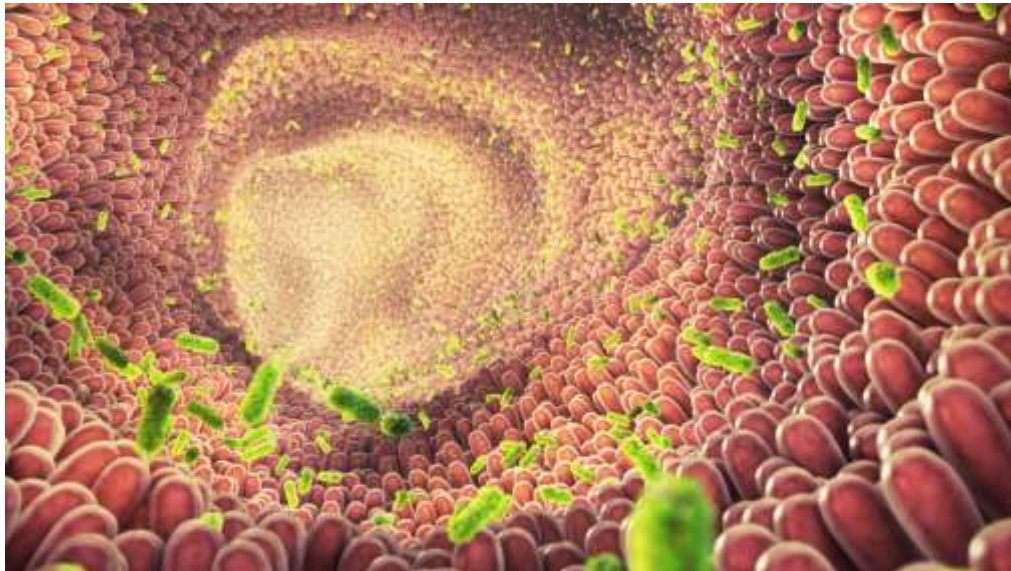


# journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca, Hidalgo, México



**ISSN: 2529-850X**

**Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca, Hidalgo, México**

## **DIRECTOR**

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).  
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía  
[culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com)

## **COMMUNITY MANAGER**

ANTONIO CRUZ

Neurólogo de la Unidad de Ictus Hospital Ramón y Cajal, Madrid  
Scientific Advisor Neurologic International  
[community@jonnpr.com](mailto:community@jonnpr.com)

**Journal of Negative and No Positive Results** es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

*Journal of Negative and No Positive Results is an international rapid peer-reviewed journal, open access, oficial organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037), focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.*

### **NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:**

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v01%20Mayo%202016.pdf>

### **GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:**

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v01%20May%202016.pdf>

#### **Dirección postal**

Ismael San Mauro Martín  
C/ De los Artistas 51, 2º-6  
28020 Madrid (España)

#### **Soporte editorial**

Ismael San Mauro Martín  
C/ De los Artistas 51, 2º-6  
28020 Madrid (España)

#### **Contacto principal**

ceo@jonnpr.com

#### **Contacto de soporte**

Responsable editorial  
Correo electrónico: ceo@jonnpr.com  
**Dep. Legal:** Exento según R.D. 635/2015  
**ISSN-L:** 2529-850X

## VOLUMEN 8, NÚMERO 4, 2023

### SUMARIO

#### ORIGINAL

**Abundancia de *Akkermansia muciniphila* según el IMC en pacientes con trastornos  
gastrointestinales: estudio piloto de cohorte transversal** 618

Penadés BF, López Oliva S, Terrén Lora A, San Mauro Martín I

#### REVISION


**Papel de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular** 627

Arias Vélez E, Tarraga Marcos L, Tarraga López PJ

## ORIGINAL

# Abundancia de *Akkermansia muciniphila* según el IMC en pacientes con trastornos gastrointestinales: estudio piloto de cohorte transversal

## *Akkermansia muciniphila* abundance according to BMI in patients with GI disorders: cross-sectional cohort pilot study

Bruno F. Penadés<sup>1</sup> , Sara López Oliva<sup>1</sup> , Ana Terrén Lora<sup>1</sup> , Ismael San Mauro Martín<sup>1\*</sup> 

### Afiliación

<sup>1</sup>Research Centers in Nutrition and Health (CINUSA Group), Paseo de la Habana 43, 28036, Madrid (Spain).

### Autor de correspondencia

Dr. Ismael San Mauro Martín. Research Centers in Nutrition and Health (CINUSA Group), Paseo de la Habana 43, 28036, Madrid (Spain). E-mail: [info@grupocinusa.es](mailto:info@grupocinusa.es)

Recibido: 04 de septiembre 2023. Aceptado: 28 de septiembre 2023.

### Cómo citar este artículo:

Abundancia de *Akkermansia muciniphila* según el IMC en pacientes con trastornos gastrointestinales: estudio piloto de cohorte transversal. Penadés BF, López Oliva S, Terrén Lora A, San Mauro Martín I. 2023; 8 (4): 618-626. DOI: 10.19230/jonnpr.5332

### How to cite this article:

*Akkermansia muciniphila* abundance according to BMI in patients with GI disorders: cross-sectional cohort pilot study. Penadés BF, López Oliva S, Terrén Lora A, San Mauro Martín I. 2023; 8 (4): 618-626. DOI: 10.19230/jonnpr.5332



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos

## Resumen

En los últimos años, *Akkermansia muciniphila* ha ganado prominencia en la investigación científica debido a su posible contribución a la regulación de la respuesta inmunológica, la sensibilidad a la insulina, la prevención de enfermedades inflamatorias y la salud metabólica. En concreto, su abundancia se ha correlacionado inversamente con el peso corporal y su presencia podría tener un efecto beneficioso en la regulación del metabolismo. El objetivo del presente estudio fue examinar si *A. muciniphila* estaba asociada con el IMC en personas con trastornos gastrointestinales. Los resultados sugieren que la abundancia de *A. muciniphila* es muy baja en pacientes con trastornos gastrointestinales (1,35%) y menor en personas con sobrepeso u obesidad, aunque los resultados no fueron significativos. Este estudio no pudo confirmar de forma estadísticamente significativa la hipótesis de la relación entre *Akkermansia* y el sobrepeso o la obesidad. Lo cual puede sugerir o una potencia del efecto menor del mismo al esperado, o la no relación directa o causal.

**Palabras claves:** *Akkermansia muciniphila*; Índice de Masa Corporal; obesidad; microbiota intestinal; ADNr 16S.

## Abstract

In recent years, *Akkermansia muciniphila* has gained prominence in scientific research due to its potential contribution to the regulation of immune response, insulin sensitivity, prevention of inflammatory diseases, and metabolic health. Specifically, its abundance has been inversely correlated with body weight, and its presence may have a beneficial effect on metabolism regulation. The aim of this study was to examine whether *A. muciniphila* was associated with BMI in individuals with gastrointestinal disorders. The results suggest that the abundance of *A. muciniphila* is very low in patients with gastrointestinal disorders (1.35%) and lower in individuals with overweight or obesity, although the results were not significant. This study could not confirm in a statistically significant way the hypothesis of the relationship between *Akkermansia* and overweight or obesity. Which may suggest either a lower power of the effect than expected, or no direct or causal relationship.

**Keywords:** *Akkermansia muciniphila*; Body Mass Index; obesity; gut microbiota; 16S rDNA.

## Introducción

La microbiota intestinal ha emergido como un área de investigación de gran relevancia en la salud humana. Esta comunidad bacteriana ejerce influencia en la digestión de nutrientes, la producción de vitaminas y la protección contra agentes patógenos (1). En particular, la bacteria *Akkermansia muciniphila* ha suscitado un interés considerable en la investigación científica debido a su potencial impacto en la salud observado en modelos animales (2). Es una bacteria común del tracto gastrointestinal humano, constituyendo entre el 3-5% de la comunidad microbiana del intestino, y está especializada en la degradación de la mucina (3), una sustancia gelatinosa que recubre el revestimiento intestinal. Comienza su colonización desde la primera infancia y alcanza un nivel estable durante la madurez que se reduce en la senectud (4).

Recientes estudios han comprobado que *A. muciniphila* puede desempeñar un papel en la prevención de enfermedades y la salud metabólica en humanos. Por ejemplo, algunos estudios han observado que *A. muciniphila* se asociaba en el intestino con la modulación de la respuesta inmunitaria, contribuyendo a la homeostasis inmunológica y a la protección contra enfermedades autoinmunitarias (2, 5). La relación entre la diabetes y *A. muciniphila* también ha suscitado interés, ya que se ha observado mayores niveles de esta bacteria en individuos con tolerancia normal a la glucosa que en prediabéticos (6), así como más sensibilidad a la insulina y capacidad de regular los niveles de glucosa en sangre (7, 8). Además, la inflamación crónica es un factor clave en diversas enfermedades, y *A. muciniphila* ha demostrado su capacidad para reducir la inflamación en el intestino y otros tejidos (9, 10). Esta propiedad antiinflamatoria podría tener implicaciones significativas en la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. Sin embargo, uno de los aspectos más intrigantes de la relación entre *A. muciniphila* y la salud se centra en la obesidad, la cual representa una afección crónica y metabólica que supone un grave problema de salud pública, dada la presencia de comorbilidades asociadas con el exceso de peso corporal como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2 (11). En este sentido, el Índice de Masa Corporal (IMC) es propuesto como una herramienta básica que permite clasificar a las personas adultas según su peso: bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad (12). Considerando lo anterior, *A. muciniphila* ha surgido como un potencial regulador de la obesidad, puesto que se ha observado que su abundancia se correlaciona inversamente con el IMC en niños de etapa preescolar (13), mujeres adultas (14) o de cualquier sexo (15) y su suplementación fue capaz de reducir la grasa corporal (8). Es más, se han informado de cinco especies candidatas distintas del género *Akkermansia*, pero tan solo *A. muciniphila* se asocia con un IMC más bajo (16).

Todos estos estudios sugieren que *A. muciniphila* podría representar una opción prometedora en el desarrollo de terapias para diversas enfermedades, incluyendo trastornos metabólicos e inflamatorios, gracias a sus propiedades beneficiosas para la salud intestinal (17). Aun así, todavía no hay suficientes evidencias al respecto.

## Objetivos

El objetivo del presente estudio fue examinar si *A. muciniphila* estaba asociada con el IMC de personas con trastornos gastrointestinales.

## Metodología

### Diseño del estudio

Estudio piloto de corte transversal.

### Muestra

La muestra estuvo compuesta por 44 participantes españoles entre 25 y 64 años que presentaban al menos dos trastornos en el sistema digestivo. Los requisitos de inclusión se basaron en la edad, que debía estar dentro del rango de 18 a 65 años, y en la presencia de trastornos gastrointestinales, que abarcaban la hinchazón, el dolor abdominal, la flatulencia, la diarrea, los ruidos intestinales, los cambios en la textura de las heces, el estreñimiento, las náuseas, los eructos, el reflujo ácido y el dolor en la parte superior del abdomen. Por otro lado, se establecieron criterios de exclusión que abarcaban a personas con sensibilidad química múltiple, aquellas que seguían dietas específicas y personas que padecían enfermedades crónicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, lupus, VIH, infarto de miocardio, hepatitis, tuberculosis, esclerosis, así como quienes habían sido sometidos a colectomías, enterectomías, o presentaban diagnósticos de colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca o alergia al trigo.

### Análisis molecular

#### *Extracción del ADN*

El ADN de las muestras fecales fue extraído siguiendo las indicaciones del fabricante utilizando el Kit PSP Spin Stool DNA Plus de Invitrogen Molecular GmbH en Berlín, Alemania. Luego de la recolección, se aisló todo el ADN, que corresponde a 1,4 ml de heces homogeneizadas con bacterias de difícil lisis, y se depositó en tubos Safe-Lock de 2,0 ml. La muestra homogeneizada fue sometida a una incubación de 10 minutos a 95 °C en un termomixer, con agitación constante a 900 rpm. Posteriormente, se enfriaron las muestras en hielo durante 3 minutos y se sometieron a una segunda incubación de 3 minutos a 95 °C en el bloque térmico. Luego, se añadieron cinco Zirconia Beads II de Invitrogen Molecular GmbH (Berlín, Alemania) a la muestra homogeneizada y se agitaron durante 2 minutos a temperatura ambiente (aproximadamente 20-22 °C). Las muestras se centrifugaron a 12.000 rpm durante 1 minuto para eliminar los inhibidores de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR), y el sobrenadante se transfirió a un tubo InviAdsorb. Las suspensiones se incubaron durante 1 minuto a temperatura ambiente (aproximadamente 20-22 °C), seguido de una segunda purificación y posterior digestión continua. Para ello, se añadieron 25 µl de proteinasa K y 800 µl del sobrenadante a un tubo receptor de 1,5 ml, se mezclaron utilizando un vortex y se incubaron durante 10 minutos a 70 °C con agitación constante a 900 rpm. La unión del ADN se llevó a cabo al agregar 400 µl de buffer de unión P al lisado y mezclar brevemente con el vortex. Luego, las muestras se transfirieron a una membrana de filtro RTA Spin, se incubaron durante 1 minuto a temperatura ambiente (aproximadamente 20-22 °C) y se centrifugaron durante 2 minutos a 10.000 rpm. Se realizó un lavado para eliminar el etanol y se repitió el proceso de lavado una vez más. Finalmente, se procedió a la elución del ADN colocando el filtro de centrifugación RTA en un nuevo tubo receptor de 1,5 ml y añadiendo entre 100 y 200 µl de buffer de elución D precalentado a 70 °C. La mezcla se incubó durante 3 minutos y se centrifugó durante 1 minuto a 10.000 rpm.

#### *Calidad del ADN*

La cantidad de ADN se determinó empleando el análisis con el reactivo Quant-iT PicoGreen dsDNA. Se utilizó el Reactivo Quant-iT PicoGreen™ dsDNA de Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific, un colorante fluorescente



altamente sensible para ácidos nucleicos, con el fin de medir la concentración de ADN de doble cadena (ADNs). La intensidad de emisión de fluorescencia se cuantificó a una longitud de onda de 260 nm mediante un espectrofluorómetro VICTOR3. Cabe destacar que el ensayo Quant-iT PicoGreen™ de Invitrogen™, Thermo Fisher, mantuvo su capacidad de medición precisa incluso en presencia de diversos compuestos que suelen contaminar las preparaciones de ácidos nucleicos.

#### *Construcción de la biblioteca de ADN*

Se generó la biblioteca de secuenciación a través de la fragmentación al azar de la muestra de ADN o ADNc, seguida por la unión de los cebadores 5' y 3'. La fragmentación y la unión se realizaron simultáneamente en una sola etapa, lo que resultó en una mejora notable en la eficacia del proceso de preparación de la biblioteca. Luego, los fragmentos unidos a los adaptadores se amplificaron utilizando la técnica de PCR y se purificaron mediante electroforesis en gel.

#### *Secuenciación*

Para generar los agrupamientos, se introdujo la muestra de la biblioteca en una celda de flujo, donde los fragmentos se adhirieron a una superficie de vidrio que contenía oligonucleótidos que eran complementarios a los adaptadores de la biblioteca. Cada fragmento se multiplicó en diversos grupos clonados utilizando una técnica de amplificación en puente. Una vez completada la formación de los grupos, se procedió a secuenciar las plantillas mediante el uso de la tecnología de secuenciación de alto rendimiento de Illumina MiSeq, con el fin de analizar las comunidades bacterianas presentes en el intestino, tras previamente haber amplificado la región V4 del ADNr 16S mediante PCR.

#### **Análisis bioinformático**

Se utilizó el programa informático o suite USEARCH v11.1 (18) para el procesamiento bioinformático de las muestras secuenciadas. Este software analizó las secuencias del amplicón 16S (bacterias) empleando varios algoritmos computacionales heurísticos con el fin de determinar los ZOTUs (Zero-radius Operational Taxonomic Units) presentes en las muestras, la estimación de su abundancia en cada una de ellas y su correspondiente anotación taxonómica previa al inicio del análisis bioinformático.

Se detectaron 2 ZOTUs (19.261 lecturas) cuya asignación taxonómica fue a la especie *A. muciniphila*. No se rarificó en ningún momento los datos metagenómicos, ya que la secuenciación, clusterización y asignación taxonómica fue correcta.

#### **Análisis estadístico**

Se presentan las medias y desviaciones estándar o las frecuencias y porcentajes de las características de los participantes, que se dividieron en personas con peso normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ) y sobrepeso/obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Con el fin de verificar la homogeneidad de los grupos de estudio y descartar posibles variables de confusión en los resultados, se emplearon dos pruebas diferentes. Se utilizó la prueba t de Student no pareada para las características cuantitativas que cumplieran con el supuesto de normalidad. En los casos en que no se cumplía este supuesto, se aplicó la prueba de Mann-Whitney. Y en cuanto a las características de presencia/ausencia, se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Por último, se evaluó la relación entre la abundancia relativa de *A. muciniphila* y el IMC mediante la prueba de correlación de Spearman y para comparar la cantidad de esta bacteria según los grupos, se empleó la prueba de Mann-Whitney. Todas las pruebas fueron llevadas a cabo usando el *software* estadístico R (v4.1.2).

## Resultados

### Características de la muestra

La muestra estuvo compuesta por 44 pacientes con trastornos gastrointestinales de entre 25 y 64 años ( $41,23 \pm 9,11$ ), y cuyas características principales son presentadas (**Tabla 1**). La mayoría sufrían flatulencias, hinchazón, dolor abdominal, sonidos estomacales, no evacuaban completamente y sentían urgencia para defecar. Los grupos se encontraban claramente diferenciados según el peso e IMC ( $p < 0,001$ ), como era de esperar. No obstante, hubo mayor porcentaje del esperado que tenían sobrepeso u obesidad y urgencia para defecar ( $p < 0,05$ ), así como mayor dolor abdominal ( $p = 0,060$ ), aunque sin resultar significativo en este último caso.

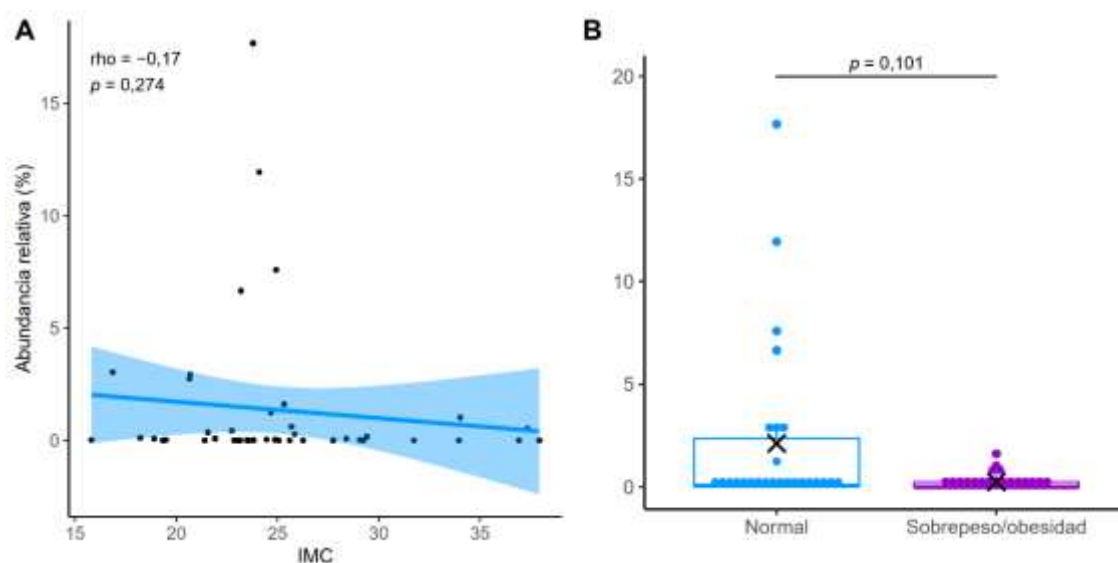
	Total (n=44)	Normal (n=26)	Sobrepeso/obesidad (n=18)	<i>p</i>
Edad, M $\pm$ DE	41,23 $\pm$ 9,11	41,04 $\pm$ 8,75	41,50 $\pm$ 9,87	0,871
Sexo, n (%)				
Mujer	35 (79,5)	23 (88,5)	12 (66,7)	0,128
Hombre	9 (20,5)	3 (11,5)	6 (33,3)	
Peso (kg), M $\pm$ DE	69,08 $\pm$ 15,74	59,79 $\pm$ 1,00	82,51 $\pm$ 12,50	< 0,001
Talla (cm), M $\pm$ DE	1,66 $\pm$ 0,08	1,65 $\pm$ 0,07	1,66 $\pm$ 0,08	0,459
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), M $\pm$ DE	25,10 $\pm$ 5,24	21,81 $\pm$ 2,55	29,85 $\pm$ 4,40	< 0,001
Trastornos gastrointestinales, n (%)				
Flatulencias	40 (90,9)	24 (92,3)	16 (88,9)	1,000
Hinchazón	36 (81,8)	21 (80,8)	15 (83,3)	1,000
Dolor abdominal	35 (79,5)	18 (69,2)	17 (94,4)	0,060
Sonidos estomacales	33 (75)	19 (73,1)	14 (77,8)	1,000
Evacuación incompleta	29 (65,9)	16 (61,5)	13 (72,2)	0,531
Urgencia para defecar	24 (54,5)	10 (38,5)	14 (77,8)	< 0,05
Eructos	22 (50)	13 (50)	9 (50)	1,000
Diarrea	21 (47,7)	10 (38,5)	11 (61,1)	0,220
Ardor	20 (45,5)	12 (46,2)	8 (44,4)	1,000
Dolor epigástrico	20 (45,5)	11 (42,3)	9 (50)	0,760
Estreñimiento	16 (36,4)	12 (46,2)	4 (22,2)	0,125
Nausea	15 (34,1)	11 (42,3)	4 (22,2)	0,208
Regurgitación ácida	13 (29,5)	7 (26,9)	6 (33,3)	0,742

**Tabla 1.** Características de los participantes



### Abundancia de *A. muciniphila*

La abundancia media de *A. muciniphila* fue de 1,35% en los pacientes con trastornos gastrointestinales y hasta el 36,36% de la muestra no tuvo lecturas, es decir, no se detectaron bacterias del género *Akkermansia* en las muestras de heces, mientras que en el resto de participantes hubo cierta variabilidad. La correlación entre *A. muciniphila* y el IMC fue negativa pero no alcanzó la significación estadística (**Fig. 1A**). La abundancia relativa de *A. muciniphila* en los participantes con peso normal fue superior, aunque el resultado no fue significativo (abundancia relativa mediana: 0,06% con peso normal vs 0,002% con sobrepeso/obesidad,  $p = 0,101$ ) (**Fig. 1B**).



**Fig. 1.** Asociación entre la abundancia relativa de *A. muciniphila* y el IMC. (A) Correlación de Spearman. (B) Prueba de Mann-Whitney para comparar el IMC categorizado en peso normal (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) y sobrepeso/obesidad (IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>). Tamaños muestrales: Peso normal (n = 26) y sobrepeso/obesidad (n = 18). Se muestran las medias marcadas en los boxplots.

### Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la bacteria *A. muciniphila* y el IMC en personas con trastornos gastrointestinales y los resultados obtenidos sugieren una tendencia de que la abundancia de esta bacteria podría ser inferior en personas con sobrepeso u obesidad.

Esta observación, podría reflejar el potencial impacto de *Akkermansia* en la homeostasis metabólica y especialmente en la sensibilidad a la insulina y los lípidos o lipoproteínas, en relación con la composición corporal: peso, IMC, grasa corporal y grasa visceral. Sin embargo, esto no se ha podido comprobar en estudios previos en humanos (7), a pesar de si observar esas diferencias en los biomarcadores homeostáticos. Tal y como se obtuvo en el presente estudio. Los datos previos reportados sugieren el potencial clínico de incrementar la mejora metabólica y resistencia a la insulina, mediante la suplementación (8), o comprender mejor los cambios observados, sin poder excluir la posibilidad de cambios adaptativos de la microbiota con el huésped y ambiente (dieta, ejercicio, hábitos de vida). Ya se había observado menor abundancia en niños con sobrepeso (13) y en mujeres adultas con obesidad severa (14). Sin embargo, en este último estudio, el aumento de *A. muciniphila* en las pacientes tras ser sometidas a la cirugía bariátrica, no necesariamente se

asociaba con una mejora en la salud metabólica. Además, la presencia de esta bacteria en la microbiota intestinal se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar obesidad (15), aunque difiere de los resultados obtenidos en el presente estudio y de autores previos (7). Además, con la hipótesis de modelos preclínicos se han realizado ensayos clínicos en humanos con *A. muciniphila* viva y pasteurizada (8). Por ahora, siendo esta especie la única reportada del género *Akkermansia* (16). En el estudio piloto de prueba de concepto, no se pudo comprobar diferencias significativas entre los grupos, solo tendencias a 12 semanas de intervención, pero donde la relevancia clínica de las diferencias, pre / post tratamiento, no son relevantes (8).

La principal limitación del presente estudio fue que, a diferencia de otras investigaciones, los pacientes presentaban trastornos gastrointestinales y este hecho podría estar detrás del pequeño porcentaje de *A. muciniphila* en el conjunto de la muestra. De hecho, casi el 40% no tuvieron lecturas y el peso corporal no parecía ser la causa. Teniendo en cuenta que el tamaño muestral del estudio no era muy amplio, la pérdida de lecturas pudo mermar las opciones de obtener resultados significativos. Además, se observó que los participantes con sobrepeso u obesidad tenían mayor predisposición a defecar con urgencia y a presentar dolor abdominal. A pesar de ello, se descartó que tuviese algún efecto sobre la abundancia de *A. muciniphila*, sin tener clara su posible relación, ante la falta de evidencia previa, y porque sugiere que podría deberse a los cambios anatómicos del aparato digestivo relacionados con la propia obesidad.

## Conclusiones

El presente estudio explora la bacteria *A. muciniphila* en el intestino de pacientes con trastornos gastrointestinales, en el que no se pudo confirmar de forma estadísticamente significativa la hipótesis de la relación entre *Akkermansia* y el sobrepeso o la obesidad. Lo cual puede sugerir o una potencia del efecto menor del mismo al esperado, o la no relación directa o causal. Nuevas investigaciones deberían centrar sus esfuerzos en mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes y cómo influyen en la salud metabólica y el peso corporal, así como incluir mayor número de factores de confusión (como patrones de alimentación y hábitos de vida de los sujetos), para poder establecer un análisis más crítico de la exposición de los resultados.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiación

Para este estudio no se obtuvo ninguna fuente de financiación.

## Referencias

1. Colella M, Charitos IA, Ballini A, Cafiero C, Topi S, Palmirotta R, et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol.* 2023;29(28):4368–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i28.4368>.
2. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017;8:1765. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>.
3. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1469–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0>.

4. Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(23):7767–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01477-07>.
5. Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, Pietilä TE, Kainulainen V, Klievink J, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173004>.
6. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One.* 2013;8(8):e71108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>.
7. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016;65(3):426–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>.
8. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.
9. Yang M, Bose S, Lim S, Seo J, Shin J, Lee D, et al. Beneficial effects of newly isolated *Akkermansia muciniphila* strains from the human gut on obesity and metabolic dysregulation. *Microorganisms.* 2020;8(9):1413. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8091413>.
10. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2420–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.281>.
11. Martínez Atienzar LI, Jiménez Espinosa A, Tarraga Marcos L, Madrona Marcos F, Tarraga López PJ. Obesidad: una epidemia en la sociedad actual. Análisis de los distintos tipos de tratamiento: motivacional, farmacológico y quirúrgico. *JONNPR.* 2019;4(11):1112-54. DOI: 10.19230/jonnpr.3209.
12. San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, Paredes Barato V. Exercise and Body Mass Index: are those two parameters related in adults? *JONNPR.* 2016;1(1):36-41. DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.1.935.
13. Karlsson CLJ, Onnerfält J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(11):2257–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.110>.
14. Dao MC, Belda E, Prifti E, Everard A, Kayser BD, Bouillot J-L, et al. *Akkermansia muciniphila* abundance is lower in severe obesity, but its increased level after bariatric surgery is not associated with metabolic health improvement. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;317(3):E446–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00140.2019>.
15. Zhou Q, Zhang Y, Wang X, Yang R, Zhu X, Zhang Y, et al. Gut bacteria *Akkermansia* is associated with reduced risk of obesity: evidence from the American Gut Project. *Nutr Metab (Lond).* 2020;17(1):90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-020-00516-1>.
16. Karcher N, Nigro E, Punčochář M, Blanco-Míguez A, Ciciani M, Manghi P, et al. Genomic diversity and ecology of human-associated *Akkermansia* species in the gut microbiome revealed by extensive metagenomic assembly. *Genome Biol.* 2021;22(1):209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13059-021-02427-7>.
17. Si J, Kang H, You HJ, Ko G. Revisiting the role of *Akkermansia muciniphila* as a therapeutic bacterium. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2078619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2022.2078619>.
18. Edgar RC. Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. *Bioinformatics.* 2010;26(19):2460–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btq461>.

## Revisión

# Papel de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular

## *Role of the Mediterranean diet in the reduction of cardiovascular risk factors*

Elena Arias Vélez<sup>1</sup>, Loreto Tarraga Marcos<sup>2</sup>, Pedro Juan Tarraga López<sup>3</sup> 

### Afiliación

<sup>1</sup> Grado Medicina, Universidad Castilla la Mancha

<sup>2</sup> Servicio de enfermería Hospital de Almansa

<sup>3</sup> Profesor Medicina Departamento de Ciencias Médicas, Universidad Castilla la Mancha

### \*Autor para correspondencia:

Pedro J. Tarraga López. Correo electrónico: [pedrojuan.tarraga@uclm.es](mailto:pedrojuan.tarraga@uclm.es). Departamento de Ciencias, Médicas Universidad Castilla la Mancha

Recibido: 01 de septiembre 2023..Aceptado: 30 de septiembre 2023

### Cómo citar este artículo:

Arias Vélez E., Tarraga Marcos L., Tarraga López P. J. Papel de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular. JONNPR. 2023; 8 (4), 627-642. DOI: 10.19230/jonnpr.5331

### How to cite this article:

Arias Vélez E., Tarraga Marcos L., Tarraga López P. J. Role of the Mediterranean diet in the reduction of cardiovascular risk factors. JONNPR. 2023; 8 (4), 627-642. DOI: 10.19230/jonnpr.5331



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos

## Resumen

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares son un grupo heterogéneo de trastornos cuya causa subyacente de desarrollo suele ser la aterosclerosis. Se estima que los factores dietéticos son responsables de la mayor contribución, entre todos los factores de riesgo conductuales, al riesgo de mortalidad por las enfermedades cardiovasculares a nivel poblacional en toda Europa. Es por ello, que un patrón dietético adecuado y ajustado individualmente a las características clínicas de cada paciente como es el de dieta mediterránea, podría ayudar a reducir las comorbilidades cardiovasculares e incluso a prevenirlas y tratarlas cuando ya existen.

**Objetivo:** El principal objetivo de esta revisión es analizar el papel de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular y la morbimortalidad cardiovascular en general, centrándonos en su actuación sobre la hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2.

**Resultados:** Se han realizado estudios en los que se comparan distintos tipos de dietas para la prevención y manejo de estos eventos, siendo la MedDiet la que ha demostrado un mayor beneficio. Es capaz de influir positivamente sobre comorbilidades cardiovasculares como hipertensión arterial, obesidad, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 si existe un nivel alto de adhesión hacia ella, que es lo más complicado ya que hoy en día existen influencias que promueven el cambio de las dietas tradicionales a dietas occidentalizadas.

**Conclusión:** Un patrón alimentario adecuado, como la dieta mediterránea, es una de las medidas más importantes para prevenir la principal causa de muerte a nivel mundial, como son las enfermedades cardiovasculares y sus comorbilidades asociadas.

**Palabras clave:** *Dieta mediterránea, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus type 2, hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, mortalidad*

## Abstract

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) are a heterogeneous group of disorders whose underlying cause of development is usually atherosclerosis. It is estimated that dietary factors are responsible for the principal contribution, among all behavioral risk factors, to the risk of CVD mortality at the population level throughout Europe. Therefore, an appropriate dietary pattern individually adjusted to the clinical characteristics of each patient, such as the Mediterranean diet, could help to reduce cardiovascular comorbidities and even prevent and treat them when they already exist.

**Objective:** The principal aim of this review is to analyze the role of the Mediterranean diet in reducing cardiovascular risk factors and overall cardiovascular morbidity and mortality, focusing on its impact on arterial hypertension, obesity, dyslipidemia and diabetes mellitus type 2.

**Results:** Studies have been carried out comparing different diets for prevention and management, with the MedDiet being the one that has shown the most benefit. It can positively influence cardiovascular comorbidities such as arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus if there is a high level of adherence to it, which is the most complicated aspect since nowadays there are influences that promote the change from traditional diets to Westernized diets.

**Conclusion:** An adequate dietary pattern, such as the Mediterranean diet, is one of the most important measures to prevent the leading cause of death worldwide, such as cardiovascular diseases and their associated comorbidities.

**Key words:** *Mediterranean diet, cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, hypertension, obesity, dyslipidemia, mortality.*

# Introducción

## 1.1 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son trastornos del sistema circulatorio. Podemos decir que son un conjunto de enfermedades heterogéneas cuya causa subyacente de desarrollo suele ser la aterosclerosis (1). La aterosclerosis se ha considerado durante mucho tiempo una enfermedad oxidativa, que acumula lípidos en la pared arterial. Sin embargo, en la actualidad se considera una enfermedad sistémica que implica una inflamación arterial de bajo grado en la que la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas en las células endoteliales favorece el reclutamiento de leucocitos circulantes en el endotelio vascular y su posterior migración a los espacios subendoteliales, causando lesiones ateroscleróticas (2).

Las ECV son enfermedades crónicas que evolucionan gradualmente a lo largo de la vida y son asintomáticas durante mucho tiempo, siendo normalmente sintomáticas en estadios más avanzados, pudiendo, incluso ser la muerte el síntoma debut (1).

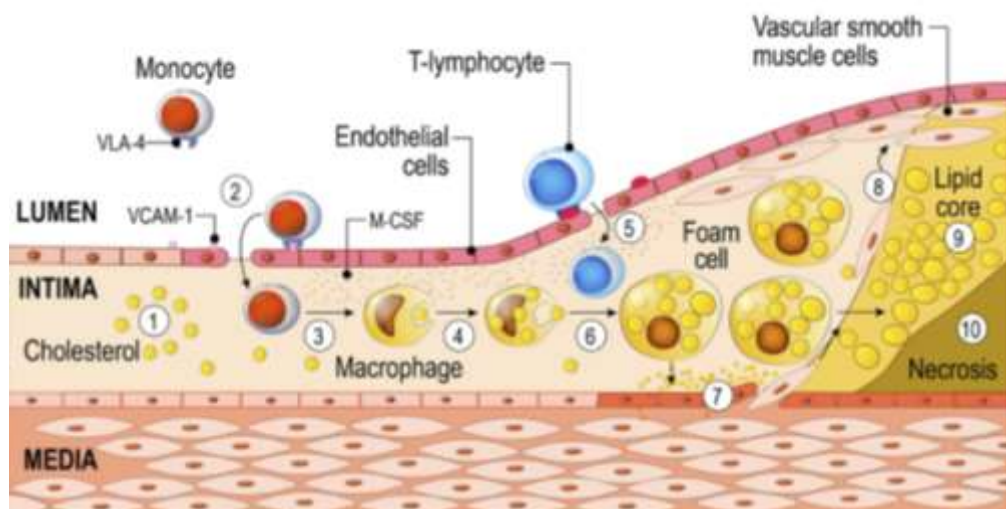


Figura 1: Patogénesis de la aterosclerosis (3)

Estas enfermedades son actualmente la principal causa de muerte en todo el mundo, provocando un tercio de los fallecimientos a nivel mundial. En 2015, había más de 400 millones de personas con ECV y casi 18 millones de muertes por esta causa, según las estimaciones más recientes del consorcio Global Burden of Disease (GBD). Además del papel de la genética, demografía y situación socioeconómica, los factores de riesgo modificables de ECV, como pueden ser la mala alimentación, tabaquismo o el sedentarismo, están ahora muy extendidos en todo el mundo y representan una gran proporción de la carga global de ECV. Esto exige estrategias preventivas rentables para abordar estos factores de riesgo como primera diana de actuación.

En concreto, se reconoce desde hace tiempo que la dieta desempeña un papel fundamental en la etiología de muchas enfermedades crónicas, contribuyendo así a las importantes variaciones geográficas en las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas en los distintos países y poblaciones de todo el mundo. Por ejemplo, se estima que los factores dietéticos son responsables de la mayor contribución, entre todos los factores de riesgo conductuales, al riesgo de mortalidad por ECV a nivel poblacional en toda Europa (4).

## 1.2 Hipertensión arterial

La hipertensión ejerce un fuerte impacto sobre la calidad de vida de las personas y sobre los recursos del sistema sanitario al contribuir al aumento de la mortalidad y del riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca o el ictus. En Estados Unidos, la hipertensión es el diagnóstico primario más frecuente, con 35 millones de consultas externas al año (5). El riesgo atribuible al hecho de tener una cifra alta de presión arterial ha sido estudiado en numerosos estudios epidemiológicos, comenzando en 1848 con el Framingham Heart Study y extendiéndose hasta la actualidad. Los factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse entre sí, así, los hipertensos tienen un riesgo mayor de desarrollar otras enfermedades cardiovasculares que los normotensos (6).



Categoría	Sistólico	Diastólico
PA normal	<130	<85
PA normal alta	130-139	85-89
Hipertensión de grado 1	140-159	90-99
Hipertensión de grado 2	≥160	≥100

**Figura 2.** Clasificación grados de hipertensión (7).

A largo plazo, la hipertensión provoca cardiopatía hipertensiva, que es el resultado de cambios anatómicos y funcionales en el sistema cardiovascular, siendo la principal representación la hipertrofia ventricular izquierda, el agrandamiento de la aurícula izquierda y la regurgitación mitral. Siendo todos estos cambios factores predisponentes para el desarrollo de sucesos patológicos como son la fibrilación auricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, pudiendo estos provocar la muerte del paciente (8).

Para el abordaje y tratamiento de esta patología se recurre tanto al uso de medidas farmacológicas (antihipertensivos) que han demostrado prevenir la aparición de eventos cardiovasculares en comparación a placebo o a la abstención terapéutica, y también a medidas no farmacológicas tales como la modificación del estilo de vida, pérdida de peso o procedimientos dietéticos como la disminución de la ingesta de sodio (6).

Las modificaciones dietéticas han sido ampliamente consideradas como una estrategia de modificación del estilo de vida con un enorme potencial para prevenir la hipertensión a un coste que suele ser inferior al de las intervenciones farmacológicas actuales (5).

### 1.3. Obesidad

La obesidad, según la OMS, se define como un aumento patológico de la masa grasa, que se asocia a un mayor riesgo para la salud (9). En su etiopatogenia se considera que es una enfermedad multifactorial, reconociéndose factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos. Por lo tanto, podemos considerar a la obesidad como una enfermedad crónica que presenta una amplia variedad de fenotipos (10). La prevalencia de la obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas (11). Muchos estudios que han analizado la morbilidad asociada a la obesidad, han visto una asociación directamente proporcional con el aumento del IMC (12).

No sólo el exceso de peso es el encargado de aumentar el riesgo de padecer ciertos trastornos, también tiene un papel muy importante el patrón de distribución de la grasa. Los hombres son más propensos a desarrollar obesidad abdominal o de la parte superior del cuerpo, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de presentar un patrón de distribución de la grasa gluteofemoral o de la parte inferior del cuerpo. Sin embargo, conforme las mujeres aumentan de peso también desarrollan el aumento del perímetro abdominal, siendo este (patrón de obesidad abdominal) el que más se asocia con el desarrollo de otras morbilidades tales como la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia, la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión o dislipemia (11).

La obesidad, como antes se ha mencionado, es un problema que engloba múltiples causas y consecuencias, es por ello que la manera de abordar y de actuar sobre ella tiene que basarse en incidir en

varios aspectos, incluyendo componentes culturalmente específicos y adaptados como la educación sanitaria, la dieta y la actividad física (13).

#### **1.4. Diabetes tipo 2**

Existen dos formas principales de diabetes: la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2. La marca distintiva de la diabetes de tipo 1 es la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas, debido principalmente a respuestas autoinmunes. La diabetes de tipo 1 se manifiesta con una deficiencia absoluta de insulina. En cambio, la diabetes de tipo 2 se caracteriza por dos defectos: deficiencia de insulina y resistencia a la insulina.

La diabetes de tipo 2 representa entre el 90 y el 95% de la incidencia de diabetes. El actual brote epidémico de diabetes refleja la elevada prevalencia de la diabetes de tipo 2 (14). Es uno de los problemas de salud más desafiantes en el siglo XXI en Europa. Es una de las principales causas de muerte y sus complicaciones macro y microvasculares provocan una mayor discapacidad de las personas que la padecen y enormes costes sanitarios (15). Entre las complicaciones macrovasculares relacionadas con la diabetes encontramos la enfermedad vascular cerebral, arterias coronarias y la enfermedad arterial periférica. En cuanto a las microvasculares, podemos destacar la neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y la disfunción eréctil en varones (16). Además la diabetes está bastante relacionada con la hepatopatía grasa no alcohólica, una patología caracterizada por una acumulación excesiva de triglicéridos en los hepatocitos derivada principalmente de la resistencia a insulina, se calcula que hasta el 70% de los pacientes con DMT2 la padecen (17).

El tratamiento de las comorbilidades entre las personas con diabetes es cada vez más importante como consecuencia del aumento de la prevalencia de la multimorbilidad. Este proceso se basa en el uso de protocolos de tratamientos basados en la evidencia y en la coordinación de la atención adaptándola a las preferencias de cada paciente (15). Aunque los pacientes con DM2 generalmente son independientes de la insulina exógena, pueden necesitarla cuando los niveles de glucosa en sangre no están bien controlados con la dieta sola o con hipoglucemiantes orales (18).

Recientemente, se ha sugerido un posible efecto beneficioso de los análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) en el tratamiento de la diabetes. GLP-1 y sus análogos, además de su acción insulino-trópica en el alivio de la hiperglucemia, tienen efectos beneficiosos en la protección contra el deterioro progresivo de la función pancreática de las células  $\beta$ . Su papel en el sistema cardiovascular también despierta interés ya que ha demostrado consistentemente mejorar la función endotelial en la diabetes, posiblemente aumentando las defensas antioxidantes del endotelio y disminuyendo la generación de estrés oxidativo (19).

#### **1.5. Hipercolesterolemia**

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas, por lo que desempeña un papel metabólico esencial (20). Está unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la aterosclerosis y la relación causal entre el aumento de los niveles de este y el riesgo cardiovascular es evidente (18).

Normalmente la asociación de un aumento de la concentración plasmática de triglicéridos y la hipercolesterolemia es frecuente. En ocasiones estos pacientes presentan un aumento del colesterol LDL y

una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Este trastorno se denomina dislipidemia.

Por lo general el trastorno puede solaparse con la intolerancia a la glucosa, la diabetes (a la que puede preceder) o el síndrome metabólico (21).

El consumo de ácidos grasos saturados aumenta los niveles de colesterol LDL y disminuyen los de HDL. Se ha observado que en países con dietas bajas en ácidos grasos saturados también hay menor riesgo de enfermedades cardiacas, es importante recordar que además también influyen otros aspectos como el estilo de vida y los factores socioeconómicos (22). Las estatinas, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, han revolucionado el tratamiento de la dislipemia. Son los agentes más eficaces para reducir el colesterol plasmático, y también son apreciados por su buena tolerancia (23).

Cabe destacar la gran importancia a la hora de reducir o prevenir la aparición de altas cifras de colesterol LDL para evitar el desarrollo de aterosclerosis, principal causa del desarrollo de una enfermedad cardiovascular (20).

## **1.6. Dieta mediterránea**

El término dieta mediterránea, hace referencia genéricamente al patrón alimentario, en gran parte constituido por vegetales de los países que rodean o están rodeados por el mar Mediterráneo (24). Muchos lo remontan a poblaciones mediterráneas de mediados del siglo XX. En esta zona, tras la Segunda Guerra Mundial la alimentación era escasa y se caracterizaba por un consumo relativamente elevado de alimentos baratos y genuinos como cereales, verduras, legumbres, frutos secos, pescado, frutas frescas y aceite de oliva como principal fuente de grasa. El consumo de carne era bajo, mientras que el de leche, productos lácteos y vino era bajo-moderado. La ingesta de alimentos sofisticados era casi nula (25). Estas regiones mediterráneas, como Creta, otras partes de Grecia y el sur de Italia, son zonas tradicionales de cultivo de olivos y en las que el aceite de oliva es la principal fuente de grasa alimentaria (24).

Las olivas y el aceite de oliva son fundamentales en la cultura y la dieta mediterráneas. Grecia fue la primera en iniciar el cultivo del olivo de forma regular en el año 3500 a.C. El olivo era un símbolo central en la antigua Grecia, y el aceite de oliva no solo se utilizaba por su valiosa calidad nutritiva, sino también con fines curativos y medicinales. El aceite de oliva es especialmente rico en vitamina E, así como polifenoles, escualeno y hierro (3).

A mediados de los años 90, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) planteó una propuesta pionera para diseñar una guía alimentaria para la población española en forma de pirámide cromática (26). La figura 3 muestra la reciente pirámide de alimentación saludable propuesta por la sociedad en 2015-2016.

El patrón de dieta mediterránea consta de las siguientes características:

La base principal es el cereal (como el pan integral, la pasta, el cuscús) y otros cereales sin refinar ricos en fibra. Otra parte importante de esta dieta es la abundancia de frutas y verduras ricas en micronutrientes, fibra y fitoquímicos. Productos lácteos, preferiblemente yogur bajo en grasa, queso, u otros productos lácteos fermentados, se recomiendan diariamente con moderación como fuente de calcio. El aceite de oliva virgen extra (AOVE) es la principal fuente



Figura 3. Pirámide de la Alimentación Saludable. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), 2015 (26).

de lípidos de la dieta con nueces, entre otros frutos secos y semillas. Se recomienda agua (1,5–2,0 L/día) como la principal fuente de hidratación, mientras que el vino y otras bebidas alcohólicas fermentadas son generalmente permitidas con moderación. El pescado, la carne blanca y los huevos son las principales fuentes de proteína. Las legumbres también son una fuente de elección de proteínas de origen vegetal (27).

En 2010, la UNESCO proclamó esta dieta como "Patrimonio Cultural de la Humanidad"; representando un modelo de comportamiento, una "forma de vida", que puede garantizar una mayor esperanza de vida y mejorar la calidad de vida en sí misma (28).

## Materiales y Métodos

Para realizar este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica, en la literatura científica sobre los efectos del uso de la dieta mediterránea en la reducción de factores de riesgo cardiovascular; utilizando Web of Science como principal motor de búsqueda.

En mi búsqueda sistemática, en primer lugar y con el fin de obtener una visión más holística del tema a tratar se inició la búsqueda sistemática con la siguiente estrategia: Mediterranean diet AND cardiovascular risk. Para continuar afinando un poco más en cuanto al contenido de los estudios y enfocándose más en encontrar información asociada a cada una de las patologías estudiadas decidí seguir mi estrategia de la siguiente manera, utilizando “AND” como operador booleano: Mediterranean diet AND Hypertension; Mediterranean diet AND Obesity; Mediterranean diet AND Dyslipidemia; Mediterranean diet AND Diabetes Mellitus type 2; Mediterranean diet AND Mortality.

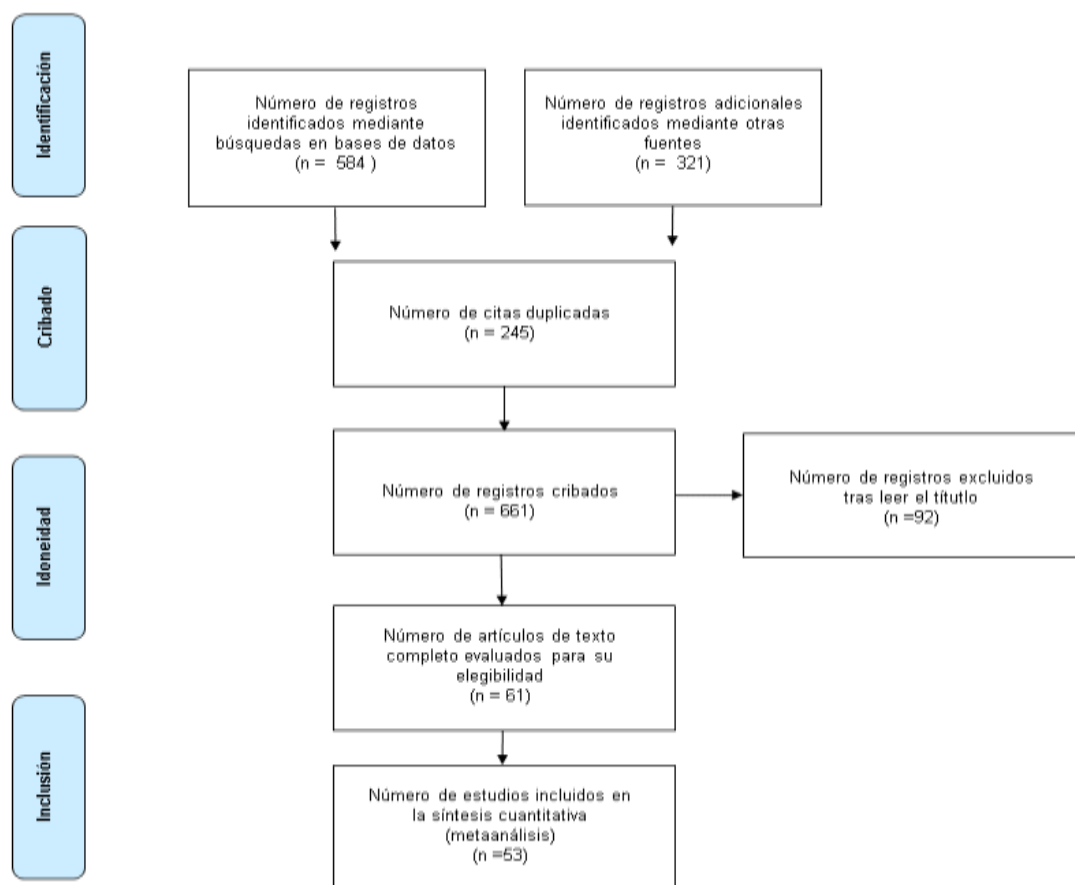


Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos en el presente trabajo.

Además consideré los siguientes criterios de inclusión:

- Idioma: Inglés.
- Artículos publicados entre 2013 y 2023.
- Artículos con acceso abierto en WOS.
- Estudios en mayores de 18 años.

También considerando los siguientes criterios de exclusión:

- Otro idioma.



Teniendo en cuenta todo esto, finalmente se obtuvieron un total de 52 artículos filtrados por relevancia, por título y resumen. A continuación, el algoritmo de búsqueda utilizado.

## Resultados

La dieta mediterránea (MedDiet) está muy asociada a la protección frente a las enfermedades cardiovasculares, y otras crónicas como el cáncer, así como con una menor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como son el Parkinson o el Alzheimer. Varios metaanálisis de estudios de cohortes y de seguimiento confirman estas asociaciones entre la dieta mediterránea, el estado de salud y las enfermedades cardiovasculares mortales y no mortales (29).

El patrón de la dieta mediterránea se asocia a la prevención de enfermedades no transmisibles explicadas por una nutrición inadecuada y a menudo se defiende como modelo de alimentación sana. Los estudios señalan sistemáticamente que la Dieta Mediterránea puede preservar el buen estado físico y mejorar la calidad de vida. Se han presentado pruebas del efecto protector de la Dieta Mediterránea sobre los factores de riesgo de ECV, según las cuales la dieta reduce significativamente la mortalidad y la morbilidad por ECV (30).

Sin duda la dieta que más evidencia ha demostrado a la hora de reducir el riesgo cardiovascular es la dieta mediterránea. En 2023, **Karam et al** han realizado una revisión sistemática sobre ECA en la que se ha comparado el comportamiento que tienen diversos patrones dietéticos frente a la intervención mínima en la prevención de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, comprobando que la MedDiet era superior a la intervención mínima para la prevención de la mortalidad por todas las causas (OR:0,72, intervalo de confianza del 95%: 0,56 a 0,92; pacientes con riesgo intermedio: diferencia de riesgo 17 menos por 1000 seguidos durante cinco años), mortalidad cardiovascular (0,55, 0,39 a 0,78; 13 menos por 1000), ictus (0,65, 0,46 a 0,93; 7 menos por 1.000), e infarto de miocardio no mortal (0,48, 0,36 a 0,65; 17 menos por 1000). Por lo tanto, las pruebas muestran que los programas que promueven MedDiet reducen la mortalidad por todas las causas y el infarto de miocardio no mortal en pacientes con mayor riesgo cardiovascular, además de ser más efectiva que otras dietas (31).

Dietary programme v minimal intervention	All cause mortality	Cardiovascular mortality	Stroke	Non-fatal myocardial infarction	Unplanned cardiovascular intervention
Mediterranean	-17 (-26 to -5)	-13 (-17 to -6)	-7 (-11 to -1)	-17 (-21 to -11)	-1 (-12 to 16)
Low fat	-9 (-15 to -3)	-6 (-11 to 1)	0 (-5 to 6)	-7 (-13 to -1)	-13 (-20 to -2)
Very low fat	-3 (-14 to 10)	0 (-10 to 14)	-1 (-7 to 9)	6 (-4 to 20)	-2 (-14 to 19)
Modified fat	3 (-12 to 22)	3 (-7 to 17)	13 (-9 to 74)	-4 (-13 to 11)	NA
Combined low fat-low sodium	1 (-11 to 15)	2 (-12 to 25)	-8 (-14 to 5)	21 (-2 to 59)	10 (-12 to 59)
Ornish	76 (-46 to 553)	13 (-22 to 179)	NA	NA	-2 (-22 to 60)
Pritikin	-48 (-61 to 207)	NA	30 (-19 to 56)	NA	NA

Superior to minimal intervention with moderate to high certainty
Little or no benefit relative to minimal intervention with moderate to high certainty
Might be superior to minimal intervention with very low to low certainty
Might have little or no benefit relative to minimal intervention with very low to low certainty

**Tabla 1.** Resumen de los resultados de la revisión sistemática de los distintos patrones dietéticos estudiados, viéndose como la dieta mediterránea es superior con respecto al resto. (31)



El principal estudio que dio relevancia a dicha dieta fue el estudio PREDIMED (2018), un ensayo multicéntrico (11 centros en toda España) realizado en 7447 participantes (entre 55 y 80 años) con alto riesgo vascular, pero sin ECV en el momento del reclutamiento, desde octubre de 2003 hasta diciembre de 2010, asignados a una de las tres dietas a estudio: una dieta mediterránea complementada con AOVE, otra complementada con frutos secos, y una dieta control (con consejos para reducir grasa) (32).

En el análisis por intención de tratar hubo 96 eventos de punto final primario (ECV importante: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) en el grupo asignado a una dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra (3,8%), 83 en el grupo de dieta mediterránea complementada con frutos secos (3,4%), y 109 en el grupo control (4,4%). La densidad de incidencia fueron 8.1, 8.0 y 11.2 por 1.000 personas-año, y los riesgos absolutos a 5 años fueron del 3.6%, 4.0% y 5.7%, respectivamente (32).

En este estudio con personas de alto riesgo cardiovascular, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue menor entre los asignados a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos que entre los asignados a una dieta reducida en grasas (32).

## Discusión

Las ECV y las comorbilidades asociadas a estas tienen una muy alta prevalencia y siguen siendo la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Es por ello que numerosos artículos como los que se han ido analizando durante el estudio han tratado de demostrar cómo a través de la utilización de un patrón dietético característicos, como la MedDiet, se puede influir tanto en la prevención, reducción y tratamiento de estas patologías correlacionadas como en la mortalidad a causa de ellas. Además, se han realizado estudios en los que se comparan distintos tipos de dietas para la prevención y manejo de estos eventos, siendo la MedDiet la que ha demostrado un mayor beneficio (31).

En el caso de la HTA, numerosos estudios han relacionado la alta adherencia al patrón de dieta mediterráneo con la disminución del riesgo de desarrollarla (35), incluso con la disminución de las cifras de esta cuando ya se padece (33,34), sobre todo, hay estudios que demuestran la disminución significativa de la PAS, no influyendo tanto así sobre la PAD en algunos estudios (36).

Con respecto a la obesidad, se ha demostrado, que la MedDiet (con alta adherencia) puede ser un factor protector para el desarrollo de esta (37), así como cuando ya está presente disminuye o contrarresta los efectos perjudiciales de la adiposidad sobre el riesgo de padecer ECV (40). En personas con un mismo BMI es capaz de, como se ha dicho, disminuir los eventos cardiovasculares que les acontecen, lo que también puede estar relacionado con que consumir MedDiet reduce significativamente incluso en ausencia de pérdida de peso los marcadores inflamatorios más relacionados con el síndrome metabólico (43).

En cuanto a lo que la dislipemia concierne, se ha demostrado que la MedDiet ayuda a mejorar el perfil lipídico y que el asesoramiento dietético es eficaz para mejorar la adherencia a la MedDiet en pacientes dislipémicos (44). Además, se pone como eje de la dieta mediterránea al AOVE que es capaz de mejorar la glucosa posprandial y el LDL-C, un efecto que podría explicar la función anti aterosclerótica de esta dieta y por lo tanto, su gran papel como herramienta terapéutica o preventiva en ECV (46).

Se ha demostrado que existen pruebas consistentes y sólidas de que la dieta mediterránea se asocia inversamente con los factores de riesgo cardiovascular y directamente con el control glucémico en personas

con diabetes (30). Varios análisis sugieren que una alta adherencia a MedDiet reduce el riesgo de desarrollarla en personas con prediabetes (52). Incluso como se ha comentado, mejora la acción de GLP-1 lo que también demuestra ser útil en el manejo de la DMT2 (19). Además, dado el reciente aumento mundial de la prevalencia de esta enfermedad (siendo considerada la epidemia del siglo XXI), así como los diversos beneficios que ha demostrado tener la MedDiet, se deben promover las estrategias dirigidas a mejorar la adherencia a esta, por el gran avance que puede suponer para la salud pública.

Viendo los grandes beneficios que esta dieta aporta a nuestra salud es importante también ver la aplicación que puede tener en otras patologías como las neurodegenerativas o el cáncer, por lo que deberían realizarse más investigaciones que abarquen estos otros campos.

Uno de los grandes inconvenientes que se plantean es la complejidad que existe hoy en día para adherirse a un patrón de dieta saludable, ya sea por la falta de una definición y puntuación universales de dieta mediterránea o bien por las influencias de la transición nutricional que promueve el cambio de las dietas tradicionales a dietas occidentalizadas que complican aún más la adhesión a esta.

A día de hoy, es de gran importancia fomentar desde atención primaria un correcto seguimiento de dietas saludables como es la dieta mediterránea, ya que como se ha demostrado, ayuda a abordar y prevenir patologías muy extendidas y con alto porcentaje de morbimortalidad asociada, disminuyendo así los costes derivados de estas, lo que también beneficiaría al servicio sanitario público.

## Conflicto de interés

Ninguno.

## Conclusiones

1. Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo y uno de los factores más importantes para prevenirlas es la dieta.
2. Los programas que promueven MedDiet reducen la mortalidad por todas las causas y el infarto más que otras dietas estudiadas.
3. El patrón de dieta mediterráneo disminuye el riesgo de padecer HTA e incluso cuando ya existe disminuye las cifras de esta, influyendo más sobre la PAS que sobre la PAD.
4. La MedDiet con alta adherencia puede ser un factor protector para el desarrollo de la obesidad, así como puede contrarrestar los efectos negativos de la adiposidad cuando esta ya se padece.
5. La MedDiet ayuda a mejorar el perfil lipídico y el asesoramiento dietético es eficaz para mejorar la adherencia a la MedDiet en pacientes dislipémicos. Además, el AOVE que es capaz de mejorar la glucosa posprandial y el LDL-C, un efecto que podría explicar la función anti aterosclerótica de esta dieta.
6. La dieta mediterránea se asocia directamente con el control glucémico, disminuye el riesgo de desarrollar diabetes en personas con prediabetes y mejora la acción de GLP-1 por lo que es beneficiosa para el manejo de esta.
7. Es de gran importancia fomentar desde la atención primaria un correcto seguimiento de dietas saludables como es la dieta mediterránea, ya que como se ha demostrado, ayuda a abordar y prevenir patologías muy extendidas y con alto porcentaje de morbimortalidad asociada.

## Referencias

1. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):153-163. doi: 10.2174/1573403X14666180222102312.
2. Chiva-Blanch G, Badimon L, Estruch R. Latest Evidence of the Effects of the Mediterranean Diet in Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* octubre de 2014;16(10):446. doi: 10.1007/s11883-014-0446-9.
3. Sikalidis AK, Kelleher AH, Kristo AS. Mediterranean Diet. *Encyclopedia.* junio de 2021;1(2):371-87. doi: 10.1002/alz.12421.
4. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Base de datos Cochrane Syst Rev.* 2019; 13;3(3):CD009825. doi: 10.1002/14651858.CD009825.pub3.
5. Bazzano LA, Green T, Harrison TN, Reynolds K. Dietary Approaches to Prevent Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1 de diciembre de 2013;15(6):694-702. doi: 10.1007/s11906-013-0390-z.
6. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(4):201-59. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2007.01.002.
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* junio de 2020;38(6):982. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
8. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2017;237:60-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
9. Bischoff SC, Schweinlin A. Obesity therapy. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 38:9-18. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.013.
10. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Médica Clín Las Condes.* 2012;23(2):124-8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(12\)70288-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(12)70288-2)
11. Pi-Sunyer FX. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obes Res.* 2002;10(S12):975-1045. doi: 10.1038/oby.2002.202.
12. McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in Older Adults: A Systematic Review of the Evidence for Diagnosis and Treatment. *Obesity.* 2006;14(9):1485-97. doi: 10.1038/oby.2006.171.
13. Lee BY, Bartsch SM, Mui Y, Haidari LA, Spiker ML, Gittelsohn J. A systems approach to obesity. *Nutr Rev.* 2017;75(suppl\_1):94-106. doi: 10.1093/nutrit/nuw049.
14. Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutr Metab.* 2005;2(1):29. doi: 10.1186/1743-7075-2-29.
15. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Frouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):206-17. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.007.
16. Chawla R. Complicaciones de la diabetes. Santiago Auroch; 2013.
17. Georgoulis M, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2014;6(4):1406-23. doi: 10.3390/nu6041406.
18. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int J Med Sci.* 6 de septiembre de 2014;11(11):1185-200. doi: 10.7150/ijms.10001.
19. Ceriello A, Esposito K, La Sala L, Pujadas G, De Nigris V, Testa R, et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1). doi: 10.1186/s12933-014-0140-9.
20. Guijarro C, Cosín-Sales J. Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 2021;33:25-32. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.004.
21. Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN. Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ.* 21 de agosto de 2008;337:a993. doi: 10.1136/bmj.a993.
22. Weitgasser R, Ratzinger M, Hemetsberger M, Siostrzonek P. LDL-Cholesterin und kardiovaskuläre Ereignisse: je niedriger desto besser? *Wien Med Wochenschr.* 2018;168(5):108-20. doi: 10.1007/s10354-016-0518-2.
23. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x.
24. Wahrburg U, Kratz M, Cullen P. Mediterranean diet, olive oil and health. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2002;104(9-10):698-705. [https://doi.org/10.1002/1438-9312\(200210\)104:9/10<698::AID-EJLT698>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1438-9312(200210)104:9/10<698::AID-EJLT698>3.0.CO;2-A)
25. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O, Puddu PE, Nodari S, Dei Cas A, et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(12):925-35. doi: 10.2459/JCM.0000000000000573.
26. Sociedad Española De Nutrición Comunitaria [Internet]. [Nutricioncomunitaria.org](http://www.nutricioncomunitaria.org).. Disponible en: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guias-alimentarias-senc-2016>

27. Minelli P, Montinari MR. The Mediterranean Diet And Cardioprotection: Historical Overview And Current Research. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:805-815. doi: 10.2147/JMDH.S219875.
28. Daniele ND, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget.* 2016;8(5):8947-79. doi: 10.18632/oncotarget.13553.
29. Abellán Alemán J, Zafrilla Rentero MP, Montoro-García S, Mulero J, Pérez Garrido A, Leal M, et al. Adherence to the “Mediterranean Diet” in Spain and Its Relationship with Cardiovascular Risk (DIMERICA Study). *Nutrients.* noviembre de 2016;8(11):680. doi: 10.3390/nu8110680.
30. AlAufi NS, Chan YM, Waly MI, Chin YS, Mohd Yusof BN, Ahmad N. Application of Mediterranean Diet in Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus: Motivations and Challenges. *Nutrients.* enero de 2022;14(13):2777. <https://doi.org/10.3390/nu14132777>
31. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, Jalink M, Hitchcock CL, Ge L, et al. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2023;380:e072003. doi: 10.1136/bmj-2022-072003.
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
33. Magriplis E, Panagiotakos D, Kyrou I, Tsioufis C, Mitsopoulou AV, Karageorgou D, et al. Presence of Hypertension Is Reduced by Mediterranean Diet Adherence in All Individuals with a More Pronounced Effect in the Obese: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutrients.* 2020;12(3):853. doi: 10.3390/nu12030853.
34. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1305-1313. doi: 10.3945/ajcn.116.146803.
35. Gao M, Wang F, Shen Y, Zhu X, Zhang X, Sun X. Trajectories of Mediterranean Diet Adherence and Risk of Hypertension in China: Results from the CHNS Study, 1997–2011. *Nutrients.* 2018;10(12):2014. doi: 10.1038/tp.2016.186.
36. Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(5):1514. doi: 10.3390/nu13051514.
37. Dinu M, Pagliai G, Lotti S, Giangrandi I, Colombini B, Sofi F. Adherence to Mediterranean Diet Measured through Medi-Lite Score and Obesity: A Retrospective Study. *Nutrients.* 2021;13(6):2007. doi: 10.3390/nu13062007.
38. Lotfi K, Saneei P, Hajhashemy Z, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean Diet, Five-Year Weight Change, and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2022;13(1):152-66. doi: 10.1093/advances/nmab092.
39. Eguaras S, Toledo E, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J, Corella D, Gutierrez-Bedmar M, et al. Does the Mediterranean diet counteract the adverse effects of abdominal adiposity? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(6):569-74. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.
40. Eguaras S, Toledo E, Hernández-Hernández A, Cervantes S, Martínez-González MA. Better Adherence to the Mediterranean Diet Could Mitigate the Adverse Consequences of Obesity on Cardiovascular Disease: The SUN Prospective Cohort. *Nutrients* 2015;7(11):9154-62. doi: 10.3390/nu7115457.
41. Shatwan IM, Alhinaí EA, Alawadhi B, Surendran S, Aljefree NM, Almoraié NM. High Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated with a Reduced Risk of Obesity among Adults in Gulf Countries. *Nutrients.* 2021;13(3):995. doi: 10.3390/nu13030995.
42. Funtikova AN, Benítez-Arciniega AA, Gomez SF, Fitó M, Elosua R, Schröder H. Mediterranean diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population. *Br J Nutr.* 2014;111(8):1481-7. doi: 10.1017/S0007114513003966.
43. Richard C, Couture P, Desroches S, Lamarche B. Effect of the mediterranean diet with and without weight loss on markers of inflammation in men with metabolic syndrome: Effect of the MedDiet with and Without WL. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):51–7. doi: 10.1002/oby.20239.
44. Formisano E, Pasta A, Cremonini AL, Di Lorenzo I, Sukkar SG, Pisciotta L. Effects of a Mediterranean Diet, Dairy, and Meat Products on Different Phenotypes of Dyslipidemia: A Preliminary Retrospective Analysis. *Nutrients.* 2021;13(4):1161. <https://doi.org/10.3390/nu13041161>
45. Son DH, Kwon YJ, Lee HS, Kim HM, Lee JW. Effects of a Calorie-Restricted Mediterranean-Style Diet on Plasma Lipids in Hypercholesterolemic South Korean Patients. *Nutrients.* 2021;13(10):3393. doi: 10.3390/nu13103393.
46. Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes.* 2015;5(7):e172. doi: 10.1038/nutd.2015.23.
47. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients.* 2020;12(8):2236. doi: 10.3390/nu12082236.

- 48.Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem.* 2007;18(3):149-60. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.05.006.
- 49.Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Velija Asimi Z, et al. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients.* 2021;13(4):1307. doi: 10.3390/nu13041307.
- 50.Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2015;18(7):1292-9. doi: 10.1017/S1368980014001542.
- 51.Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine.* 2017;56(1):27-32. doi: 10.1007/s12020-016-1018-2.
- 52.Cea-Soriano L, Pulido J, Franch-Nadal J, Santos JM, Mata-Cases M, Díez-Espino J, et al. Mediterranean diet and diabetes risk in a cohort study of individuals with prediabetes: propensity score analyses. *Diabet Med.* 2022;39(6):e14768. doi: 10.1111/dme.14768.
53. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet. *Diabetes Care.* 2011;34(1):14–9. doi: 10.2337/dc10-1288.