inferior a la abstinencia. El ensayo UNATI se realizará en España. La aleatorización y la intervención empezarán en junio de 2024, con 33 coordinadores que supervisarán aproximadamente a 500 médicos como reclutadores para el ensayo («trialistas»). Los resultados de este ensayo proporcionarán pruebas científicas de primer nivel con respecto a la efectividad del consejo sobre el consumo de alcohol para individuos de entre 50 y 75 años.

CONCLUSIONES

La DietMed tradicional es un patrón de alimentación de alta calidad. Los elementos fundamentales de la DietMed incluyen el consumo abundante de AOVE, un consumo elevado de alimentos de origen vegetal (fruta fresca, verduras, legumbres, frutos secos) y un consumo moderado de pescado, cereales de grano integral y vino tinto (con la comida). Actualmente se dispone de gran cantidad de pruebas plausibles y coherentes y varios ensayos que respaldan los efectos favorables de la DietMed en la salud cardiovascular, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. El consumo de alcohol es una cuestión controvertida en la DietMed tradicional. Hacen falta pruebas solventes para dar consejos sobre el consumo de alcohol basadas en una certeza científica sólida, sin olvidar que el alcohol es adictivo y que es probable que el patrón de consumo de alcohol tenga una influencia importante como modificador de efecto.

FINANCIACIÓN

El estudio PREDIMED y la cohorte SUN fueron financiados por distintas subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), además de por varias subvenciones del Fondo de Investigación en Salud (FIS), que está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional. La financiación parcial de la cohorte SUN procedió de la Universidad de Navarra. El estudio UNATI ha sido financiado (al igual que PREDIMED-Plus, cordis.europa.eu/project/id/340918) por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) (cordis.europa.eu/project/id/101097681), ambos con M.A. Martínez-González como investigador principal, mediante subvenciones de tipo *Advanced Research Grant* (2014-2019 y 2023-2028). Ninguna de estas fuentes de financiación participó en el diseño ni en la recogida, el análisis o la interpretación de los datos o la decisión de presentar el artículo para su publicación.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado inteligencia artificial en la elaboración de esta revisión.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Ambos autores han contribuido por igual en este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586–613.
- Díez-Espino J, Buil-Cosiales P, Babio N, et al. Impact of Life's Simple 7 on the incidence of major cardiovascular events in high-risk Spanish adults in the PREDIMED study cohort. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:205–211.
- Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Adv Nutr*. 2016;7:445–454.
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1402S–1406S.
- Grosso G, Marventano S, Yang J, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57:3218–3232.
- Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulos A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2017;9:1226.
- Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation*. 2015;132:2212–2219.
- Rico-Campà A, Martínez-González MA, Alvarez-Alvarez I, et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ*. 2019;365:11949.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299–1313.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11 [Erratum in: *Ann Intern Med*. 2018;169:270–271].
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207.
- Martínez-González MA, Montero P, Ruiz-Canela M, et al. Yearly attained adherence to Mediterranean diet and incidence of diabetes in a large randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:262.
- Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54:593–610.
- Richardson LA, Izuora K, Basu A. Mediterranean Diet and Its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:12762.
- Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, et al. Greater adherence to a Mediterranean dietary pattern is associated with improved plasma lipid profile: the Aragon Health Workers Study cohort. *Rev Esp Cardiol*. 2018;68:290–297.
- Rubín-García M, Vitelli-Storelli F, Toledo E, et al. Polyphenol intake and cardiovascular risk in the PREDIMED-Plus trial. A comparison of different risk equations. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:401–411.
- Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Razquin C, et al. Plasma acylcarnitines and risk of incident heart failure and atrial fibrillation: the Prevención con dieta mediterránea study. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:649–658.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:929–939.
- Torres-Peña JD, Rangel-Zuñiga OA, Alcalá-Díaz JF, et al. Mediterranean Diet and Endothelial Function: A Review of its Effects at Different Vascular Bed Levels. *Nutrients*. 2020;12:2212.
- Trichopoulos A, Martínez-González MA, Tong TY, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12:112.
- Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599–2608.
- Trichopoulos A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b2337.
- Olmedo-Requena R, González-Donquiles C, Dávila-Batista V, et al. Agreement among Mediterranean Diet Pattern Adherence Indexes: MCC-Spain Study. *Nutrients*. 2019;11:488.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17:2769–2782.
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140–1145.
- Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:50–60.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
- Vadiveloo M, Lichtenstein AH, Anderson C, et al. Rapid Diet Assessment Screening Tools for Cardiovascular Disease Risk Reduction Across Healthcare Settings: A

- Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e000094.
30. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454–1459.
 31. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, 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;399:1876–1885.
 32. Carlisle JB. Data fabrication and other reasons for non-random sampling in 5087 randomised, controlled trials in anaesthetic and general medical journals. *Anaesthesia*. 2017;72:944–952.
 33. Martínez-González MA, Ros E, Estruch R. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;379:1388–1389.
 34. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:779–798.
 35. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:S27–S47.
 36. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
 37. 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;92:1189–1196.
 38. Tyrovolas S, Panagiotakos DB. The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: a systematic review. *Maturitas*. 2010;65:122–130.
 39. Foroughi M, Akhavanzanjani M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Khorvash F, Askari G. Stroke and nutrition: a review of studies. *Int J Prev Med*. 2013;4(Suppl 2):S165–S179.
 40. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74:580–591.
 41. Rees K, Hartley L, Flowers N, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009825.
 42. Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54:593–610.
 43. Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas*. 2014;79:41–47.
 44. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:20–26.
 45. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of Mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front Public Health*. 2015;3:69.
 46. Huedo-Medina TB, Garcia M, Bihuniak JD, Kenny A, Kerstetter J. Methodologic quality of meta-analyses and systematic reviews on the Mediterranean diet and cardiovascular disease outcomes: a review. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:841–850.
 47. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0159252.
 48. Bloomfield HE, Greer N, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake. *Ann Intern Med*. 2017;166:378–379.
 49. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:30–43.
 50. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, et al. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2019;58:173–191.
 51. Galbete C, Schwingshackl L, Schwedhelm C, et al. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:909–931.
 52. Martínez-Lacoba R, Pardo-García I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health*. 2018;28:955–961.
 53. Chen GC, Neelakantan N, Martín-Calvo N, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:337–349.
 54. Saulle R, Lia L, De Giusti M, La Torre G. A systematic overview of the scientific literature on the association between Mediterranean Diet and the Stroke prevention. *Clin Ter*. 2019;170:e396–e408.
 55. Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Vigiulouk E, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:1207–1227.
 56. Tang C, Wang X, Qin LQ, Dong JY. Mediterranean Diet and Mortality in People with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2021;13:2623.
 57. Finicelli M, Di Salle A, Galderisi U, Peluso G. The Mediterranean Diet: An Update of the Clinical Trials. *Nutrients*. 2022;14:2956.
 58. Laffond A, Rivera-Picón C, Rodríguez-Muñoz PM, et al. Mediterranean Diet for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Mortality: An Updated Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15:3356.
 59. Barnard ND, Willett WC, Ding EL. The Misuse of Meta-analysis in Nutrition Research. *JAMA*. 2017;318:1435–1436 Erratum in: *JAMA*. 2017;318:2142.
 60. Tobias DK, Papatheodorou S, Yamamoto JM, Hu FB. A Primer on Systematic Review and Meta-analysis in Diabetes Research. *Diabetes Care*. 2023;46:1882–1893.
 61. Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, et al. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake. *Ann Intern Med*. 2017;166:378.
 62. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*. 2019;11:2833.
 63. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, et al. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2019;67:1–55.
 64. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, et al. PREDIMED Study Investigators. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:114–128.
 65. Li X, Hur J, Cao Y, et al. Moderate alcohol consumption, types of beverages and drinking pattern with cardiometabolic biomarkers in three cohorts of US men and women. *Eur J Epidemiol*. 2023;38:1185–1196.
 66. Gea A, Bes-Rastrollo M, Toledo E, et al. Mediterranean alcohol-drinking pattern and mortality in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project: a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2014;111:1871–1880.
 67. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease. *Nutrients*. 2022;14:1954.
 68. Barbería-Latasa M, Bes-Rastrollo M, Pérez-Araluce R, Martínez-González MÁ, Gea A. Mediterranean Alcohol-Drinking Patterns and All-Cause Mortality in Women More Than 55 Years Old and Men More Than 50 Years Old in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) Cohort. *Nutrients*. 2022;14:5310.
 69. Jani BD, McQueenie R, Nicholl BJ, et al. Association between patterns of alcohol consumption (beverage type, frequency and consumption with food) and risk of adverse health outcomes: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2021;19:8.
 70. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 2004;175:117–123.
 71. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319:1523–1528.
 72. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003;348:109–118.
 73. Ruidavets JB, Ducimetiere P, Evans A, et al. Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *BMJ*. 2010;341:c6077.
 74. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014;12:182.
 75. Hernandez-Hernandez A, Gea A, Ruiz-Canela M, et al. Mediterranean Alcohol-Drinking Pattern and the Incidence of Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality: The SUN Project. *Nutrients*. 2015;7:9116–9126.
 76. Ma H, Li X, Zhou T, et al. Alcohol Consumption Levels as Compared With Drinking Habits in Predicting All-Cause Mortality and Cause-Specific Mortality in Current Drinkers. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:1758–1769.
 77. Rehm J, Hasan OSM. Is burden of disease differentially linked to spirits? A systematic scoping review and implications for alcohol policy. *Alcohol*. 2020;82:1–10.
 78. Morales G, Martínez-González MA, Barbería-Latasa M, et al. Mediterranean diet, alcohol-drinking pattern and their combined effect on all-cause mortality: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur J Nutr*. 2020;60:1489–1498.
 79. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, et al. Mediterranean Way of Drinking and Longevity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56:635–640.
 80. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909.
 81. Ronsley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
 82. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38:613–619.
 83. De Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006;166:2437–2445.
 84. Yoon SJ, Jung JG, Lee S, et al. The protective effect of alcohol consumption on the incidence of cardiovascular diseases: is it real? A systematic review and meta-analysis of studies conducted in community settings. *BMC Public Health*. 2020;20:90.
 85. Britton KA, Gaziano JM, Sesso HD, Djousse L. Relation of alcohol consumption and coronary heart disease in hypertensive male physicians (from the Physicians' Health Study). *Am J Cardiol*. 2009;104:932–935.
 86. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med*. 2006;166:2145–2150.
 87. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*. 2010;121:1589–1597.

88. Arriola L, Martínez-Cambor P, Larrañaga N, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Heart*. 2010;96:124–130.
89. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:211.
90. Holman CD, English DR, Milne E, Winter MG. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *Med J Aust*. 1996;164:141–145.
91. Gmel G, Gutzler E, Rehm J. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:631–642.
92. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to alcohol consumption: a prospective study among male British doctors. *Int J Epidemiol*. 2005;34:199–204.
93. Bellavia A, Bottai M, Wolk A, Orsini N. Alcohol consumption and mortality: a dose-response analysis in terms of time. *Ann Epidemiol*. 2014;24:291–296.
94. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB. Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. 2016;106:1586–1591.
95. Li Y, Pan A, Wang DD, et al. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation*. 2018;138:345–355Erratum: *Circulation*. 2018;138:e75.
96. Keyes KM, Calvo E, Ornstein KA, et al. Alcohol Consumption in Later Life and Mortality in the United States: Results from 9 Waves of the Health and Retirement Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43:1734–1746.
97. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Alcohol Consumption and Mortality From Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Stud Alcohol Drugs*. 2017;78:375–386.
98. Martínez-González MA, Barbería-Latasa M, Pérez de Rojas J, et al. Alcohol and early mortality (before 65 years) in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) cohort: does any level reduce mortality? *Br J Nutr*. 2022;127:1415–1425.
99. Yoon SJ, Jung JG, Lee S, et al. The protective effect of alcohol consumption on the incidence of cardiovascular diseases: is it real? A systematic review and meta-analysis of studies conducted in community settings. *BMC Public Health*. 2020;20:90.
100. Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*. 2010;121:1589–1597.
101. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015–1035.
102. Brien SE, Ronsksley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011;342:d636.
103. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:569–579.
104. Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, et al. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2006;23:974–981.
105. Barrio-Lopez MT, Ruiz-Canela M, Goni Mateos L, et al. Mediterranean diet and epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation treated with ablation: a substudy of the "PREDIMAR" trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;zwad355.
106. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20–28.
107. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022;400:185–235Erratum in: *Lancet*. 2022;400:358.
108. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004;19:9–13.
109. Boban M, Stockley C, Teissedre PL, et al. Drinking pattern of wine and effects on human health: why should we drink moderately and with meals? *Food Funct*. 2016;7:2937–2942.
110. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1336–1338.
111. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2017;136:1434–1448.
112. Pavlidou E, Mantzorou M, Fasoulas A, et al. Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases. *Diseases*. 2018;6:73.
113. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;1523–1526.
114. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*. 1994;344:1719–1723.
115. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:59–70.
116. Fragopoulou E, Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:160–169.
117. Grønbaek M, Becker U, Johansen D, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med*. 2000;133:411–419.
118. de Gaetano G, Cerletti C. Wine and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11(4 Suppl):47–50.
119. Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Serrano-Martínez M, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Martínez-González MA. Type of alcoholic beverage and first acute myocardial infarction: a case-control study in a Mediterranean country. *Clin Cardiol*. 2003;26:313–318.
120. Harriss LR, English DR, Hopper JL, et al. Alcohol consumption and cardiovascular mortality accounting for possible misclassification of intake: 11-year follow-up of the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Addiction*. 2007;102:1574–1585.
121. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, et al. Long-term wine consumption is related to cardiovascular mortality and life expectancy independently of moderate alcohol intake: the Zutphen Study. *J Epidemiol Community Health*. 2009;63:534–540.
122. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, et al. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759–781.