

[ r e v i s i ó n ]

# El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED

Jordi Salas-Salvadó, MD y Guillermo Mena-Sánchez

Unidad de Nutrición Humana, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Departamento de Bioquímica y Biotecnología, Facultad de Ciencias de la Salud de Reus, Instituto de Investigación Sanitaria Pere y Virgili, Universidad Rovira i Virgili, Reus. Centro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España.

## >>RESUMEN

### Palabras clave

dieta mediterránea, enfermedad cardiovascular, diabetes, aceite de oliva virgen, frutos secos, PREDIMED

El estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) es un ensayo clínico nutricional, multicéntrico y aleatorizado para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Un total de 7.447 hombres y mujeres con un alto riesgo de padecer una ECV fueron aleatorizados en tres grupos de intervención: dos grupos que recibieron consejos de dieta mediterránea y fueron suplementados bien con aceite de oliva virgen extra, o bien con una mezcla de frutos secos, y un tercer grupo que siguió recomendaciones sobre una alimentación baja en grasa. En ninguna de las intervenciones se realizó una

restricción calórica ni se recomendó ejercicio físico.

Los resultados del estudio PREDIMED mostraron que seguir un patrón de alimentación mediterráneo es efectivo para la prevención de la ECV (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y mortalidad cardiovascular). Además, con PREDIMED se ha demostrado que aquellos individuos que se adherían a la intervención con dieta mediterránea tenían una menor incidencia de otras enfermedades, como la diabetes tipo 2 (DM2), y algunas de sus complicaciones: síndrome metabólico, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, hipertensión arterial (HTA), deterioro cognitivo y cáncer de mama.

El estudio PREDIMED ha proporcionado la evidencia científica de mayor calidad para poder afirmar que la dieta mediterránea es un patrón de alimentación útil en la prevención primaria de la ECV en personas consideradas de alto riesgo. A partir de los resultados de PREDIMED nace PREDIMED Plus, un ensayo clínico que incluye más de 6.900 hombres y mujeres con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico. El objetivo de este nuevo ensayo es demostrar que la pérdida de peso mediante una intervención intensiva sobre el estilo de vida con dieta mediterránea hipocalórica, promoción del ejercicio físico y terapia conductual es eficaz a largo plazo para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, así como superior a la observada en PREDIMED.

*Nutr Clin Med 2017; XI (1): 1-8*

**DOI: 10.7400/NCM.2017.11.1.5046**

### Correspondencia

Jordi Salas-Salvadó, MD, PhD.

Unidad de Nutrición Humana, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Facultad de Ciencias de la Salud de Reus, Universidad Rovira i Virgili.

C/ Sant Llorenç, 21, 43201 Reus, España.

E-mail: [jordi.salas@urv.cat](mailto:jordi.salas@urv.cat)

## >>ABSTRACT

### Key words

Mediterranean diet, cardiovascular disease, diabetes, virgin olive oil, nuts, PREDIMED

The PREDIMED trial (PREvención con DIeta MEDiterránea) is a randomized, multicenter nutrition intervention trial for the primary prevention of cardiovascular disease (CVD). A total of 7.447 men and women at high risk for CVD were randomized into three intervention groups: two groups that received recommendations to follow a Mediterranean Diet supplemented either with extra virgin olive oil or a mixture of nuts, and a third group that followed low fat diet recommendations. In neither of the interventions were done caloric res-

trictions or physical exercise recommendations.

The results of the PREDIMED study showed that following a typically Mediterranean feeding pattern is effective for the prevention of ECVs (myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality). In addition, PREDIMED has shown that those individuals who adhered to the Mediterranean Diet had a lower incidence of other diseases such as type 2 diabetes and some of its complications: metabolic syndrome, peripheral arterial disease, atrial fibrillation, hypertension, cognitive impairment and breast cancer.

The PREDIMED study has provided the highest quality scientific evidence to affirm that the Mediterranean Diet is a useful eating pattern in the primary prevention of CVD in people at high risk. From the results of PREDIMED, PREDIMED Plus was born, a new clinical trial that includes more than 6 900 men and women with overweight or obesity and metabolic syndrome. The aim of the trial is to demonstrate that losing weight through an intensive lifestyle intervention with a hypocaloric Mediterranean Diet, promotion of physical exercise and behavioral therapy is effective in a long-term management and for primary prevention of cardiovascular events, even though higher than the observed in PREDIMED.

*Nutr Clin Med* 2017; XI (1): 1-8  
DOI: 10.7400/NCM.2017.11.1.5046

## INTRODUCCIÓN

Las ECV son la primera causa de muerte prematura en los países industrializados<sup>1</sup>. Un estilo de vida saludable tiene un papel esencial en la prevención de la ECV. El consumo de tabaco, los malos hábitos alimentarios, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol son factores que han mostrado un incremento del riesgo de padecer este tipo de enfermedades. Además, el estilo de vida determina la aparición de diferentes factores de riesgo intermediarios de las ECVs, tales como, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipemias (DLP), el sobrepeso y la obesidad<sup>2</sup>.

Diferentes estudios epidemiológicos han observado que aquellas poblaciones que se adhieren más a una alimentación tradicional mediterránea tienen menor incidencia de ECV en comparación con poblaciones que siguen una dieta occidentalizada<sup>3</sup>.

La dieta mediterránea se caracteriza por el uso de aceite de oliva como principal fuente de gra-

sa, un elevado consumo de frutas, verduras, hortalizas, legumbres, frutos secos y cereales integrales, un consumo moderado de vino, carne (principalmente de aves), pescado, huevo y productos lácteos, fundamentalmente queso de oveja y yogur, y un bajo consumo de carne roja y alimentos procesados, cremas y bebidas azucaradas<sup>4</sup>.

El efecto de la dieta mediterránea sobre la salud cardiovascular solamente ha sido evaluado en un ensayo clínico, el Lyon Diet Heart. Un ensayo nutricional de prevención secundaria de las ECVs sobre una muestra de pacientes que habían padecido cardiopatía isquémica. Los resultados del mismo mostraron que el grupo que seguía un patrón de alimentación típicamente mediterráneo enriquecido en ácido alfa-linolénico, pero no en aceite de oliva, tenían una mayor protección frente la aparición de una ECV<sup>5</sup>. PREDIMED es el primer ensayo clínico que evaluó el efecto de la dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva virgen extra y frutos secos para la prevención primaria de las enfermedades coronarias.

Los resultados del estudio PREDIMED han tenido una repercusión muy importante a nivel mundial. La dieta mediterránea en el año 2010 fue declarada por la UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura) Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó la dieta mediterránea como una dieta protectora ante la aparición de diferentes enfermedades, entre ellas, las ECV y diferentes comorbilidades. Además, gracias a los resultados publicados sobre PREDIMED, en la última actualización de las Guías Dietéticas Americanas se ha reconocido a la Dieta mediterránea como patrón dietético saludable para prevenir las ECVs<sup>6</sup>.

## DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ENSAYO PREDIMED

PREDIMED es un ensayo nutricional multicéntrico, controlado, aleatorizado y de grupos paralelos. El objetivo se centraba investigar el efecto del patrón alimentario en sí mismo, sin pérdida de peso o aumento de la actividad física en la

prevención de la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, la incidencia de infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, incidencia de cáncer, diabetes y demencia.

El ensayo reunió una muestra total de 7.447 participantes. La muestra fue aleatorizada en tres grupos de intervención nutricional. Un grupo seguía recomendaciones de dieta mediterránea y era suplementado con aceite de oliva virgen extra, otro seguía recomendaciones de Dieta mediterránea y era suplementado con frutos secos, y el tercer y último grupo (grupo control) seguía las recomendaciones de la American Heart Association que consistían en la realización de una dieta baja en grasa tanto de origen animal como vegetal.

Los participantes fueron hombres (55-80 años) y mujeres (60-80 años) reclutados en unos 200 centros de salud (agrupados en 11 grupos científicos reclutadores) de Cataluña, Navarra, País Vasco, Andalucía, Valencia, Baleares y Canarias. Los participantes no debían tener historia previa de enfermedad cardiovascular, pero sí un riesgo

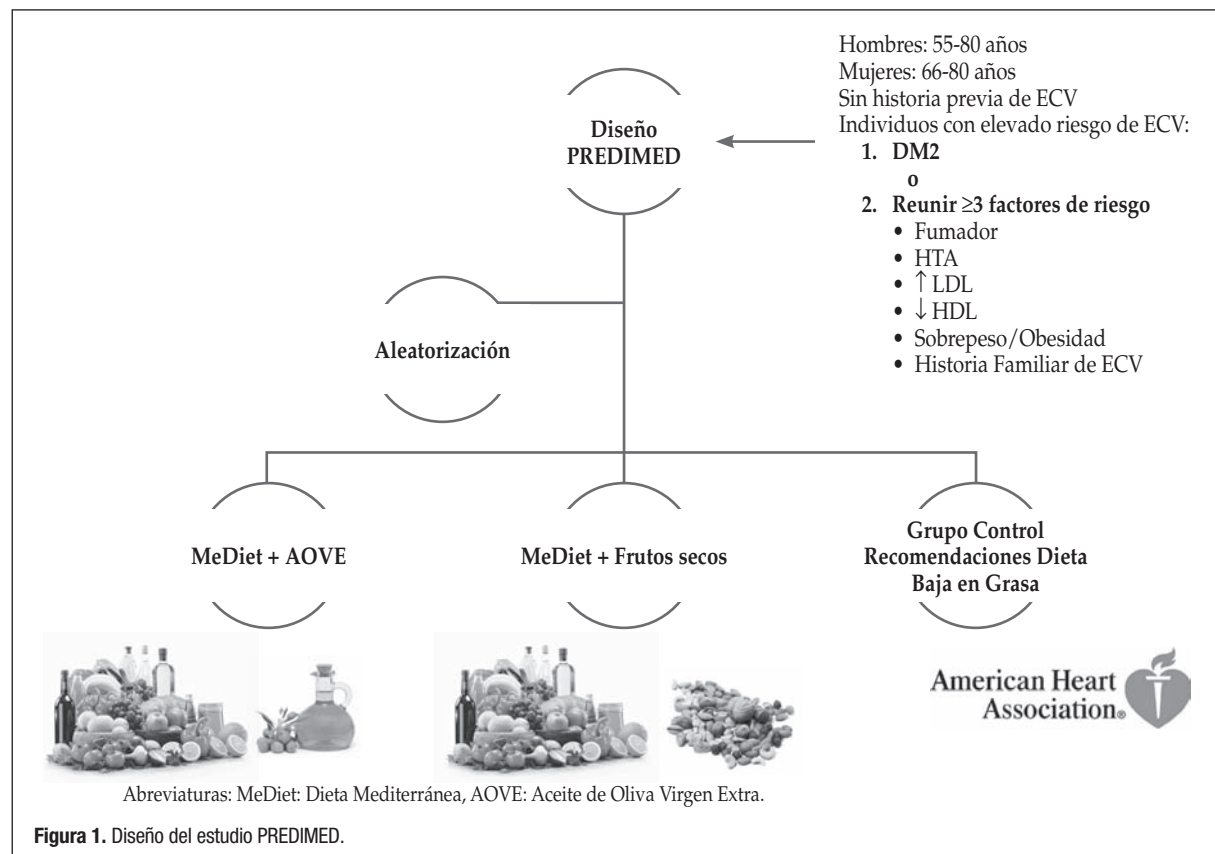


Figura 1. Diseño del estudio PREDIMED.

elevado de desarrollarla en el futuro. Aproximadamente el 50% de los participantes padecían DM2, el 82% HTA, el 72% hipercolesterolemia y el 95% tenían sobrepeso y/u obesidad.

En el estudio PREDIMED participaron más de 50 investigadores de toda España, 30 investigadores que se encontraban en proceso de formación, un panel de médicos que se encargaban de revisar las historias clínicas de los pacientes para identificar los eventos primarios finales (muertes cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares no mortales o infartos agudos de miocardio no mortales) así como otros secundarios, y un equipo de 20 dietistas-nutricionistas a dedicación completa adiestrados para realizar la intervención, modificando o cambiando el patrón dietético global de cada individuo. La información del ensayo se obtenía a partir de diferentes cuestionarios validados entre los que destaca un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (QFCA) de 137 ítems y un cuestionario de 14 puntos para ir evaluando cuál era el grado de adherencia a la Dieta mediterránea. Durante una media de 5 años, los participantes cada 3 meses recibían la visita de un dietista-nutricionista y participaban en sesiones de educación nutricional grupal.

Los participantes del estudio PREDIMED según el grupo en el que fueron aleatorizados recibieron gratuitamente frutos secos (30 gramos diarios, la mitad de ellos nueces y la otra mitad repartida entre avellanas y almendras), o un total de 15 litros de aceite de oliva virgen extra de forma gratuita cada tres meses. En cambio los participantes del grupo control recibieron artículos o incentivos no alimentarios durante el transcurso del ensayo clínico para aumentar su retención en el estudio y su adherencia a las recomendaciones nutricionales. En las visitas individuales se realizó una valoración antropométrica y se obtenían diferentes muestras que fueron almacenadas en los biobancos para posteriores análisis.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO PREDIMED

Con una muestra total de 7.447 participantes aleatorizados y después de una media de seguimiento de 4.8 años se obtuvieron los resultados del ensayo clínico PREDIMED. Los grupos intervención y el control tenían unas características basales mayoritariamente homogéneas, y los re-

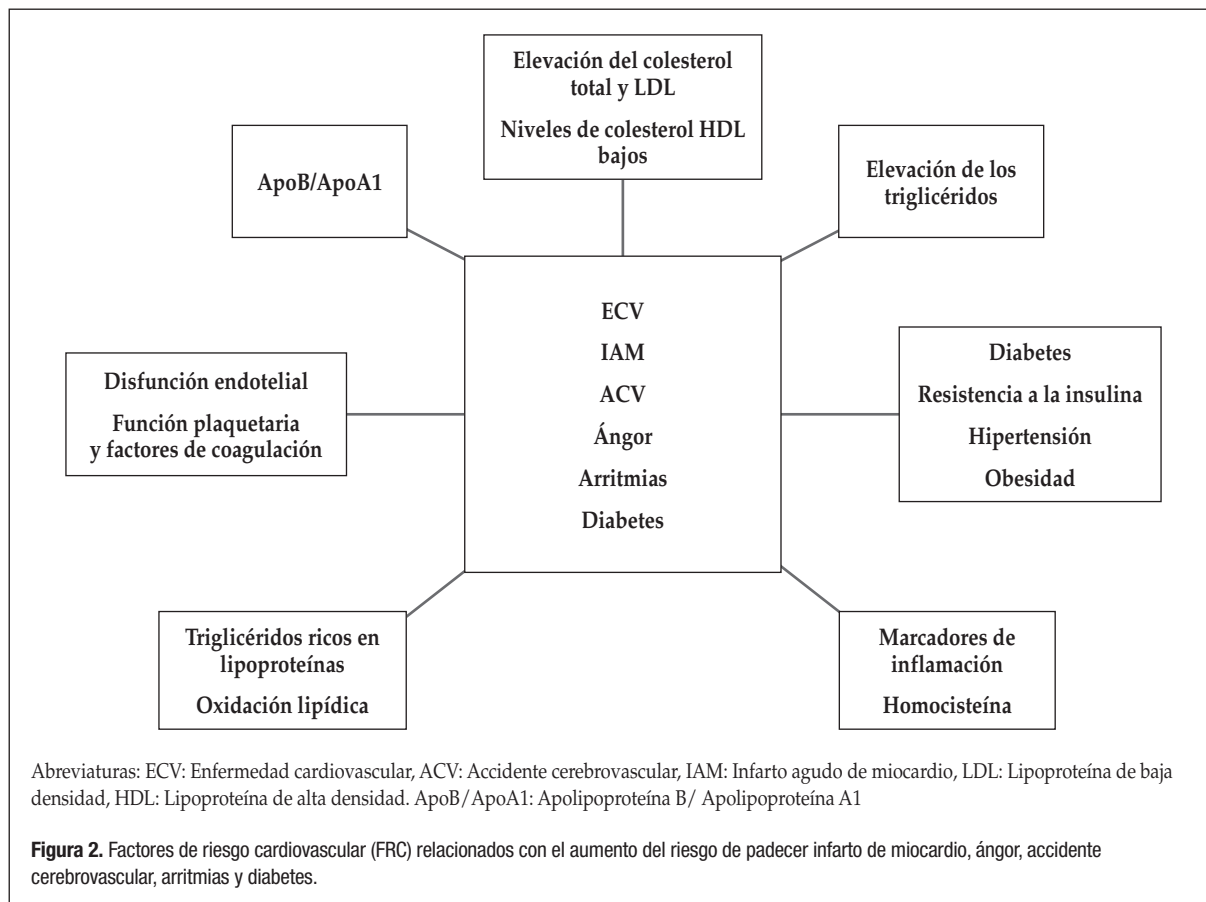
sultados de los estudios fueron ajustados por diferentes variables de confusión, tales como la actividad física, la historia familiar y el tratamiento farmacológico.

Los resultados obtenidos del ensayo clínico fueron tan relevantes que se suspendió por razones éticas antes de cumplir 6 años.

En el estudio PREDIMED se detectaron un total de 288 eventos cardiovasculares. Con un seguimiento de 4.8 años se observó que el riesgo de desarrollar un evento primario era un 30% inferior [HR 0.70, 95% (CI 0.54-0.92)] en aquellos participantes del grupo dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva virgen extra y un 28% inferior [HR 0.72, 95% (CI 0.54-0.96)] para el grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos en comparación con el grupo control. Sin embargo no se estableció ninguna relación de causa efecto con mortalidad total<sup>7</sup>.

En el estudio PREDIMED se pudo evidenciar que los participantes que se encontraban en el grupo intervención con dieta mediterránea suplementada con frutos secos tenían un 46% menos riesgo de padecer una enfermedad arterial periférica en comparación con los participantes que seguían las recomendaciones de una dieta baja en grasa<sup>8</sup>. Otro resultado que se obtuvo en relación a una disminución de los eventos cardiovasculares fue que sobre una muestra de 164 individuos, durante un seguimiento de dos años, aquellos participantes que seguían las recomendaciones de dieta mediterránea suplementada en frutos secos tenían una progresión retardada de la formación de la placa de ateroma<sup>9</sup>. El grupo suplementado con frutos secos también presentó también un 40% menor riesgo de padecer fibrilación auricular<sup>10</sup>.

PREDIMED también vio que aquellos participantes de los grupos que seguían una dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva virgen extra o frutos secos presentaban un 40% y un 18% menor riesgo respectivamente de padecer diabetes tipo 2 en comparación con aquellos individuos que seguían una dieta baja en grasa<sup>11</sup>. Algunas de las complicaciones de la diabetes también fueron evaluadas y se demostró que el consumo de frutos secos y aceite de oliva virgen extra en el contexto de una dieta mediterránea se asociaba con un 40% menor riesgo de probabilidad de padecer retinopatía diabética [HR 0.60, 95% (CI 0.39-0.94)]. Por otro lado no se encontró



ninguna asociación con la aparición de nefropatía diabética<sup>12</sup>.

En otro estudio se pudo observar que los grupos intervención suplementados con aceite de oliva [HR 1.35, 95% (CI 1.15-1.58)] y frutos secos [HR 1.28, 95% (CI 1.08-1.51)] en comparación con el grupo que seguía las recomendaciones de dieta baja en grasa tenían una mayor probabilidad de revertir el síndrome metabólico. Además, los dos grupos de intervención con dieta mediterránea tenían los valores de colesterol total, glucosa plasmática y presión arterial disminuidos<sup>13</sup>.

Para finalizar, recientemente se ha observado que a diferencia del grupo control, la adherencia a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen y frutos secos por un lado contrarresta el deterioro cognitivo relacionado con la edad<sup>14,15</sup> y por otro lado la intervención con dieta mediterránea se asoció de forma inversa con la aparición de cáncer de mama. Los resultados mostraron que aquellas mujeres incluidas en el grupo dieta mediterránea suplementada en aceite de oliva virgen extra y frutos secos tenían un

68% y un 41% menor riesgo de presentar cáncer de mama<sup>16</sup> respectivamente.

Los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre la salud cardiovascular y las diferentes enfermedades relacionadas han sido atribuidos de forma hipotética a distintos posibles mecanismos. Si bien es cierto que no están del todo descritos, la evidencia científica sugiere que la dieta mediterránea se caracteriza por ser rica en tocoferoles, polifenoles, flavonoides y fitoesteroles, moléculas con un fuerte poder anti-inflamatorio y antioxidante. Una alimentación típicamente Mediterránea podría tener un efecto antiinflamatorio, modulando reacciones de oxidación celular a través de la actividad enzimática<sup>17,18</sup>. Por otro lado es importante destacar el papel de los nutrientes en la modulación de la expresión de genes y el metabolismo. La dieta mediterránea en diferentes estudios ha sido asociada con efectos sobre la expresión de diferentes genes relacionados con procesos de inflamación y formación de células espumosas implicadas en la formación de la placa de aterosclerosis<sup>19,20</sup>. De hecho diferentes subestudios realizados en el contexto de PRE-

DIMED se han centrado en identificar posibles mecanismos que explican esta protección de la dieta mediterránea frente a diferentes enfermedades crónicas. Ello ha permitido explicar que la dieta mediterránea puede proteger especialmente a poblaciones específicas que presentan ciertos polimorfismos genéticos y por ejemplo contrarrestar el poder que tienen ciertos metabolitos en predecir la enfermedad cardiovascular.

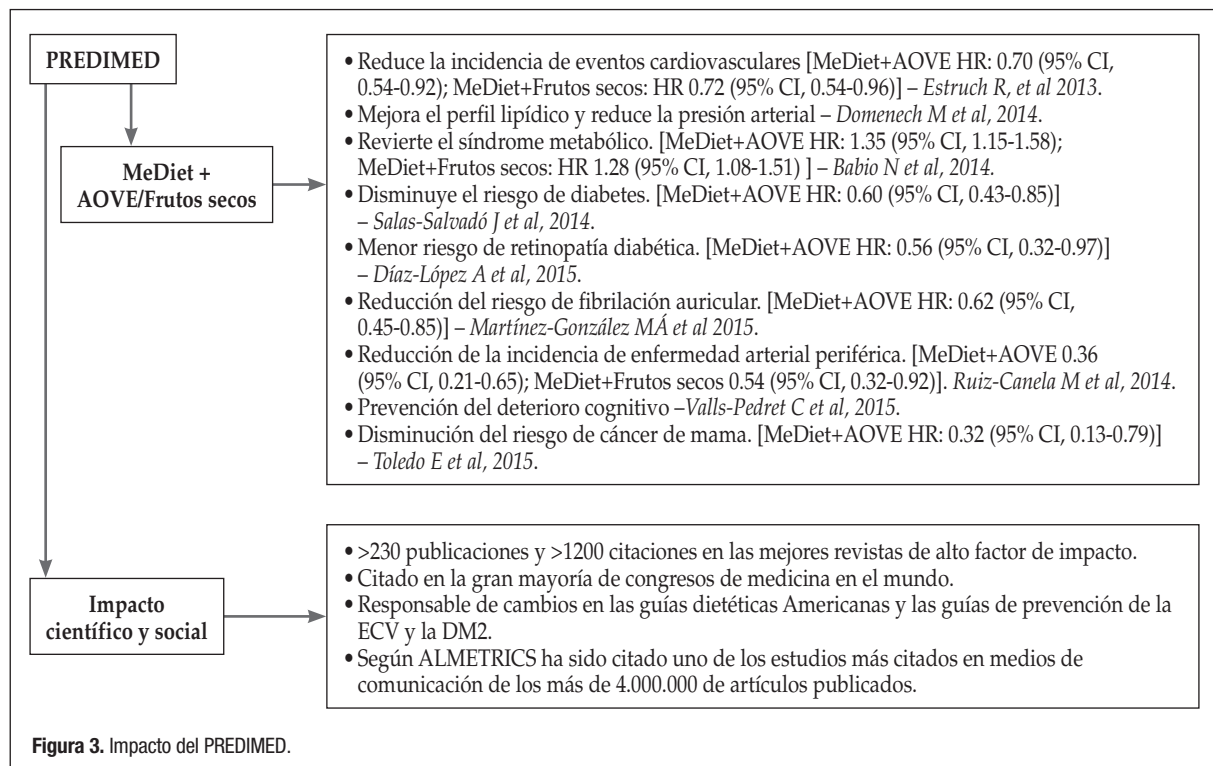
Los resultados de PREDIMED se publicaron en la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine*, y han tenido un altísimo impacto científico. Han sido citados más de 1.100 veces (en enero 2017) y han ocupado los lugares privilegiados en los congresos mundiales de nutrición, epidemiología y salud pública, atención primaria, cardiología, obesidad o endocrinología. En cuanto a impacto social, el artículo de PREDIMED en *New England* es según *Almetric* uno de los más citados en medios sociales en los últimos años, y el artículo más citado en la historia de esta revista. PREDIMED ha conseguido además cambiar Guías de prevención de la enfermedad cardiovascular o diabetes en diferentes partes del mundo. El grupo PREDIMED ha realizado en total más de 190 publicaciones colaborativas gracias al inmenso arsenal de datos recogidos y sus miembros han participado

en múltiples conferencias y congresos científicos internacionales.

## EL ENSAYO PREDIMED PLUS

La prevalencia de la obesidad en todo el mundo casi se ha duplicado desde 1980 hasta 2008. En Estados Unidos se estima que en la actualidad uno de cada tres adultos es obeso. En España, el estudio epidemiológico más reciente sobre nutrición y ECV, el estudio ENRICA realizado sobre una muestra de 12.000 sujetos, detectó una prevalencia de obesidad abdominal en adultos de más del 30%<sup>21</sup>. Este exceso de peso corporal se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer una ECV, algunos tipos de cáncer, DM2, depresión, y alteraciones de la función cognitiva, entre otros, pudiendo considerarse un grave problema de salud pública. Por lo tanto, resulta urgente y prioritario dar respuestas y soluciones basadas en la mejor evidencia científica posible a este problema.

Los mejores estudios observacionales han constatado que la mortalidad por cualquier causa crece progresivamente con un aumento de la adiposidad y que este riesgo es especialmente elevado para la mortalidad cardiovascular. No obstante,



esta relación entre adiposidad y mortalidad cardiovascular ha sido recientemente objeto de controversia, especialmente en individuos de edad avanzada, por lo que se necesita disponer de estudios experimentales que puedan demostrar si una pérdida intencional y mantenida de peso conlleva una disminución en la mortalidad cardiovascular y una menor incidencia de ECV.

Con este objetivo el grupo que puso en marcha el estudio PREDIMED ha diseñado en España un nuevo estudio multicéntrico llamado PREDIMED-PLUS (<http://www.predimedplus.com>), cuya finalidad es la de valorar la efectividad y seguridad de una herramienta que permita mitigar la excesiva mortalidad y morbilidad cardiovascular entre las personas con sobrepeso y obesidad. El objetivo principal es determinar el efecto sobre la mortalidad cardiovascular de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en un patrón de dieta mediterránea tradicional hipocalórica, actividad física y terapia conductual versus consejos sobre dieta también tipo mediterráneo para la prevención de la ECV en el contexto de cuidados sanitarios habituales. La hipótesis es que una intervención intensiva sobre el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso y fundamentada en un patrón de dieta saludable como lo es la mediterránea tradicional es una aproximación sostenible a largo plazo para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad y que los cambios en estilos de vida alcanzados ejercerán un efecto beneficioso sobre la morbi-mortalidad cardiovascular. Así pues, el estudio PREDIMED-PLUS proporcionará las evidencias necesarias para poder efectuar recomendaciones de salud pública para atajar el exceso de morbilidad y mortalidad que conllevan el sobrepeso y la obesidad.

PREDIMED-PLUS se trata de un ensayo clínico multicéntrico con la participación de 22 centros de toda España. El objetivo es aleatorizar en dos grupos de intervención a 6.000 individuos que se encuentren entre en una edad comprendida

entre 55-80 años en el caso de los hombres y de 60-80 años en el caso de las mujeres.

En la actualidad el periodo de reclutamiento del PREDIMED Plus ha finalizado con un total de más de 6.800 participantes aleatorizados.

PREDIMED-PLUS está actualmente financiado con proyectos coordinados FISS y recursos procedentes del CIBEROBN, todos ellos procedentes del Instituto de Salud Carlos III. También ha recibido una ayuda del European Research Council.

## CONCLUSIÓN Y VISIÓN GENERAL

El ensayo PREDIMED ha demostrado con la mejor evidencia científica posible que la dieta mediterránea constituye el modelo ideal de patrón alimentario para la prevención de enfermedades crónicas en individuos considerados de elevado riesgo cardiovascular. Los resultados del estudio PREDIMED han tenido una inmensa repercusión científica y mediática a nivel mundial, proporcionando una de las evidencias más sólidas de las que se dispone sobre el papel de la alimentación en la salud, con especial énfasis en el efecto de un patrón alimentario global que debe ser promocionado.

## AGRADECIMIENTOS

Los estudios PREDIMED y PREDIMED-PLUS son estudios colaborativos que no se pudieran haber realizado sin la estrecha colaboración entre los diversos grupos investigadores. Por ello debemos agradecer a todos y cada uno de los investigadores y personal que han participado para que el estudio fuera posible; y en especial al Dr. Ramon Estruch del Hospital Clínic de Barcelona, coordinador del estudio PREDIMED. También debemos agradecer a todos y cada uno de los participantes que entusiásticamente han confiado en nosotros y en el estudio en sí mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Las 10 causas principales de defunción en el mundo. [cited 2015 Nov 11]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
2. OMS | Enfermedades cardiovasculares. WHO. 2015; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
3. Bloomfield HE, Kane R, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Wilt T. Benefits and Harms of the Mediterranean Diet Compared to Other Diets. Benefits and Harms of the Mediterranean Diet Compared to Other Diets. Department of Veterans Affairs (US); 2015.

4. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos 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(6 Suppl): 1402S-1406S.
5. 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(6): 779-85.
6. scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós F, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368(14): 1279-90.
8. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González M. Association of Mediterranean Diet With Peripheral Artery Disease: The PREDIMED Randomized Trial. *JAMA.* 2014; 311(4): 415-7.
9. Sala-Vila A, Romero-Mamani ES, Gilabert R, Núñez I, De La Torre R, Corella D, *et al.* Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a mediterranean diet: A substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(2): 439-45.
10. Martínez-González MÁ, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, *et al.* Response to Letter Regarding Article, "Extravirgin Olive Oil Consumption Reduces Risk of Atrial Fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Trial." *Circulation.* 2015; 132(10): e140-2.
11. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, *et al.* Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Ann Intern Med.* 2014; 160(1): 1-10.
12. Diaz-Lopez A, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Amor AJ, Fito M, *et al.* Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2015; 38(11): 2134-41.
13. Domenech M, Roman P, Lapetra J, Garcia De La Corte FJ, Sala-Vila A, De La Torre R, *et al.* Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: One-year randomized, clinical trial. *Hypertension.* 2014; 64(1): 69-76.
14. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, *et al.* Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(7): 1094.
15. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, *et al.* Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84(12): 1318-25.
16. Toledo E, Salas-Salvadó 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. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(11): 1.
17. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, *et al.* Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008 May 18; 62(5): 651-9.
18. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, *et al.* Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007; 167(11): 1195-203.
19. Konstantinidou V, Covas M-I, Munoz-Aguayo D, Khymenets O, de la Torre R, Saez G, *et al.* In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J.* 2010; 24(7): 2546-57.
20. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MAM, Fitó M, *et al.* Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2010; 208(2): 442-50.
21. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev.* 2012; 13(4): 388-92.