

Cerveza, Dieta Mediterránea y enfermedad cardiovascular

Julio 2010

**Ramón Estruch, Mireia Urpí, Gemma Chiva,
Edwin Saúl Romero, María Isabel Covas,
Jordi Salas-Salvadó, Julia Wärnberg y
Rosa María Lamuela-Raventós**

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona
Instituto de Salud Carlos III,
Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España
Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques, Barcelona
Universidad Rovira i Virgili, Reus
Facultad de Medicina, Universidad de Málaga
Departamento de Bromatología y Nutrición,
Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona*

18



Para más información:
CENTRO DE INFORMACIÓN CERVEZA Y SALUD

Apartado de correos: 61.210
28080 Madrid

Tfno: 91 383 30 32
Internet: www.cervezaysalud.com
e-mail: info@cervezaysalud.com

©2010 Centro de Información Cerveza y Salud (CICS)

Edición y Coordinación:
Centro de Información Cerveza y Salud (CICS)

Madrid 2010

Depósito Legal: XXXXXX
ISBN: 978-84-614-2696-6

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por procedimientos electrostáticos, electrónicos, magnéticos, informáticos o por cualquier otro medio sin autorización previa por escrito del editor.



Cerveza, Dieta Mediterránea y enfermedad cardiovascular

**Ramón Estruch^{1,2}, Mireia Urpí^{1,2}, Gemma Chiva^{1,2}, Edwin Saúl Romero¹,
María Isabel Covas^{2,3}, Jordi Salas-Salvadó^{2,4}, Julia Wärnberg^{5,6} y
Rosa María Lamuela-Raventós^{2,6,7}**

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona.

² CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España.

³ Unidad de Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques, Barcelona.

⁴ Unidad de Nutrición Humana, Facultad de Medicina, IISPV, Universidad Rovira i Virgili, Reus.

⁵ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga.

⁶ RETICS RD06/0045, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España.

⁷ Departamento de Bromatología y Nutrición, XaRTA, INSA, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Correspondencia: Dr. Ramón Estruch
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínic
Villarroel 170
08036 Barcelona
Tel y Fax 93 2279365
Correo electrónico: restruch@clinic.ub.es



1	CERVEZA	6
	1.1. Introducción	6
	1.2. Aspectos negativos del consumo de bebidas alcohólicas	7
	1.3. Aspectos positivos sobre la mortalidad y el sistema cardiovascular.....	9
	1.3.1. <i>Dosis de alcohol</i>	10
	1.3.2. <i>Tipo de bebida alcohólica y otras variables</i>	12
	1.3.3. <i>Otras manifestaciones de la arteriosclerosis</i>	14
	1.3.4. <i>Resumen</i>	15
	1.4. Patogenia de los efectos beneficiosos del alcohol sobre la arteriosclerosis.....	16
	1.4.1. <i>Consumo de alcohol y respuesta inflamatoria</i>	19
	1.4.2. <i>Consumo de alcohol y función vascular</i>	21
	1.4.3. <i>Consumo de alcohol y lipoproteínas plasmáticas</i>	23
	1.4.4. <i>Consumo de alcohol sobre la presión arterial</i>	25
	1.4.5. <i>Consumo de alcohol y metabolismo de la glucosa</i>	27
	1.4.6. <i>Consumo de alcohol y coagulación sanguínea</i>	28
	1.4.7. <i>Consumo de alcohol y función vascular</i>	30
	1.4.8. <i>Resumen</i>	30
2	DIETA MEDITERRÁNEA	32
	2.1. Definición de Dieta Mediterránea	32
	2.2. Dieta y prevención primaria de la enfermedad	32
	2.3. Dieta y enfermedad cardiovascular	34
	2.4. Patrón dietético y alimentos de la Dieta Mediterránea	39



3

**CONSUMO DE CERVEZA, HÁBITOS DE VIDA Y RIESGO
CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. ESTUDIO PREDIMED42**

3.1. Cerveza. Compuestos bioactivos42

 3.1.1. *Acción antioxidante*43

 3.1.2. *Acción frente al cáncer*45

 3.1.3. *Acción antiinflamatoria*45

 3.1.4. *Actividad estrogénica*46

 3.1.5. *Acción antiviral*.....47

3.2. Hipótesis de trabajo47

3.3. Objetivos del estudio48

3.4. Materiales y métodos48

 3.4.1. *Diseño del estudio*48

 3.4.2. *Selección de participantes*49

 3.4.3. *Grupos de intervención*51

 3.4.4. *Reclutamiento, aleatorización y visitas*51

 3.4.5. *Intervención*53

 3.4.6. *Evaluaciones, mediciones y toma de muestras*56

 3.4.7. *Seguimiento y finalización del estudio*.....58

 3.4.8. *Comité externo de seguimiento*.....60

 3.4.9. *Análisis estadístico*60

3.5. Resultados61

 3.5.1. *Descripción y factores de riesgo vascular de los participantes*61

 3.5.2. *Hábitos dietéticos y ejercicio físico*.....62

 3.5.3. *Cambios en el peso corporal, presión arterial y otros factores de riesgo*63

3.6. Discusión y conclusiones65

4

AGRADECIMIENTOS68

• **BIBLIOGRAFÍA69**

1

1.1. INTRODUCCIÓN

Desde tiempo inmemorial las bebidas fermentadas como el vino, la cerveza y la sidra, se han ligado a la alimentación de muchos pueblos, especialmente a los del área mediterránea. No resulta, pues, extraño que desde hace años la sociedad atribuya efectos beneficiosos al consumo moderado de estas bebidas, en muchas ocasiones sin ninguna base científica. Por otra parte, tampoco nadie duda de que el consumo de cantidades excesivas de alcohol dé lugar a un gran número de problemas médicos, sociales y laborales. Parece que las bebidas alcohólicas, en general, y las fermentadas (vino y cerveza), en particular, tengan un doble efecto sobre la salud, beneficioso o perjudicial, en función de la cantidad ingerida y de la susceptibilidad de la persona que lo consuma.

Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce tanto la mortalidad global como la mortalidad por cardiopatía isquémica¹⁻⁶, así como la prevalencia de enfermedad cerebrovascular⁷⁻⁸. No obstante, existen notables discrepancias sobre los efectos específicos de los distintos tipos de bebida (vino, cerveza y licores)⁹⁻¹¹ sobre el sistema cardiovascular, los posibles mecanismos protectores de las bebidas alcohólicas y también sobre si estos posibles mecanismos se deben a su componente alcohólico (etanol), a los productos no alcohólicos que contienen, principalmente polifenoles, o a ambos¹². Por otro lado, parte de los efectos beneficiosos del consumo moderado de algunas bebidas alcohólicas como el vino se han ligado a una alimentación más saludable (Dieta Mediterránea)¹³, mientras que el consumo de otras como la cerveza, se ha ligado a patrones alimentarios menos saludables, especialmente en los países anglosajones¹⁴.

Asimismo, nunca debe olvidarse que los efectos beneficiosos de la ingesta de bebidas alcohólicas sobre la salud sólo se consiguen cuando este consumo es moderado. Aunque no existe un consenso total sobre el concepto de “consumo moderado”, las opiniones más generalizadas señalan que el consumo de alcohol no debería sobrepasar los 30 g de alcohol al día (3 copas) para los varones, ni los 20

g de alcohol al día (2 copas) para las mujeres¹⁵, aunque las últimas recomendaciones dejan el límite en 20 g al día (2 copas) para los varones y 10 g (1 copa) para las mujeres¹⁶, ya que éstas son más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol que los hombres¹⁷⁻¹⁸.

Otro punto importante es el patrón de consumo y los principales componentes que lo definen, es decir, la cantidad y frecuencia de la ingesta enólica. Tanto la evidencia científica disponible como el sentido común indican que el mayor beneficio se consigue cuando el consumo moderado de alcohol es regular y en el curso de las principales comidas⁶, que cuando el consumo es en cantidades semanales similares, pero limitado a uno o dos días a la semana (*binge drinking*)¹⁹.

También debe remarcarse que existen situaciones especiales en las que no es recomendable consumir bebidas alcohólicas, ni siquiera a dosis bajas o muy bajas, como, por ejemplo, durante el embarazo, cuando se vaya a conducir vehículos o manipular maquinaria peligrosa, o cuando un sujeto deba tomar una determinada medicación o sufra de una determinada enfermedad que contraindique el consumo de alcohol. Por todo ello, en caso de dudas, siempre es aconsejable consultar al médico, quien deberá valorar los beneficios y perjuicios del consumo de alcohol para cada caso en particular (consejo individualizado)²⁰.

1.2. ASPECTOS NEGATIVOS DEL CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

El consumo mantenido de cantidades excesivas de bebidas alcohólicas se asocia al desarrollo de un síndrome de dependencia al alcohol (alcoholismo), pero también a múltiples enfermedades crónicas que eventualmente conducen a la muerte (**Tabla 1**). Así, deben señalarse los efectos del consumo excesivo de alcohol sobre el hígado (cirrosis hepática y hepatitis alcohólica aguda), páncreas (pancreatitis), sistema nervioso (encefalopatías, polineuritis) y aparato locomotor (miopatía, osteoporosis), así como los deterioros psicoorgánicos (amnesias lacunares, demencia alco-

hólica), trastornos psicóticos (alucinosis y celotipia alcohólica) y otros trastornos psiquiátricos asociados (síndromes ansioso-depresivos)²¹⁻²².

Tabla 1. Efectos positivos (consumo moderado) y negativos (consumo excesivo) de bebidas alcohólicas.

Efectos del consumo de bebidas alcohólicas	
Negativos	Positivos
Síndrome de dependencia alcohólica	<i>Reducción de:</i>
Cirrosis hepática	· Mortalidad global
Pancreatitis aguda y crónica	· Enfermedad cardiovascular
Miocardopatía dilatada	· Cáncer
Encefalopatías	· Enfermedad de Alzheimer
Polineuritis	· Diabetes mellitus
Miopatía	· Litiasis renal y vesicular
Síndrome alcohólico fetal	· Artritis reumatoidea
Accidentes y violencia	· ...

Asimismo, consumido en dosis altas, el etanol es indudablemente un tóxico para todo el sistema cardiovascular, ya que daña tanto el miocardio como los propios vasos sanguíneos. El consumo crónico de alcohol causa, inicialmente, una disfunción ventricular, que puede ser sistólica y/o diastólica (miocardopatía alcohólica subclínica) y puede inducir en un porcentaje más reducido de pacientes al desarrollo de una miocardopatía congestiva, cuyas manifestaciones clínicas y funcionales son similares a la miocardopatía dilatada idiopática (miocardopatía alcohólica clínica)²³⁻²⁴. Otras manifestaciones cardiovasculares del consumo excesivo de alcohol incluyen las arritmias cardíacas²⁵, la hipertensión arterial²⁶ y las hemorragias cerebrales²⁷.

1.3. ASPECTOS POSITIVOS SOBRE LA MORTALIDAD Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

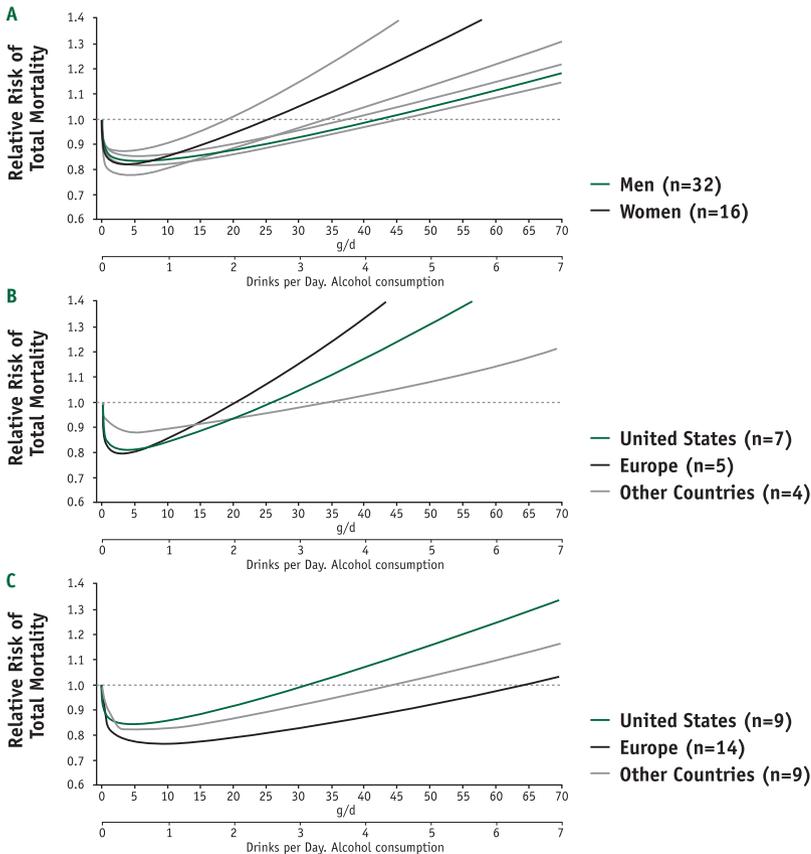
Por otra parte, durante las últimas tres décadas se han publicado numerosos estudios que indican que tanto el consumo moderado de alcohol en general, como el de bebidas fermentadas (vino y cerveza) podría tener efectos beneficiosos (protectores) sobre la salud. Así, se ha señalado que el consumo moderado de alcohol reduce de forma significativa la mortalidad global y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, además de tener efectos positivos sobre otras patologías (Tabla 1). Hasta el momento, los efectos cardioprotectores del consumo moderado de diferentes bebidas alcohólicas han sido documentados en numerosos estudios ecológicos, epidemiológicos, necrópticos, caso-control y de cohortes realizados en poblaciones tan dispares como Francia, Dinamarca, Yugoslavia, Estados Unidos, China y Nueva Zelanda. Entre estos estudios merecen destacarse el *Copenhagen City Heart Study*, que incluyó a 24.523 daneses de ambos sexos³, el *Nurse's Health Study* en el que se estudió a 87.526 mujeres²⁸, el *First large-scale study on mainland China*, en el que se incluyó a 18.000 varones de Shanghai²⁹, el estudio de la región del este de Francia³⁰ en el que siguieron 36.250 varones durante 12-18 años o el *Health Professionals Follow-up Study*⁵, en el que se incluyó a 38.077 varones sanos a los que se les siguió durante una media de 12 años. La principal conclusión de todos estos estudios es que los sujetos que mantienen un consumo moderado de alcohol tienen un riesgo significativamente menor de sufrir un infarto de miocardio que las personas abstemias. Así, por ejemplo, se ha observado que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio en los bebedores de cinco a siete días por semana fue un 37% menor que el de los que bebían menos de un día por semana (riesgo relativo de 0,63 [IC 95% 0,55 -0,84])⁶. En este sentido, la propia Asociación Americana de Cardiología ha llegado a afirmar que los bebedores moderados tienen un riesgo entre un 40 y 50% menor de sufrir una cardiopatía isquémica que los sujetos abstemios. Finalmente, dos recientes meta-análisis^{31,32} han confirmado que el consumo moderado de bebidas alcohólicas reduce la mortalidad cardiovascular tanto en la población general³¹ como en pacientes con enfermedad cardiovascular

previa³². La **figura 1** muestra las curvas en “J” que se obtienen al relacionar el riesgo relativo de mortalidad global en Estados Unidos, Europa y otros países en mujeres y varones⁶. Existe, pues, una notable unanimidad científica mundial sobre los efectos beneficiosos del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre la mortalidad global y la cardiovascular, en particular.

1.3.1. DOSIS DE ALCOHOL

No obstante, existen discrepancias sobre cuál sería la dosis óptima de alcohol que disminuiría de forma más intensa el riesgo relativo de padecer una complicación cardiovascular³³⁻³⁴. Según diferentes estudios, la dosis óptima oscila entre una “*unidad estándar de bebida*” (UBE), que equivale a 10 g de etanol (un vaso de vino, una cerveza o media copa de licor, aproximadamente)³⁵, y seis UBEs al día (60 g. de etanol al día) o incluso más. Estas dosis no parecen ser iguales en hombres que en mujeres, ni tampoco si se consideran como prevención de la cardiopatía isquémica o de la enfermedad cerebro-vascular. No obstante, cuando se analizan conjuntamente los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y los efectos tóxicos sobre otros órganos y sistemas del organismo, las últimas recomendaciones señalan que la dosis máxima diaria de alcohol debería ser 20 g al día en el varón y 10 g al día en la mujer¹⁶.

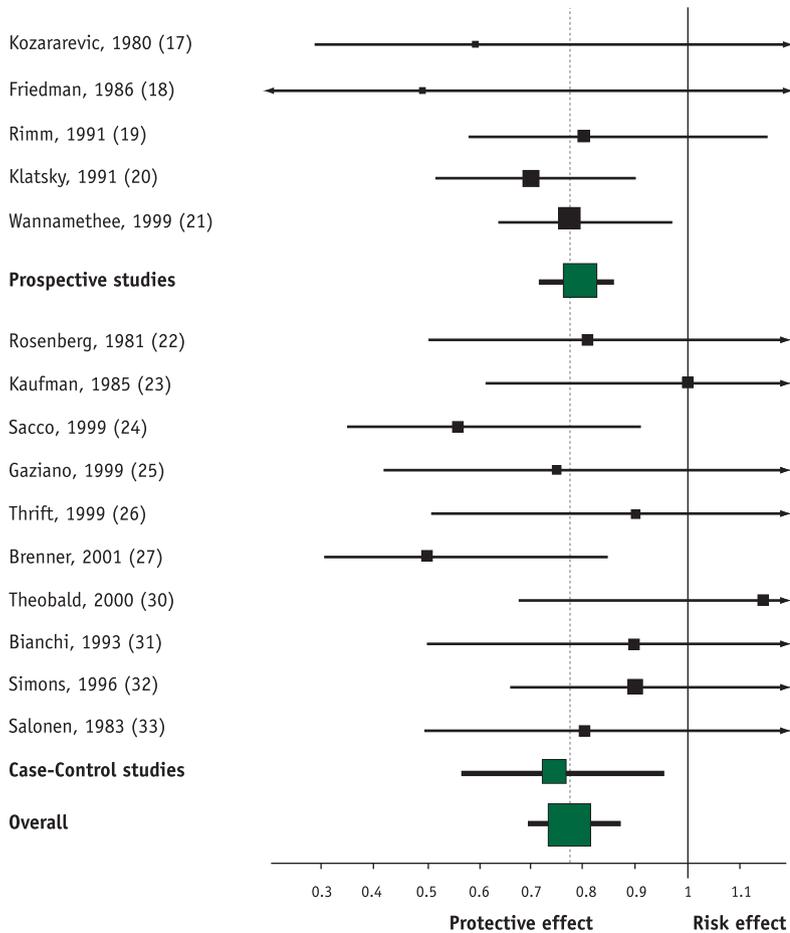
Figura 1. Meta-análisis de los estudios prospectivos que han analizado los efectos del consumo de diferentes dosis del alcohol sobre el riesgo relativo de mortalidad global (A, 1ª figura), en mujeres (B, 2ª figura) y varones (C, 3ª figura). Obsérvense las diferencias entre los estudios realizados en Estados Unidos, Europa y otros países. En las mujeres la dosis umbral más baja en la que desaparecen los efectos protectores del consumo de bebidas alcohólicas se sitúa en 20 g al día (estudios europeos), mientras que en los varones la dosis umbral más baja está en 30 g/día (estudios norteamericanos) (Di Castelnuovo, et al. Arch Intern Med. 2006;166:2437-2445)⁶.



1.3.2. TIPO DE BEBIDA ALCOHÓLICA Y OTRAS VARIABLES

En numerosos estudios epidemiológicos se han analizado los efectos de los tres principales tipos de bebidas alcohólicas (vino, cerveza y destilados) sobre el sistema cardiovascular. Algunos estudios como el *Copenhagen City Heart Study*³ o el realizado en el este de Francia³⁰ han hallado una relación altamente significativa entre un consumo bajo o moderado de vino y una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular, mientras que en muchos otros grandes estudios epidemiológicos, especialmente los basados en los registros del *Nurse's Health Study*²⁸ o del *Health Professionals Follow-up Study*⁵, no han hallado diferencias entre los efectos protectores del consumo moderado de los diferentes tipos de bebida consumida. En el meta-análisis de Di Castelnuovo A et al⁴., los autores analizaron por separado los efectos del consumo de vino y cerveza sobre el riesgo cardiovascular. Tras el análisis conjunto de 13 estudios que incluían un total de 209.418 sujetos, se concluyó que el riesgo relativo de enfermedad vascular asociado con el consumo de vino era de 0,68 (intervalo de confianza 95% [IC] 0,59 a 0,77) comparado con los no bebedores. Por otra parte, los autores analizaron 15 estudios en los que se habían incluido 208.036 sujetos y calcularon que el riesgo relativo del consumo moderado de cerveza era de 0,78 (IC 0,70 a 0,86) (**Figura 2**). En otros estudios prospectivos se ha comprobado que el consumo moderado de bebidas alcohólicas de mayor graduación (licores y destilados) también tendría un efecto cardioprotector, por lo que algunos investigadores, sobre todo de origen anglosajón, consideran que gran parte de los efectos beneficiosos de las bebidas alcohólicas se debe al propio etanol que contienen y no a los otros componentes de cada tipo específico de bebida. En otras palabras, aunque existe un consenso casi generalizado sobre el menor riesgo de los bebedores moderados, existen discrepancias sobre si este efecto cardioprotector se debe al componente alcohólico (etanol) de las bebidas alcohólicas o al contenido no alcohólico, especialmente polifenoles, que contienen muchas bebidas alcohólicas, como el vino y la cerveza.

Figura 2. Meta-análisis de los estudios que han analizado los efectos del consumo moderado de cerveza sobre el riesgo vascular. Obsérvese que la reducción global del riesgo es del 22% (Di Castelnuovo A et al. *Circulation*.2002;105:2836-2844)⁴.



Como la incidencia de enfermedad coronaria es baja en los varones y mujeres menores de 40 y 50 años, respectivamente, en un estudio reciente se analizó si el efecto protector de las bebidas alcohólicas sobre la cardiopatía coronaria dependía de la edad³⁶. Tras el análisis de los resultados de ocho estudios prospectivos de Europa y Norte América que incluían 192.067 mujeres y 74.919 varones, se concluyó que los adultos jóvenes que consumen moderadamente alcohol también presentan una reducción significativa del riesgo de enfermedad coronaria comparado con los abstemios (diferencia de incidencia de 45 por 100.000; IC 90%, 8 - 18), aunque los efectos protectores son menores que los observados en adultos de mediana edad (diferencia de incidencia de 64 por 100.000; IC 90% 24 - 102) o en adultos de mayor edad (diferencia de incidencia de 89 por 100.000; IC 90% 44 - 140).

También se ha señalado que la menor mortalidad y el menor riesgo de cardiopatía isquémica observado en los bebedores moderados podrían ser debidos a otros factores, como el mantenimiento de un estilo peculiar de vida o al consumo de una dieta más sana como la Dieta Mediterránea, pero estos aspectos se analizarán más adelante.

1.3.3. OTRAS MANIFESTACIONES DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Los accidentes vasculares cerebrales (AVC) se consideran la tercera causa de muerte en Estados Unidos, aunque puede que su incidencia real sea aún mayor por el elevado número de AVC silentes. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una reducción en el riesgo de AVC isquémico entre los consumidores moderados de alcohol comparados con los abstemios, reducción que puede llegar a ser de hasta el 50%^{7,37}. No obstante, cuando el consumo es superior a 3-5 UBEs al día, el riesgo de AVC isquémico sobrepasa al de los abstemios. Respecto al tipo de bebida, algunos estudios han señalado que el consumo moderado de vino se asocia a una mayor reducción del riesgo de AVC isquémico, mientras que los efectos protectores de la cerveza y de los destilados no llegan a la significación estadística³⁸.

La vasculopatía periférica ha sido la manifestación clínica de la arteriosclerosis cuya relación con el consumo de alcohol se ha investigado menos. Los estudios realizados son escasos y algunos resultados, contradictorios. No obstante, en el *Edinburgh Artery Study* se observó que un consumo elevado de alcohol se asociaba a un mejor índice de presión tobillo-brazo y, por lo tanto, a una vasculopatía periférica menos severa³⁹. En otro estudio llevado a cabo con 22.000 médicos americanos se concluyó que el consumo moderado de alcohol se asociaba con un menor riesgo de vasculopatía periférica⁴⁰. Más recientemente se han analizado los efectos del consumo de bebidas alcohólicas sobre la enfermedad vascular periférica en el marco del *Cardiovascular Health Study*⁴¹. Se estudiaron 2.298 sujetos a los que se les siguió una media de 7.5 años y 172 desarrollaron una vasculopatía periférica documentada. El consumo de 1 a 13 bebidas a la semana se asoció a una menor incidencia de esta complicación. Kiechl et al⁴² y Mukamal et al⁴³ realizaron estudios ecográficos de las arterias carótidas internas y común y también hallaron que la relación entre progresión de la arteriosclerosis y el consumo de alcohol seguía una curva con forma de J.

1.3.4. RESUMEN

La mayor parte de autores observan que la relación entre consumo de alcohol y morbi-mortalidad de origen cardiovascular es en forma de "J" o "U", de forma que la menor incidencia de patología cardiovascular se observaría en aquellos sujetos que mantienen un consumo moderado de alcohol (<30 g/día), mientras que los individuos abstemios absolutos o con consumo diario elevado (>80 g/día) sufrirían incidencias más elevadas.

1.4. PATOGENIA DE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS DEL ALCOHOL SOBRE LA ARTERIOSCLEROSIS

Aunque los estudios epidemiológicos que muestran un efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la aparición de complicaciones cardiovasculares no permiten esclarecer de forma concluyente cuáles son los mecanismos a través de los cuales las bebidas alcohólicas producirían este efecto beneficioso, sí permiten apuntar algunos candidatos. Hasta el momento, la mayoría de estudios se han centrado en los efectos del consumo de alcohol sobre las lipoproteínas y la coagulación. Se considera que el efecto sobre las lipoproteínas, aumento del HDL-colesterol, sería responsable de un 50% del efecto beneficioso del consumo de alcohol en la prevención de la arteriosclerosis, por lo que para poder explicar la totalidad del efecto anti-arteriosclerótico del alcohol debe recurrirse a otros mecanismos adicionales⁴⁴ (**Tabla 2**).

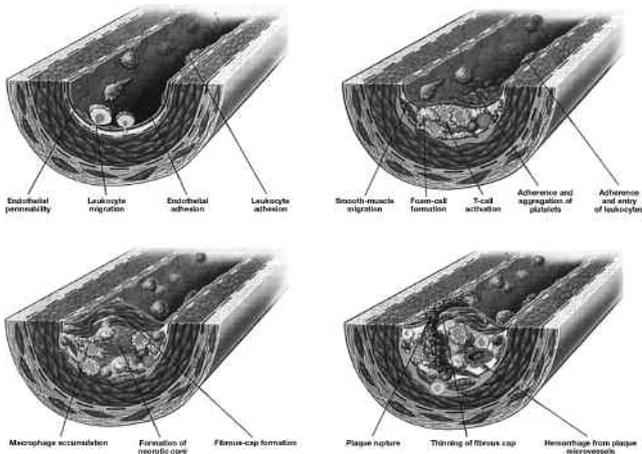
Desde hace más de una década se conoce que la arteriosclerosis no es una simple acumulación de lípidos en la pared arterial de determinadas zonas del árbol vascular, sino que ésta se acompaña de una reacción inflamatoria crónica de baja intensidad, que contribuye de forma determinante a la formación de la placa de ateroma⁴⁵. Los mecanismos bioquímicos y celulares que conducen al inicio y progresión de la arteriosclerosis han sido ampliamente estudiados⁴⁵⁻⁴⁶ (**Figura 3**). En este complejo proceso participan muy diversas células (células endoteliales, células musculares lisas, monocitos, linfocitos y plaquetas), moléculas de adhesión (selectinas, integrinas y las pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas), citoquinas (interleukina-6, *monocyte chemotactic peptide-1*) y enzimas (metaloproteasas). La primera etapa de la arteriosclerosis consistiría en la adhesión de monocitos y linfocitos T al endotelio facilitada por las moléculas de adhesión. Posteriormente, estas células migrarían al espacio subendotelial donde acumularían lípidos y producirían citoquinas, factores de crecimiento y enzimas hidrolíticas, que motivaría, a su vez, una migración y proliferación de células musculares lisas en este espacio subendotelial.

Tabla 2. Mecanismos de los efectos positivos y negativos del consumo moderado de bebidas alcohólicas, diferenciando los efectos de las bebidas alcohólicas sin polifenoles (p.e. ginebra) de las bebidas fermentadas (vino y cerveza).

Efectos de las bebidas alcohólicas sin polifenoles	
Positivos	Negativos
<p><i>Sobre las lipoproteínas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Aumento del HDL-colesterol · Reducción de la lipoproteína a · Reducción de la oxidación del LDL-colesterol <p><i>Sobre el metabolismo de la glucosa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Incremento de la sensibilidad a la insulina <p><i>Sobre los marcadores de inflamación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Reducción de la proteína C reactiva · Reducción de ICAM-1 y VCAM-1 · Reducción de la interleukina-1 · Reducción del fibrinógeno <p><i>Sobre la hemostasia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Reducción de la agregación plaquetaria · Reducción del factor tisular · Reducción del factor VII, VIII y VIII-vW · Aumento del factor tisular del plasminógeno · Aumento de la actividad del PAI-1 	<p><i>Sobre la homocisteína plasmática</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Incremento de la homocistinemia total · Reducción del ácido fólico
Efectos de las bebidas fermentadas	
Positivos	Negativos
<p><i>Sobre las lipoproteínas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Aumento del HDL-colesterol · Reducción de la lipoproteína a · Reducción de la oxidación del LDL-colesterol <p><i>Sobre el metabolismo de la glucosa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Incremento de la sensibilidad a la insulina <p><i>Sobre los marcadores de inflamación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Reducción de la proteína C reactiva · Reducción de ICAM-1 y VCAM-1 · Reducción de la interleukina-1 · Reducción de las moléculas de adhesión LFA-1, Mac.1, VLA-4 y la quemoquina MCP-1 en los monolitos circulantes · Inhibición del factor nuclear κB · Reducción del fibrinógeno <p><i>Sobre la hemostasia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Reducción de la agregación plaquetaria · Reducción del factor tisular · Reducción del factor VII, VIII y VIII-vW · Aumento del factor tisular del plasminógeno · Aumento de la actividad del PAI-1 <p><i>Sobre la función vascular</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Aumento de la vasodilatación coronaria inducida por adenosina 	<p>Ninguno</p>

La perpetuación de este proceso da lugar a la formación de una placa de aterosclerosis que se hace sintomática cuando se fisura (placa inestable) y se induce la generación de un trombo sobre la placa ulcerada que, si no es rápidamente degradado (fibrinolisis), ocluye de forma significativa la luz vascular y da lugar a eventos clínicos como un infarto agudo de miocardio o un AVC isquémico⁴⁷. Por lo tanto, si se quiere conocer el papel del consumo de alcohol sobre la iniciación y progresión de la arteriosclerosis, debería analizarse el efecto del alcohol sobre todos y cada uno de los factores que participan en las diferentes etapas de este proceso.

Figura 3. *Mecanismos de inicio y progresión de la placa de aterosclerosis. En una primera fase, las células sanguíneas (monocitos y linfocitos T) se adhieren al endotelio y penetran al interior del endotelio (panel superior izquierdo). En una siguiente fase, los monocitos se cargan de lípidos y forman las células espumosas, la primera fase de la placa de aterosclerosis (panel superior derecho). Posteriormente, puede que la placa de aterosclerosis se estabilice y se cubra de una capa fibrosa (placa estable) (panel inferior izquierdo) o que se rompa la fina capa fibrosa y active la agregación plaquetaria y la posterior formación del trombo que dará lugar al infarto de miocardio (panel inferior derecha) (Ross R. N Engl J Med. 1999;340:115-126)⁴⁵.*



1.4.1. CONSUMO DE ALCOHOL Y RESPUESTA INFLAMATORIA

A partir de las evidencias epidemiológicas, clínicas y algunas experimentales de que se disponen, diversos autores han sugerido que el alcohol podría ejercer un efecto anti-inflamatorio (immunomodulador) y de esta forma frenar o incluso impedir la aparición y/o desarrollo de la arteriosclerosis. Así, la liberación local de alcohol o el consumo moderado de alcohol reduce la hiperplasia de la neointima tras lesión inducida por balón en arterias coronarias de cerdo⁴⁸ y en aorta abdominal de conejos⁴⁹. En humanos sanos, se ha referido que las bebidas fermentadas inhiben la activación del factor nuclear κ B en células mononucleares de sangre periférica de varones sanos. Este factor transcripcional es fundamental para la síntesis de moléculas de adhesión e interleuquinas básicas en las primeras fases de la arteriosclerosis⁵⁰. En este mismo sentido, Imhof et al.⁵¹ y Levitan EB et al.⁵² observaron una relación en "U" entre el consumo diario de alcohol y diversos marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva. Por su parte, Albert et al.⁵³ hallaron que los bebedores moderados (5-7 bebidas alcohólicas/semana) tenían una concentración plasmática de proteína C reactiva significativamente menor que los abstemios, independientemente de la concentración de HDL-colesterol. Sierksma A et al.⁵⁴ en un ensayo clínico aleatorizado y cruzado observaron que el consumo moderado de 3 cervezas al día durante 3 semanas reducía la concentración plasmática de la proteína C reactiva en un 35% y la concentración sérica de fibrinógeno en un 12%.

En esta misma línea, en nuestro grupo se ha comprobado que el consumo de dosis moderadas de bebidas alcohólicas (20-40 g al día) reduce de forma significativa la concentración plasmática de las formas solubles de las moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1 y VCAM-1), comparado con varones abstemios totales (consumo de menos de 20 g al mes) y dos grupos de pacientes alcohólicos crónicos (consumo entre 80 y 150 g de alcohol al día y más de 150 g al día), lo que sugiere que la curva de la relación entre concentración sérica de moléculas solubles de adhesión endotelial y el consumo de alcohol sigue la forma de una "J"⁵⁵.

Asimismo, en un estudio de intervención se analizaron los efectos del consumo moderado de dos bebidas alcohólicas (30 g/día), una con elevado (bebidas fermentadas) y otra con escaso (ginebra) contenido en polifenoles durante un mes en 40 varones sanos. Se comprobó que el consumo moderado de alcohol en forma de ginebra se acompañó de una disminución en la concentración de fibrinógeno plasmático y de interleukina-1, pero no se observaron cambios en la expresión de las moléculas de adhesión ligadas a los monocitos y linfocitos T. En cambio, el consumo moderado de la bebida fermentada, además de los efectos referidos para la ginebra, se acompañó de mayores efectos beneficiosos en la prevención de la arteriosclerosis al disminuir la expresión de las moléculas de adhesión LFA1, Mac-1 y VLA-4, y la quemoquina MCP-1 en la superficie de los monocitos, y reducir las concentraciones séricas de moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1⁵⁶. Todos estos factores contribuirían a reducir las interacciones monocito-endotelio que son básicas para iniciar la formación de una placa de ateroma⁴⁵⁻⁴⁶. En este sentido, se ha comprobado que el consumo moderado de alcohol, especialmente si es rico en polifenoles, reduce entre un 40 y un 96% la adhesión de monocitos humanos al endotelio estimulado con TNF- α ⁵⁷ y también su capacidad de migración al interior del endotelio⁵⁸.

En resumen, los datos que se disponen sugieren que el consumo moderado de alcohol (hasta 30 g/día) reduce la expresión de moléculas de adhesión (monocitarias y endoteliales) relacionadas con las fases iniciales de la arteriosclerosis, reduce la activación del factor nuclear κ B relacionado con la síntesis de estas moléculas de adhesión y citoquinas, y también disminuye la adhesión de los monocitos a células endoteliales estimuladas y su capacidad de migración al interior del endotelio. Estos efectos protectores sobre la arteriosclerosis parecen ser más intensos cuando se consumen bebidas alcohólicas con mayor contenido en polifenoles, como el vino o la cerveza, y podrían contribuir a explicar, al menos parcialmente, la menor incidencia de manifestaciones de esta enfermedad que presentan los consumidores moderados de estas bebidas.

1.4.2. CONSUMO DE ALCOHOL Y FUNCIÓN VASCULAR

En estudios con animales de experimentación se ha observado que el consumo moderado de alcohol reduce las lesiones miocárdicas por isquemia-reperusión a través de mecanismos protectores relacionados con el óxido nítrico y las “*heat shock proteins*” (HSP). El consumo moderado de alcohol simula un “precondicionamiento isquémico” del corazón, ya que los cobayas que han recibido alcohol presentan una mayor recuperación post-isquémica del ventrículo izquierdo y una menor necrosis miocárdica que los controles⁵⁹. También se ha señalado que el consumo moderado de alcohol induce la síntesis de la HSP 70, que participa en los fenómenos de tolerancia miocárdica a la lesión por isquemia-reperusión⁶⁰.

La disfunción endotelial, secundaria a estrés oxidativo y otras causas, parece jugar un importante papel en el desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de sus manifestaciones clínicas. Algunos autores como Shimada et al.⁶¹ determinaron la velocidad del flujo sanguíneo coronario tras una vasodilatación inducida por acetilcolina en 10 voluntarios sanos antes y después de la ingesta de vino tinto, vino blanco y vodka. El flujo sanguíneo coronario sólo aumentó de forma significativa tras la ingesta de la bebida fermentada con mayor contenido en polifenoles. Asimismo, es interesante subrayar que la ingesta de mosto también mejoró de forma significativa el flujo coronario en 15 pacientes afectados de una cardiopatía coronaria⁶².

Por otra parte, la disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de la arteriosclerosis⁴⁵ y puede jugar un importante papel en la aparición de complicaciones cardiovasculares como el infarto de miocardio o la muerte súbita. La función endotelial puede medirse determinando la vasodilatación dependiente del endotelio y mediada por óxido nítrico (NO) en las arterias braquiales⁶³. Se ha comprobado que los sujetos con disfunción endotelial tienen una mayor probabilidad de presentar complicaciones cardíacas⁶⁴⁻⁶⁵. Además, cada día se dispone de más datos que indican que, al menos, parte de los efectos protectores del consumo moderado de bebidas alcohólicas podrían estar relacionados con su capacidad de

alterar los mecanismos celulares y moleculares relacionados con la génesis de óxido nítrico (NO). Existen tres isoformas de NO sintetasa. La sintetasa endotelial de NO (eNOS) es clave en la regulación de la homeostasis vascular, incluido el tono vascular basal (que condiciona el flujo sanguíneo) y la presión arterial⁶⁶⁻⁶⁷. Los miocardiocitos también expresan eNOS y contribuyen a regular la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno⁶⁸. Una sobre-regulación del eNOS podría frenar la aparición de insuficiencia cardíaca y del infarto de miocardio⁶⁹.

Estudios en animales de experimentación han demostrado que el consumo moderado de alcohol favorece la preservación de la función sistólica y diastólica tras un infarto de miocardio, hecho que se correlaciona con un incremento de la expresión del eNOS en el endotelio vascular⁷⁰. Finalmente, también se ha referido que un extracto de bebidas fermentadas (vino tinto) reduce la síntesis de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, en cultivos de células endoteliales de aorta de bovinos⁷¹. Por todo ello, se cree que los efectos de las bebidas alcohólicas sobre la función vascular se deben tanto al etanol como a los componentes no alcohólicos (polifenoles y otros) que contienen algunas de ellas, como el vino y la cerveza. Estudios realizados en humanos han confirmado que la administración aguda de 30 g de alcohol en forma de cerveza y de vino, pero no de whisky, mejora la función endotelial en sujetos sanos, por lo que estos efectos se han atribuido principalmente al contenido no alcohólico de estas bebidas, principalmente polifenoles⁷²⁻⁷³. Asimismo, también merecen destacarse los resultados de un estudio de 2.235 sujetos mayores de 65 años en el que se comprobó que el consumo moderado de alcohol se asociaba a una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca. Los bebedores de 1-1,5 copas al día mostraron una reducción de casi un 50% en el riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca. No obstante, los autores de este estudio no relacionaron estos efectos positivos con cambios en eNOS, sino que los atribuyeron a efectos sobre determinados factores neurohormonales como noradrenalina, vasopresina o factor natriurético auricular, junto a una reducción en la resistencia a la insulina⁷⁴.

1.4.3. CONSUMO DE ALCOHOL Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Clásicamente se ha considerado que el 50% de la protección del alcohol sobre la arteriosclerosis se debe a sus efectos sobre las lipoproteínas plasmáticas, especialmente sobre el HDL-colesterol^{44, 75}. Es bien conocido que el consumo de alcohol incrementa las lipoproteínas HDL, especialmente las subfracciones HDL₂ y HDL₃, y también reduce las lipoproteínas LDL⁷⁶. Este efecto ya se detecta a las dos semanas de iniciar el consumo alcohólico y se considera que es la medida no farmacológica con mayor efecto sobre las concentraciones del HDL-colesterol. Incluso, algunos estudios han sugerido la existencia de una relación dosis-respuesta entre la dosis de alcohol consumida y la elevación de la concentración plasmática de HDL-colesterol. El incremento medio porcentual en la concentración de la fracción HDL oscila entre el 5 y el 10%. Se ha calculado que un incremento de 0,1 mmol/L de HDL implica una reducción del 10% en el riesgo de desarrollar un evento isquémico coronario. Asimismo, se ha señalado que el consumo de 40 g de etanol al día aumenta el HDL-colesterol en un 17%⁷⁷. El HDL-colesterol está involucrado en el transporte reverso de colesterol al hígado y su posterior eliminación a través de la bilis. El incremento de las HDL por el consumo de bebidas alcohólicas se ha atribuido a un aumento en la síntesis y transporte de las apolipoproteínas A-I y A-II⁷⁸. Estos efectos se han atribuido principalmente al alcohol (etanol) contenido en las bebidas alcohólicas y se ha observado incluso con dosis de 11 g de etanol al día (una lata de cerveza de 330 ml) en mujeres tras un mes de intervención⁷⁹⁻⁸⁰.

Los efectos del consumo moderado de alcohol sobre otros lípidos y lipoproteínas como triglicéridos, LDL y lipoproteína (a) no son tan bien conocidos porque los resultados obtenidos hasta el momento no aportan datos concluyentes. Respecto al LDL-colesterol, algunos autores no encuentran modificaciones⁸¹, pero otros detectan discretas reducciones de LDL, VLDL y lipoproteína (a) especialmente si el consumo de alcohol tiene lugar durante las comidas⁸²⁻⁸⁵. En un estudio realizado en nuestro grupo no se observaron cambios en las concentraciones de LDL tras el consumo moderado de ninguna de las bebidas alcohólicas, mientras que la lipoproteína

(a) disminuyó de forma significativa tras la intervención con la bebida alcohólica con elevado contenido en polifenoles⁸⁶. En este mismo sentido, se ha observado que el consumo moderado de bebidas alcohólicas, y entre ellas la cerveza, reduce los índices de medida del riesgo vascular, como la relación colesterol total/HDL-colesterol y LDL-colesterol/HDL-colesterol⁷⁹.

También se ha estudiado el efecto del consumo de alcohol sobre la fracción proteica de las lipoproteínas. De este modo, tanto estudios *in vitro* como en humanos han observado un incremento de la fracción proteica (Apo A-I) de las HDL tras la adición o consumo de alcohol, aunque en un estudio de intervención realizado por nuestro grupo únicamente observamos un incremento significativo de la Apo A-I tras el consumo moderado de alcohol con alto contenido en polifenoles⁸⁶. Por otro lado, en este mismo estudio observamos que la fracción proteica de las LDL (Apo B) disminuía de forma más marcada tras el consumo de alcohol sin polifenoles (ginebra), que cuando se consume alcohol con elevado contenido en polifenoles, como el vino⁸⁶. Ello contribuiría a que el contenido lipídico de las LDL sea mayor en aquellos pacientes que consumen alcohol sin polifenoles (ginebra) respecto a los que lo consumen con polifenoles, como vino o cerveza.

Respecto a los triglicéridos, en un estudio transversal realizado por Freiberg et al.⁸⁷ se observó una asociación entre consumo moderado de bebidas alcohólicas, especialmente vino y cerveza, y una menor probabilidad de presentar hipertrigliceridemia, aunque estudios de intervención con cerveza no han observado esta asociación⁵⁴.

Otro efecto beneficioso del consumo de alcohol sobre las LDL se ha relacionado con la capacidad de inhibir/reducir la oxidación de estas lipoproteínas que se considera un elemento clave en la etiopatogenia de la arteriosclerosis según la teoría oxidativa de esta enfermedad. Varios ensayos clínicos han analizado los efectos de diferentes bebidas alcohólicas sobre la capacidad de oxidación de las LDL. Dos grupos, uno israelí⁸⁸ y otro británico⁸⁹, observaron que el consumo de bebidas alcohólicas ricas en polifenoles como el vino tinto reducía la resistencia a la oxidación de las LDL, mientras que el consumo de otras con menor contenido en polifenoles (vino blanco) no mostró tal efecto. En cambio, otros autores como Rijke y colabo-

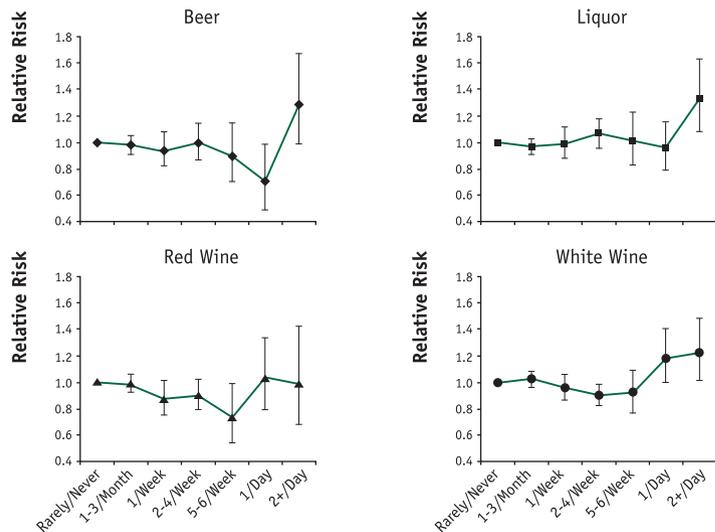
radores⁹⁰ no encontraron ningún efecto antioxidante *in vivo* ni tras el consumo de vino blanco ni tinto, una vez extraído su contenido alcohólico. Puede que el etanol contenido en las bebidas alcohólicas favorezca la absorción de los polifenoles que contienen⁹¹, hecho que explicaría el menor efecto sobre la oxidación de las partículas de LDL con vino desalcoholizado. En otro estudio realizado por nuestro grupo observamos que el consumo moderado de alcohol reducía la tasa de oxidación de las LDL y la formación de conjugados dienes, pero la peroxidación de las lipoproteínas evaluada por la cantidad de malondialdehído en plasma y en las partículas de LDL sólo se disminuyó tras el consumo moderado de vino tinto⁸⁶. Todo ello parece indicar que el efecto anti-oxidante es debido a los componentes no alcohólicos de estas bebidas, pero la presencia de alcohol favorece los efectos de estos otros componentes al facilitar, por ejemplo, su absorción. Por otra parte, el efecto antioxidante sobre las partículas de LDL por parte de las bebidas alcohólicas también se ha relacionado con un incremento de actividad de la enzima paraoxonasa, que es una esterasa asociada a las partículas de HDL-colesterol⁹².

1.4.4. CONSUMO DE ALCOHOL SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los resultados de numerosos estudios poblacionales y de intervención indican la existencia de una estrecha asociación entre consumo regular de bebidas alcohólicas y aumento de la presión arterial, de modo que parece existir una clara relación dosis-respuesta entre ambos parámetros a partir de 30 g de alcohol al día⁹³⁻⁹⁶. Esta asociación parece ser independiente del tipo de bebida alcohólica⁹⁷ por lo que se ha sugerido que este efecto presor se debería al etanol contenido en estas bebidas. Asimismo, en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados con individuos que han consumido entre 3 y 6 copas al día se concluyó que la reducción en la ingesta de bebidas alcohólicas se acompaña de una reducción en las cifras de presión sistólica y diastólica⁹⁸. Sin embargo, los varones que consumen entre 1 y 2 bebidas alcohólicas al día y las mujeres que consumen la mitad de esta cantidad, o no presentan cambios en sus cifras de presión arterial o incluso presentan una reducción de

estas cifras comparado con las personas abstemias^{95,99}, lo que sugiere que los efectos presores del alcohol seguirían también una curva en “J”. En las mujeres, se observó una reducción de un 15% en el riesgo de desarrollar una hipertensión cuando el consumo se limitaba a 5-6 bebidas a la semana, pero el riesgo de hipertensión aumentaba un 54% cuando el consumo era igual o superior a 4 bebidas al día. En este mismo estudio, se observó una reducción en el riesgo de hipertensión cuando se consumían entre 2 y 7 cervezas a la semana, o entre 2 y 7 copas de vino tinto o blanco a la semana (Figura 4)⁹⁹. Otro aspecto importante es consumir las bebidas alcohólicas con las comidas, ya que el consumo incluso leve o moderado de alcohol fuera de ellas parece elevar más las cifras de presión que si el consumo es durante la comida¹⁰⁰.

Figura 4. Riesgo relativo de desarrollar hipertensión según el tipo y dosis de bebida alcohólica consumida. Obsérvese la reducción del riesgo de hipertensión en mujeres cuando el consumo de cerveza es una a la semana (Sesso HD, et al. Hypertension. 2008;51:1080-1087)⁹⁹.



Los efectos presores del consumo elevado de alcohol se han atribuido a una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, a un incremento en la secreción de cortisol, a un aumento de la actividad simpática o incluso a un efecto vasoconstrictor directo del etanol sobre la fibra muscular lisa de los vasos sanguíneos por cambios en el transporte de sodio y/o calcio al interior de estas células⁹³, mientras que los efectos protectores del consumo leve y moderado de las bebidas alcohólicas, especialmente las ricas en polifenoles, se han atribuido a un incremento en la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular¹⁰¹.

1.4.5. CONSUMO DE ALCOHOL Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Hasta el momento actual, las principales medidas higiénico-dietéticas dirigidas a prevenir la diabetes tipo 2 incluyen el mantenimiento de un peso corporal normal¹⁰², seguir una actividad física regular¹⁰³, abstenerse de fumar¹⁰⁴ y seguir una dieta sana¹⁰⁵. No obstante, los resultados de varios estudios de cohorte sugieren que el consumo moderado de bebidas alcohólicas también reduce el riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2, comparado tanto con las personas abstemias como con los bebedores excesivos¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Asimismo, los resultados de estudios de intervención en personas diabéticas también indican que el consumo moderado de bebidas alcohólicas favorece un mejor control glucémico, es decir, reduce las cifras de glucemia plasmática en ayunas, así como las cifras de hemoglobina glicosilada, aunque todavía es preciso realizar estudios a largo plazo para confirmar estos hallazgos¹⁰⁸. Estos efectos protectores del consumo moderado de bebidas alcohólicas sobre el metabolismo de la glucosa se han atribuido a un incremento en la sensibilidad a la insulina¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

A pesar de estas evidencias, algunos autores señalaban que la asociación inversa entre alcohol y diabetes tipo 2 podría ser debido a que los bebedores moderados suelen tener mejores hábitos de vida en general¹¹¹. No obstante, los resultados de los estudios más recientes confirman el efecto protector independiente de las bebidas alcohólicas frente a la diabetes. En este sentido, en un estudio reali-

zado en el marco del estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*)¹¹² se analizó la relación entre consumo moderado de alcohol y riesgo de diabetes tipo 2 en adultos con bajo riesgo de desarrollar esta enfermedad en base a su peso corporal (normopeso), nivel de actividad física (activos), tabaquismo (no fumadores) y un hábito alimentario saludable (adherencia a la dieta DASH-*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). En estos sujetos con bajo riesgo de desarrollar una diabetes tipo 2, el consumo moderado de alcohol (5-15 g de etanol/día en mujeres y 5-30 g de etanol/día en hombres) se asoció a un 40% de reducción en el riesgo de diabetes comparado con los abstemios.

1.4.6. CONSUMO DE ALCOHOL Y COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La función hemostática y fibrinolítica también se consideran buenos marcadores del riesgo de cardiopatía isquémica^{44,113} y, por ese motivo, varios autores han investigado los efectos del consumo moderado de alcohol sobre estas funciones y, de esta forma, modificar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular¹¹⁴.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el consumo moderado de alcohol inhibe la agregación plaquetaria debida a colágeno, PAF, trombina y ADP, de forma aguda, subaguda y crónica¹¹⁵⁻¹¹⁶. Este efecto se ha relacionado con una reducción de la actividad del tromboxano A₂, debida, a su vez, a una disminución de la actividad de la fosfolipasa A₂. Asimismo, se ha documentado un efecto rebote tras el abandono del consumo alcohólico, con aumento de la agregación plaquetaria e incremento del riesgo de trombosis, muerte súbita y accidente vascular cerebral¹¹⁷. Respecto al vino en particular, se ha comprobado que su consumo moderado también inhibe la agregación plaquetaria *ex vivo*, pero en cambio no se ha observado el fenómeno de rebote tras la supresión de su ingesta. Este efecto diferencial de las bebidas fermentadas como el vino se ha comprobado en estudios tanto en animales de experimentación¹¹⁸ como en granjeros franceses¹¹⁹. Estudios con cerveza sin alcohol han demostrado que parte de los efectos positivos de las bebidas fermentadas sobre la activación plaquetaria son debidos a los constituyentes no

alcohólicos que contienen¹²⁰. En este mismo sentido, deben considerarse los estudios de inhibición de la agregación plaquetaria *in vitro* por diferentes polifenoles contenidos en las bebidas fermentadas (quercitina y resveratrol)¹¹⁴.

Los estudios de los efectos del alcohol sobre la actividad de las proteínas plasmáticas que participan en la coagulación son todavía limitados. Estudios epidemiológicos¹²¹ y de intervención¹²²⁻¹²³ han demostrado una asociación entre consumo de bebidas alcohólicas (entre ellas, la cerveza) y reducción del fibrinógeno plasmático, que se incluye entre los efectos anti-inflamatorios de estas bebidas. Estudios experimentales han observado una reducción de la actividad coagulante del factor VII y de la concentración de factores VIII y VIII-vW tras el consumo moderado de alcohol¹²⁴. Por otra parte, Pendurthi et al¹²⁴ han observado que el resveratrol inhibía la actividad del factor tisular, uno de los factores que inician la cascada de la coagulación en cultivos de células endoteliales de cordón umbilical.

Finalmente, numerosos estudios epidemiológicos y de intervención han sugerido que parte de los efectos cardioprotectores del alcohol podrían ser debidos a un incremento de la fibrinólisis al producir cambios en diferentes componentes del sistema fibrinolítico como activadores del plasminógeno (t-PA y u-PA), inhibidores del plasminógeno (PAI-1) y del propio fibrinógeno^{120,125,126}. A la hora del consumo del alcohol se aprecia un aumento del antígeno/actividad del PAI-1 y una reducción de la actividad del t-PA, pero durante la noche la actividad del PAI-1 vuelve a la normalidad, mientras que el antígeno y actividad t-PA permanece elevado hasta la madrugada¹²⁶. Ello podría suponer un mayor riesgo de hemorragia cerebral, especialmente en los bebedores excesivos de alcohol. De hecho, numerosos estudios caso-control y de cohorte han mostrado una relación dosis dependiente entre consumo de alcohol y riesgo de hemorragia cerebral^{27,127,128}, mientras que el consumo moderado tiene un efecto protector sobre el accidente vascular cerebral de tipo isquémico¹²⁹. Estudios *in vitro* han señalado que el alcohol induce la secreción de t-PA en cultivos de células endoteliales bovinas¹³⁰, al igual que la administración de polifenoles como catequina, epicatequina, quercitina y resveratrol que inducen un incremento de la actividad fibrinolítica en cultivos de células HUVEC¹¹⁴.

1.4.7. CONSUMO DE ALCOHOL Y HOMOCISTEÍNA

Numerosos estudios epidemiológicos han sugerido que la homocisteína plasmática es un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica y trombosis venosa¹³¹⁻¹³³. La concentración sanguínea de homocisteína depende básicamente del polimorfismo del gen 677C-T metilentetrahidrofolato reductasa, pero también de la ingesta de ácido fólico y vitaminas B6 y B12, tabaquismo, consumo de café y ejercicio físico¹³⁴. Aunque algunos estudios transversales han sugerido que el consumo crónico de alcohol también incrementa la concentración plasmática de homocisteína cuando la ingesta es moderada (30 g al día)¹³⁵⁻¹³⁶, otros estudios sugieren que este efecto varía según el tipo de bebida alcohólica. Así, en estudios transversales en poblaciones con elevado consumo de cerveza¹³⁷⁻¹³⁸ o en estudios de intervención¹³⁹ se ha observado que el consumo moderado de esta bebida reduce la concentración de homocisteína sanguínea, posiblemente por su alto contenido en ácido fólico y vitaminas del grupo. Estas discrepancias en los estudios podrían explicarse según la proporción de polimorfismos de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa en la población estudiada. De hecho, se ha observado una relación inversa entre cambios en las cifras de homocisteína e ingesta de cerveza sólo en los individuos TT, pero no en los CC/CT¹⁴⁰.

1.4.8. RESUMEN

Aunque nadie duda del efecto deletéreo del consumo excesivo crónico de alcohol sobre el corazón, cada día se dispone de mayores evidencias científicas sobre los efectos protectores del consumo moderado de alcohol sobre el sistema cardiovascular. A la luz de los datos expuestos, podríamos preguntarnos cuál debería ser el papel del médico a la hora de aconsejar a sus pacientes sobre el consumo de bebidas alcohólicas. Evidentemente, a los alcohólicos crónicos se les debe aconsejar una abstinencia absoluta. A los bebedores excesivos sin datos de adicción al alco-

hol, una vez descartada la presencia de contraindicaciones, por ejemplo, hepatopatía, gastropatía o embarazo, se les puede aconsejar que reduzcan su ingesta de alcohol a dosis diarias inferiores a 20-30 g. para los varones y 10-20 g. para las mujeres. Finalmente, a los consumidores moderados se les puede solicitar que mantengan su ingesta por debajo de los límites referidos. Al dar estos consejos, nunca debe olvidarse que el consumo moderado de bebidas alcohólicas puede comportar un riesgo de progresión hacia el consumo de mayores cantidades de alcohol y pasar a un consumo problemático. También es preciso explicar el número y cantidad de bebidas alcohólicas que deberían tomar y aconsejar que este consumo sea con las comidas, ya que ello retrasa la absorción del etanol y reduce las cifras de alcoholemia. Como la “unidad de bebida estándar” en España es de 10 g, debe aconsejarse que el consumo diario no supere las 2-3 unidades para los varones y las 1-2 para las mujeres. Respecto al tipo de bebida, el vino y la cerveza parecen tener efectos protectores adicionales comparado con los licores y destilados. Queda por determinar la edad a partir de la cual debería aconsejarse el consumo moderado de bebidas alcohólicas. A falta de estudios concluyentes, parece lógico aplicar estas indicaciones a los sujetos de más de 35 o 40 años, ya que a edades inferiores el riesgo de sufrir un infarto o una complicación cardíaca es muy bajo. En el caso de las mujeres, sería prudente retrasar aún más estos consejos. Todavía debe resolverse la relación entre consumo moderado de alcohol y síndrome alcohólico fetal, hemorragia cerebral, cáncer de colon y cáncer de mama (especialmente en las mujeres menores de 50 años). Resulta, pues, evidente que los consejos sobre el consumo moderado de alcohol deben individualizarse y evaluar la relación riesgo beneficio en cada caso en particular. Hasta el momento, no se dispone de suficientes evidencias científicas para aconsejar a las personas abstinias el consumo moderado de alcohol, aunque probablemente existan algunas excepciones como los afectos de cardiopatía isquémica o los que reúnen factores de riesgo vascular o de insuficiencia cardíaca.

2

2.1. DEFINICIÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

La Dieta Mediterránea (DietMed) se identifica como el patrón de alimentación saludable propio de los países del Mediterráneo donde crecen los olivos (Creta, Grecia y Sur de Italia y España) de finales de la década de los 50 y principios de los 60. Aunque no existe una DietMed única, se considera que sus principales características son las siguientes: a) un alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), pero principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20% de la energía total), tanto para cocinar como para aderezar los platos; b) un elevado consumo de cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo), y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco; e) un bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne; y f) un consumo moderado de vino o cerveza con las comidas. Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que lo componen se muestra gráficamente en forma de una “pirámide alimentaria” que se va actualizando (**Figura 5**). En este sentido, en la pirámide de alimentación se han añadido otros aspectos relacionados con los hábitos de vida como el ejercicio físico, la sociabilidad y el compartir los alimentos alrededor de una mesa con familiares y amigos (**Figura 6**).

2.2. DIETA Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD

Se ha estimado que las enfermedades crónicas son responsables de más del 40% de las muertes en países desarrollados¹⁴¹. En este grupo de enfermedades se incluyen principalmente condiciones como la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la diabetes mellitus y los cánceres de pulmón, colorectal, mama, y estómago. Existen numerosas evidencias epidemiológicas que apoyan que todas estas condiciones son, en gran medida, prevenibles con medidas higiénico dietéticas¹⁴²⁻¹⁶⁰.

Figura 5. Pirámide de alimentación saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC-2004).

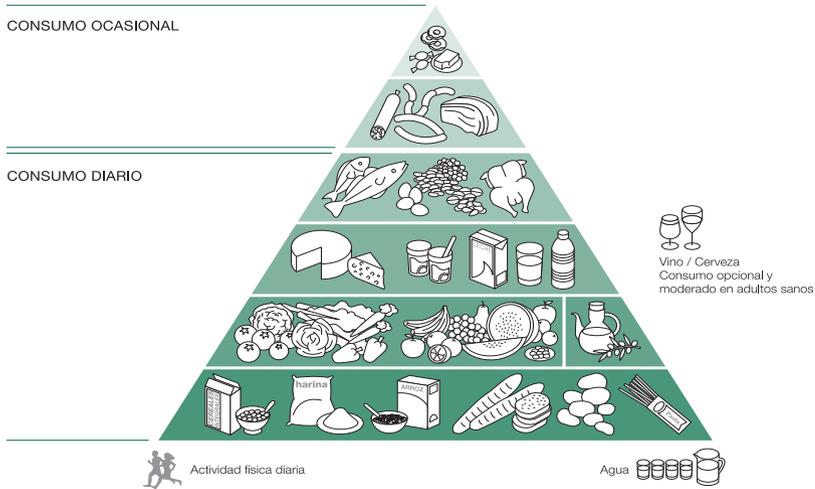
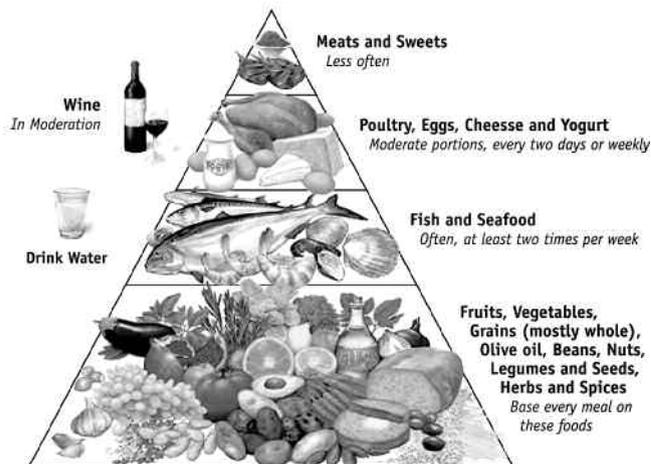


Figura 6. Pirámide de Dieta Mediterránea según Oldways (USA).



En concreto, en el ámbito de la Atención Primaria, el primer lugar suelen ocuparlo tratamientos "preventivos" basados en fármacos, como hipolipemiantes, antihipertensivos y otros, en vez de dar prioridad a la educación para modificar los estilos de vida. Se sobrevalora la prevención secundaria por encima de la primaria. Sin negar la eficacia de tales fármacos, la postergación de la prevención primaria con medidas higiénico-dietéticas, además de incrementar enormemente el gasto farmacéutico, no alcanza la efectividad deseada porque se suele llegar tarde¹⁶⁰. Un uso más extenso de medidas higiénico-dietéticas no sólo disminuiría el gasto farmacéutico, sino que también lograría la reducción de co-morbilidades y efectos adversos que se derivan actualmente del amplio uso que se da a los fármacos, lo que redundaría en un inmenso beneficio global para la salud de la población.

Los resultados positivos de ensayos de gran envergadura con eventos "duros" (*hard end-points*) como variable de resultado, han contribuido sin duda al difundido uso de fármacos "preventivos". Sin embargo, casi no existen ensayos del mismo tipo, con resultados basados no sólo en marcadores intermedios sino también en eventos "duros" (casos incidentes de enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes), para la medida higiénico-dietética más importante, que es la de fomentar una dieta saludable.

Afortunadamente en España, gracias a las estructuras de investigación cooperativa, se pudo poner en marcha el gran ensayo aleatorizado "PREDIMED"¹⁶². Se trata de un gran ensayo de campo aleatorizado que ofrece una evidencia de la máxima calidad acerca de las múltiples ventajas que puede aportar una dieta saludable como la Dieta Mediterránea en la prevención de las enfermedades más prevalentes en nuestro entorno.

2.3. DIETA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A pesar de estar nuestra época marcada por la Medicina Basada en la Evidencia, resulta paradójico que tanto en las guías alimentarias y recomendaciones poblacionales

generales, como en la práctica clínica habitual, se haya abogado principalmente por el objetivo de *disminuir las grasas totales* como paradigma de dieta saludable¹⁶³. Sin embargo, no existe suficiente evidencia epidemiológica como para recomendar la reducción de todas las grasas como realiza el *National Cholesterol Education Program* de los Estados Unidos. Es más, un patrón alimentario tipo Mediterráneo (DietMed), relativamente rico en grasas de origen vegetal, puede constituir un modelo teóricamente excelente de dieta saludable. No hay que olvidar que una dieta baja en grasas totales puede ser incluso contraproducente. Si se reduce excesivamente la ingesta de grasa, la fuente principal de energía pasa a ser los hidratos de carbono y dada la abundante disponibilidad de alimentos ricos en carbohidratos refinados en nuestro medio, con una alta carga glucémica, las dietas ricas en carbohidratos¹⁶⁴⁻¹⁶⁵ acaban conllevando un aumento del riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y de diabetes, dos factores muy importantes de riesgo vascular.

En las más importantes revisiones sobre dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares^{144,151}, se resaltan, por encima de cualquier medida dirigida a reducir la ingesta total de grasas, los patrones ricos en grasas monoinsaturadas como fuente principal de lípidos, ricos en cereales integrales como fuente principal de hidratos de carbono, con abundante consumo de frutas y verduras y con una ingesta suficiente de ácidos grasos omega-3, como la DietMed, ya que son los que pueden aportar mayor protección frente a la cardiopatía isquémica y a los accidentes vasculares cerebrales. Sin embargo, estos datos proceden de estudios observacionales y no se han traducido nunca en grandes ensayos de prevención primaria con “eventos duros” (*hard end-points*) como variable de resultado.

Las mejores evidencias disponibles proceden de estudios observacionales e incluyen una cohorte con 44.000 profesionales sanitarios seguidos durante 6 años en la que el mayor riesgo de enfermedad coronaria asociada al consumo de grasas saturadas desaparecía al ajustar por fibra¹⁴³. En la cohorte femenina de las enfermeras incluyendo a 80.000 mujeres con seguimiento de 14 años¹⁴⁴ se constataron resultados similares y sólo observaron un pequeño efecto negativo no significativo para la grasa saturada (riesgo relativo 1,17, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]:

0,97-1,41) y un efecto *absolutamente nulo para la grasa total*, mientras que la grasa monoinsaturada disminuía el riesgo de enfermedad coronaria. Posteriormente, en la misma cohorte femenina, pero ya con más de 1,5 millones de personas-años de seguimiento¹⁴⁵, se encontró que *ni la grasa total ni la saturada influían en el riesgo cardiovascular*, y sólo un alto consumo de grasas artificialmente hidrogenadas (tipo “trans”) aumentaba el riesgo¹⁶⁶. Un importante meta-análisis de los estudios prospectivos disponibles publicado en 2010¹⁶⁷ ha confirmado que no hay evidencia para defender que la ingesta grasa saturada sea un factor de riesgo vascular. Por otra parte, un consumo elevado de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas *reducía* el riesgo en la cohorte con mayor seguimiento y la única con medidas repetidas de la exposición. La mejor evidencia epidemiológica observacional ha comprobado, por tanto, la ineficacia del paradigma de una dieta baja en grasa según las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program*.

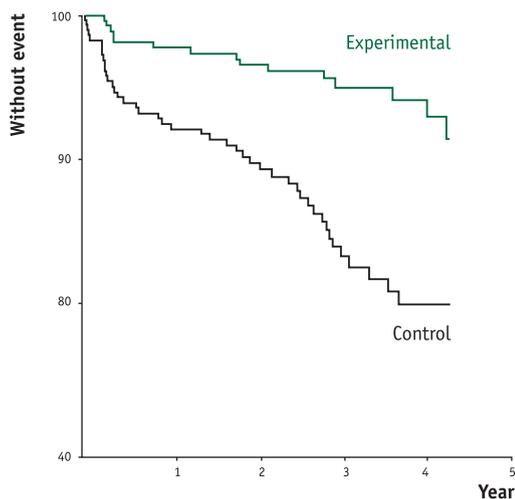
En Grecia, país que tradicionalmente también ha consumido una dieta rica en grasas, frutas y verduras, pero baja en cárnicos, similar a lo que es tradicional en la cocina española, el estudio de una gran cohorte¹⁴⁶ encontró un papel protector significativo para este patrón de DietMed rica en grasa monoinsaturada frente a mortalidad total, por cáncer y enfermedad cardiovascular. Este hallazgo se ha visto confirmado por los de otros estudios de cohortes, que se han integrado en un meta-análisis que se publicó en 2008¹⁶⁷ y confirma este papel protector presente sobre mortalidad total, mortalidad cardiovascular y por cáncer en los diversos estudios observacionales.

En nuestro país, un estudio sobre patrón alimentario y riesgo cardiovascular con un diseño de casos y controles encontró que el seguimiento de un patrón que ponderaba positivamente el consumo de aceite de oliva, fibra, frutas, verduras, legumbres, pescado y alcohol, pero negativamente el de cárnicos y carga glucémica, prevenía la ocurrencia de infarto agudo de miocardio¹⁴⁷. Posteriormente, dos estudios de cohortes observacionales en España han confirmado la asociación inversa entre adherencia a la DietMed y reducción del riesgo cardiovascular considerando también eventos no mortales¹⁶⁸⁻¹⁶⁹.

Una vez alcanzado este nivel de conocimiento en estudios observacionales, el siguiente paso en la Medicina Basada en la Evidencia para valorar el papel protector de una dieta saludable es la realización de estudios aleatorizados de intervención que aportan el mayor grado de evidencia posible. A este respecto cabría pensar que el ensayo francés *Lyon Diet Heart Study*¹⁵², ya ha sentado la eficacia de este patrón alimentario (**Figura 7**). Sin embargo, a pesar de tratarse de un ensayo aleatorizado abundantemente referenciado, presenta graves limitaciones metodológicas¹⁷⁰ que restringen su utilidad como base de las recomendaciones en Salud Pública. Estas limitaciones se refieren a que: a) sólo es aplicable para prevención secundaria, pues analizó los re-infartos y muertes coronarias en pacientes que ya habían sufrido un evento coronario; b) la fuente de grasa que se empleó (ácido linolénico en una margarina *ad hoc*) es peculiar y no se encuentra comercializada ni, por tanto, disponible para el público; c) la dieta del grupo control era más rica en grasa que la del grupo de intervención; d) el tamaño muestral era reducido (14 eventos en un grupo y 44 en otro); e) el seguimiento fue breve por haberse detenido precozmente el estudio a los 27 meses; y e) la valoración dietética durante el seguimiento no fue completa.

Más importante que el estudio de Lyon es el inmenso ensayo publicado en 2006 que se denominó *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial*¹⁷¹. Se trata de ensayo clínico de una envergadura sin precedentes, ya que incluyó a 48.835 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente a una dieta baja en grasas o a un grupo control y que fueron seguidas durante una media de 8,1 años. Se trató de un enfoque que usó patrones alimentarios completos como medida de intervención siguiendo el paradigma de dieta baja en grasa. Su resultado no fue el esperado. Tras observar 3.445 eventos cardiovasculares mayores, *no se evidenció que esta dieta redujese ni el riesgo de enfermedad coronaria, ni el de ictus, ni el de enfermedad cardiovascular total*. Estos resultados, aunque no fuesen los esperados por los autores, son consistentes con los datos obtenidos de estudios no experimentales (observacionales) previos¹⁴³⁻¹⁴⁵. Así, pues, se deduce que la clave para la reducción del riesgo cardiovascular no radica en una reducción de la ingesta total de grasas.

Figura 7. Diferencias en el periodo libre de enfermedad (sin recidiva de infarto de miocardio) entre los pacientes incluidos en el grupo experimental (Dieta Mediterránea) y el grupo control en el Lyon Heart Diet Study (de Lørgeril M et al. *Circulation*. 1999;99:779-785)¹⁵²



Es necesario, por tanto, ensayar otro tipo de intervenciones y otros paradigmas de “dieta saludable”. El ensayo PREDIMED con una envergadura muy superior al de Lyon, pero inferior al *Women’s Health Initiative Dietary Modification Trial* viene a cubrir esta importante laguna de conocimientos. El ensayo clínico PREDIMED se diseñó para demostrar con el máximo nivel de evidencia científica los efectos de una Dieta Mediterránea tradicional sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular¹⁶². En total se han incluido 7.232 participantes, de edad entre 55 y 80 años (varones) o 60 y 80 años (mujeres) y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión, pero con una alta probabilidad de presentarlas ya que se trata de sujetos con alto riesgo vascular. La mitad presentan diabetes melli-

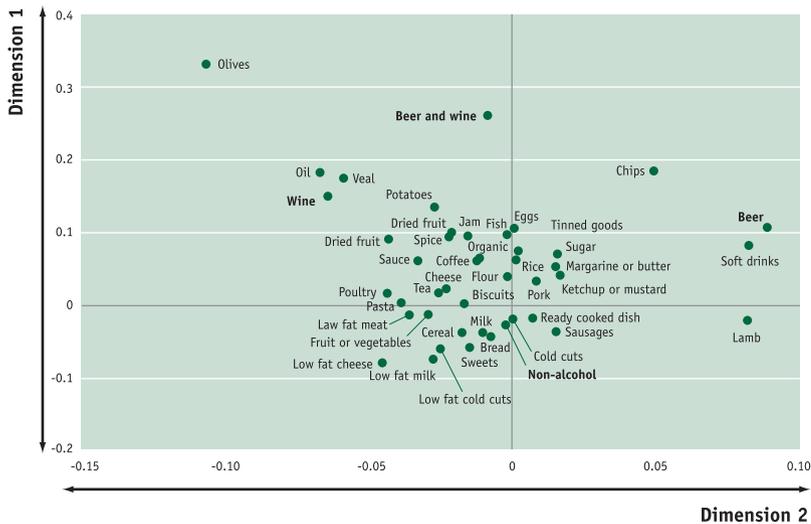
tus y la otra mitad, aproximadamente, tres o más factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia -LDL colesterol elevado y/o HDL-colesterol bajo-, sobrepeso u obesidad, o historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. Estos participantes se han aleatorizado en tres grupos que reciben diferentes tipos de intervención dietética: a un grupo se le aconseja seguir una Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen (2.487 participantes), a otro grupo seguir una Dieta Mediterránea suplementada con frutos secos (2.396 participantes) y al tercer grupo seguir una dieta baja en todo tipo de grasa (2.349 participantes). De todos ellos, se recoge también información sobre el consumo de bebidas alcohólicas, principalmente cerveza y vino, aunque no se realiza ninguna intervención en este sentido por motivos éticos. A todos ellos se les convoca a una sesión individual y grupal con una dietista cada 3 meses y son evaluados anualmente.

2.4. PATRÓN DIETÉTICO Y ALIMENTOS DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

Aparte de los grandes estudios mencionados, se han realizado numerosos ensayos clínicos que han observado que un patrón de DietMed y sus principales alimentos reducen la presión arterial^{162,173-173}, y mejoran el perfil lipídico¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ y la función endotelial¹⁷⁶. Asimismo, tanto en estudios transversales¹⁷⁷⁻¹⁷⁸, como de intervención a corto¹⁷⁹ y largo plazo¹⁸⁰, se ha observado que aquellos sujetos que presentan una mayor adherencia al patrón de DietMed tradicional presentan una menor concentración de marcadores inflamatorios relacionados con la arteriosclerosis. Asimismo, numerosos estudios epidemiológicos y de intervención han mostrado que los consumidores moderados de vino y cerveza, alimentos incluidos en la DietMed, presentan un mejor perfil metabólico que los abstemios (véase antes). Todos estos efectos beneficiosos sobre marcadores intermedios de riesgo vascular añaden plausibilidad biológica a los resultados de los estudios epidemiológicos.

No obstante, los efectos globales del patrón dietético sobre el sistema cardiovascular dificulta la valoración de los efectos de los distintos componentes de la DietMed sobre diferentes funciones y patologías del organismo. De este modo, en los estudios epidemiológicos es muy difícil separar los efectos de un determinado compuesto (p.e. vino o cerveza) de los otros alimentos de la dieta o de determinados hábitos de vida, a pesar de que los análisis estadísticos se ajusten por múltiples variables como edad, género, clase social, educación, tabaquismo y actividad física. En este sentido, se ha señalado que los bebedores habituales de vino siguen un patrón dietético más sano (en los países anglosajones) que los bebedores de cerveza o destilados, que podría explicar parte de los efectos adicionales del vino frente a otras bebidas observados en algunos estudios¹⁸¹⁻¹⁸³. En este mismo sentido, merece destacarse el estudio realizado por Johansen D et al.¹⁴ en el que analizaron los productos de compra recogidos en 3.500.000 comprobantes de dos cadenas de supermercados daneses durante 6 meses. Los compradores de vino adquirirían preferentemente aceitunas, fruta, verdura, pollo, aceite de oliva, carne, quesos y productos lácteos bajos en grasa, comparado con los que compraban cerveza, que por su parte adquirirían más frecuentemente platos precocinados, azúcar, patatas fritas, embutidos, carne de cerdo, mantequilla, margarina y refrescos de cola. Los resultados de este estudio indican que las personas que compran (y presumiblemente beben) vino también adquieren productos más saludables que los que compran cerveza (**Figura 8**). Estos resultados apoyan otros estudios realizados en Estados Unidos, Dinamarca y Francia, que han observado que los hábitos dietéticos de los consumidores de vino son diferentes a los de los consumidores de cerveza¹⁸¹⁻¹⁸³, por lo que puede que muchos de los efectos beneficiosos atribuidos al consumo moderado de vino sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular y sobre la incidencia de algunos cánceres sean en realidad debidos a los hábitos de vida más saludables de sus consumidores. Como la mayoría de estos estudios se han realizado en países anglosajones, cabe preguntarse si ocurre lo mismo en los países mediterráneos.

Figura 8. Diferencias en los alimentos comprados por los consumidores de vino (cuadrante superior izquierdo) y cerveza (cuadrante superior derecho). Los alimentos situados más próximos son adquiridos conjuntamente en la misma cesta de la compra (Johansen D et al. *BMJ*. 2006;332:519-522)¹⁴.



3

El elevado número de participantes incluidos en el estudio PREDIMED, junto a la profunda valoración nutricional y de factores de riesgo vascular, nos han dado la oportunidad de poder estudiar la relación entre consumo moderado de cerveza, hábitos alimentarios y enfermedad cardiovascular en los sujetos con alto riesgo vascular de la población española. En este estudio se incluyen sujetos con alto riesgo vascular de 10 ciudades repartidas por 7 Comunidades Autónomas distintas (Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Las Palmas de Gran Canaria, Málaga, Reus, Palma de Mallorca, Pamplona, Sevilla, Valencia, y Vitoria), por lo que puede considerarse representativa de la población española de adultos maduros de alto riesgo vascular.

3.1. CERVEZA. COMPUESTOS BIOACTIVOS

La cerveza es una de las bebidas alcohólicas más consumidas en España, muy rica en nutrientes y no nutrientes, como carbohidratos, aminoácidos, minerales, vitaminas y compuestos fitoquímicos como son los compuestos fenólicos. El lúpulo (*Humulus lupulus L.*) es una de las materia primas de la cerveza que sirve como fuente importante de compuestos fenólicos. Los conos de lúpulo secos contienen alrededor de un 14.4% de polifenoles, principalmente ácidos fenólicos, chalconas preniladas, flavonoides, catequinas y proantocianidinas¹⁸⁴. Entre un 20-30% de los polifenoles de la cerveza son originarios del lúpulo y entre un 70-80% derivan de la malta¹⁸⁵. Además, el lúpulo proporciona una resina que contiene floroglucinoles monoacilados que se convierten en ácidos amargos durante el proceso de elaboración de la cerveza¹⁸⁵, como los alfa-ácidos (humulonas) y los iso-alfa-ácidos. En la **Tabla 3** se detallan los componentes bioactivos que se encuentran en la cerveza, principalmente polifenoles. Las clases estructurales de los polifenoles de la cerveza incluye fenoles simples, derivados de ácido benzoico y cinámico, coumarinas, catequinas y proantocianidinas di y tri oligoméricas, chalconas preniladas y también alfa e iso-alfa-ácidos derivados del lúpulo. Se han descrito diferentes perfiles de actividad biológica *in vitro* para estos compuestos que combinados entre sí

podrían tener un efecto sinérgico. No obstante, para poder extrapolar estos resultados y valorar los efectos fisiológicos *in vivo* del consumo de cerveza, es necesario estudiar la biodisponibilidad de sus compuestos bioactivos en el organismo.

Los compuestos que se encuentran en la cerveza tienen diferentes actividades biológicas demostradas en ensayos enzimáticos o en cultivos celulares como los efectos antioxidantes, anticarcinogénicos, antiinflamatorios, estrogénicos y antivirales. No obstante, aún son necesarios estudios *in vivo* para determinar si las concentraciones plasmáticas de estos compuestos, derivadas de un consumo moderado de cerveza, tienen la misma bioactividad que se observa *in vitro*.

3.1.1. ACCIÓN ANTIOXIDANTE

El estrés oxidativo está involucrado en muchos procesos patológicos como la arteriosclerosis, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas, el envejecimiento o el cáncer^{186,187}. La cerveza contiene diferentes compuestos capaces de secuestrar radicales libres *in vitro* como los compuestos derivados de los ácidos benzoico y cinámicos, las catequinas, las procianidinas y las humulonas¹⁸⁸, así como las chalconas preniladas¹⁸⁷. Gorinstein y sus colaboradores postularon en 2007¹⁸⁹ que la actividad antioxidante *in vitro* de la cerveza depende principalmente del ácido ferúlico. No obstante, Gerhäuser y sus colaboradores (2005)¹⁸⁸ hallaron que la epicatequina es el compuesto con más capacidad secuestradora de radicales libres (SC_{50} de 13.7 μ M), seguida de la catequina galato (SC_{50} de 15.4 μ M) y de la catequina (SC_{50} de 16.9 μ M). También se observó que el xanthohumol inhibía la oxidación inducida por Cu^{2+} de las LDL *in vitro*¹⁹⁰, así como la peroxidación lipídica de los microsomas hepáticos en rata¹⁹¹. En estos estudios se comprobó que el xanthohumol era más efectivo que el α -tocoferol y la genisteína. No obstante, también se ha observado que las prenilaringeninas podrían tener un efecto prooxidante en las LDL¹⁹². Esto se explica por el hecho de que los polifenoles pueden actuar tanto como antioxidantes como prooxidantes según el tipo celular y las concentraciones estudiadas¹⁹³.

Tabla 3. *Compuestos bioactivos mayoritarios en cerveza.*

Compuestos fenólicos	Cantidad (mg/L)	Compuestos fenólicos	Cantidad (mg/L)
Fenoles simples		Flavonoles	
Vinil-4-fenol	≤ 0.15	(+)-catequina	≤ 5.4
Vinil-4-guayacol	≤ 0.55	(-)-epicatequina	≤ 3.3
Etil-4-fenol	≤ 0.01	Catequin gallato	5-20
Isoeugenol	≤ 0.04	Epicatequina gallato	5-20
Tyrosol	≤ 40	Procyanidina B3	≤ 3.1
Propil-4-siringol	≤ 0.2	Prodelfinidina B3	≤ 3.3
2,3-dihidroxi-guaiacyl propan-1-ona	≤ 0.034	Prodelfinidina B9	≤ 3.9
		Procyanidina C2	0.3
Ácidos fenólicos		Flavonoles	
Ácido 4-hidroxifenilacético	≤ 0.65	Kaempferol	16.4
Ácido Homovanílico	0.05	Kaempferol-3-ramnosido	≤ 1.0
Alquilfenoles		Quercetina	≤ 10
3- Metilcatecol	≤ 0.03	3,7- Dimetilquercetina	0.003
4- Etilcatecol	≤ 0.01	Miricetina	0.007
4- Metilcatecol	≤ 0.02	Quercetina 3-O- arabinósido	0.006
Vinil-4-fenol	≤ 0.15	Quercetina 3-O- rutinósido	0.90
Derivados de ácido benzoico		Quercitrina	≤ 2.3
Ácido 3,5-dihidroxibenzoico	0.3	Isoquercitrina	≤ 1.0
Ácido 2,6-dihidroxibenzoico	0.9	Rutina	≤ 1.8
Ácido 2-hidroxibenzoico	≤ 2.0	Isoflavonas	
Ácido 3-hidroxibenzoico	≤ 0.3	Daidzeina	≤ 0.005
Ácido 4-hidroxibenzoico	≤ 9.6	Genisteina	≤ 0.01
Ácido protocatecuico	≤ 0.3	Formononetina	≤ 0.004
Ácido vanílico	≤ 3.6	Biochanina A	≤ 0.015
Ácido gálico	≤ 0.2	Flavonas	
Ácido siringico	≤ 0.5	Apigenina	0.042
o-vainillina	≤ 1.6	Alfa-ácidos (humulonas)	1.7
Aldehído siringico	≤ 0.7	Cohumulona	
Ácidos cinámicos		n-Humulona	
Ácido P-coumarico	≤ 1.2	Adhumulona	
Ácido M-coumarico	≤ 0.2	iso-alfa-ácidos (iso-humulonas)	0.6-100
Ácido O-coumarico	≤ 1.5	Otros polifenoles	
Ácido 5-cafeoilquinico	≤ 0.8	Catecol	0.1
Ácido cafeico	≤ 0.3	Pirogalol	0.3
Ácido ferulico	≤ 6.5		
Ácido sinapico	≤ 0.7		
Chalconas			
Xanthohumol	0.002-1.2		
Flavanones			
Isoxanthohumol	0.04-3.44		
8-prenilnaringenina	0.001-0.24		
6-prenilnaringenina	0.001-0.56		

3.1.2. ACCIÓN FRENTE AL CÁNCER

El xanthohumol es el compuesto carcinopreventivo mejor estudiado del lúpulo de la cerveza, puesto que actúa como: a) inhibidor de la activación metabólica de procarcinogénicos; b) inductor de enzimas detoxificadores de sustancias carcinogénicas (igual que las flavanonas)¹⁹⁴; y c) inhibidor del crecimiento tumoral en estadios tempranos a través de la inhibición de la angiogénesis y las señales inflamatorias. Otros compuestos de la cerveza con capacidad anti-carcinogénica son la 8-prenilnaringenina, el isoxanthohumol (aunque en la cerveza se encuentra 10-20 veces en menor concentración que las dosis efectivas en humanos) y otros prenilflavonoides, así como las flavanonas, humulonas y proantocianidinas¹⁹³. Teniendo en cuenta que la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos de la cerveza es muy baja, sus efectos anticancerígenos son un poco controvertidos. No obstante, los polifenoles de la cerveza pueden alcanzar concentraciones bajas pero efectivas en el colon, funcionando como agentes locales anticancerígenos¹⁹³.

Los iso-alfa-ácidos (humulonas) representan uno de los grupos más abundantes de polifenoles en la cerveza (**Tabla 3**) y también poseen actividad antitumoral. Se ha descrito que la cohumulona, la n-humulona y la adhumulona activan los receptores activados de proliferación de los peroxisomas α (PPAR α) que tiene una actividad potencial en la prevención del cáncer¹⁸⁸.

3.1.3. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

Los mecanismos anti-inflamatorios de los compuestos bioactivos de la cerveza se deben principalmente a la inhibición de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) y a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). Gerhäuser y sus colaboradores estudiaron en ensayos in vitro la inhibición de la inducción de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) mediada por el lipopolisacárido (LPS) en macrófagos de ratón y la inhibición de la actividad enzimática ciclooxigenasa-1 (Cox-1) derivada de la vesícula seminal de oveja^{188,195}. El principal efecto antiinflama-

torio mediado por la inhibición de la inducción de iNOS era debido al xanthohumol (IC₅₀ 12.9 μM), seguido de la apigenina (IC₅₀ 17.5 μM) y el isoxanthohumol (IC₅₀ 21.9 μM). Por otro lado, los flavanoles, la (+)-catequina (IC₅₀ 5.2 μM) y la (-)-epicatequina (IC₅₀ 7.5 μM) fueron los mayores inhibidores de la Cox-1, seguido por el xanthohumol (IC₅₀ 16.6 μM), la 3'-O-metilcatequina (IC₅₀ 24.8 μM), la 8-prenilnaringenina (IC₅₀ 27.1 μM) y la galocatequina (IC₅₀ 45.3 μM)^{188,195}. Para el xanthohumol y la humulona, además, también producen un efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de la síntesis endógena de prostaglandina E2 a través de COX-2 inducible por TNFα (IC₅₀ 42 μM y 30 μM, respectivamente)^{188,195}.

3.1.4. ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

Como se refleja en la **Tabla 3**, la cerveza también puede contener una serie de compuestos beneficiosos para la salud como los isoflavonoides (fitoestrógenos). La 8-prenilnaringenina se ha identificado como uno de los fitoestrógenos más potentes y, aunque es un estrógeno más débil que el 17β-estradiol (<1%), es más activo que los fitoestrógenos genisteína y daidzeína. El derivado 5-O-metil de la 8-prenilnaringenina, el isoxanthohumol, no tiene actividad estrogénica. Al comparar las actividades estrogénicas, androgénicas y pro-estrogénicas de la 8-prenilnaringenina, 6-prenilnaringenina, 6,8-diprenilnaringenina y 8-geranilnaringenina, se encontró que la potencia estrogénica de los tres últimos compuestos era inferior al 1% de la 8-prenilnaringenina¹⁹⁵. Los dos enantiómeros de la 8-prenilnaringenina mostraron elevada afinidad y fuerte selectividad para el receptor estrogénico α (ERα) en ensayos competitivos usando ERα y ERβ recombinante de extractos de células citosólicas SF9¹⁹⁶. Comparado con la genisteína, la 8-prenilnaringenina fue 100 veces más potente como agonista ERα, pero resultó un agonista débil del ERβ en ensayos estradiol-competitivos de unión al receptor¹⁹⁶. Por tanto, la 8-prenilnaringenina es el agonista más potente de los receptores ERα derivado de las plantas identificado hasta la fecha. Las diferentes propiedades estrogénicas de la 8-prenilnaringenina hacen pensar en el nuevo potencial de este

compuesto como modulador selectivo del receptor estrogénico para el tratamiento de problemas derivados de la menopausia y para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Se ha observado que tanto el xanthohumol como la humulona, pero no la 8-prenilnaringenina, son inhibidores de la resorción ósea con valores de IC_{50} de $1 \mu M$ y $6 nM$, respectivamente¹⁹⁷, pero como el xanthohumol no presenta actividad estrogénica, esta capacidad de inhibir la resorción ósea debe explicarse por otros mecanismos.

Se conoce que los fitoestrógenos pueden modificar negativamente el estado hormonal de los hombres, pero el riesgo es insignificante debido a los bajos niveles que se encuentran en la cerveza¹⁹⁸. A pesar de ello, se han demostrado efectos beneficiosos de los fitoestrógenos de la cerveza contra el cáncer de mama y próstata, así como contra la enfermedad cardiovascular.

3.1.5. ACCIÓN ANTIVIRAL

El xanthohumol tiene actividad antiviral contra una serie de virus DNA y RNA. El xanthohumol inhibe el VIH-1 por un efecto citopático, la producción de antígeno p24 viral, la transcriptasa inversa en linfocitos C8166, y la replicación del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica, aunque no es capaz de inhibir la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 recombinante, ni la entrada del VIH-1 en las células¹⁹⁹.

3.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Al contrario de lo que ocurre en los países anglosajones, los consumidores españoles de cerveza de edad adulta manifiestan unos hábitos dietéticos más próximos a la DietMed tradicional y reúnen menos factores de riesgo vascular que las personas no consumidoras de cerveza.

3.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Estudiar en una serie de participantes incluidos en el estudio PREDIMED, al inicio y al año, la relación entre consumo de cerveza, factores de riesgo vascular, patrón de alimentación y actividad física.

3.4. MATERIALES Y MÉTODOS

3.4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Éste es un estudio anidado dentro del ensayo PREDIMED. Se trata de un ensayo de campo, multicéntrico y aleatorizado, dirigido a valorar los efectos de una intervención dietética (Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos) a largo plazo sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer y otras enfermedades degenerativas y compararlos con los efectos de una intervención con una dieta baja en todo tipo de grasa como la promulgada por el *National Cholesterol Education Program* (dieta NCEP). Se evalúa la eficacia de esta Diet-Med en la prevención de un agregado que incluye como variables *primarias* mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Otras variables que también se consideran (end-points secundarios) incluyen la incidencia de cáncer (mama, colorectal, pulmón y gástrico), diabetes mellitus y la mortalidad global. También se valoran los efectos sobre presión arterial (PA), adiposidad, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular (ECV). Estos últimos efectos se pudieron valorar en la fase piloto del ensayo y ya han sido objeto de una importante publicación correspondiente al estudio piloto¹⁶².

Este estudio ha sido aprobado por los Comités de Ética de los Centros participantes y se ha redactado de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Asimismo, este estudio ha sido registrado en el *Current Controlled Trials* de Londres, con el *International Standard Randomized Controlled Trial Number* (ISRCTN) 35739639.

En este sub-estudio del PREDIMED se ha analizado los efectos del consumo de cerveza sobre los principales factores de riesgo vascular en un total de 1.249 participantes del ensayo PREDIMED reclutados en los nodos del Hospital Clínic de Barcelona y Reus (Tarragona), que han sido evaluados en el momento de su inclusión y al año.

3.4.2. SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

a. Criterios de inclusión

Fueron elegibles para participar en el estudio todos aquellos varones entre 55 y 80 años y mujeres entre 60 y 80 años, sin enfermedad cardiovascular documentada (cardiopatía isquémica -angina de pecho o infarto de miocardio reciente o antiguo-, accidente vascular cerebral, vasculopatía periférica) y que presentaban además alguna de las dos siguientes situaciones:

- Diabetes mellitus tipo 2 (paciente tratado con insulina / hipoglucemiantes orales; glucemia basal ≥ 126 mg/dl, o glucemia casual ≥ 200 mg/dl con síntomas de diabetes o un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa con glucemias ≥ 200 mg/dl en dos determinaciones).
- o reunían TRES o más de los siguientes factores:
 - Tabaquismo (fumadores de más de 1 cigarrillo al día). A efectos de criterio de inclusión en este estudio se consideraron como fumadores aquellas personas que hayan dejado de fumar en el último año.
 - Hipertensión arterial: sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que siguieran tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.
 - Hipercolesterolemia: sujetos con cifras de LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl sin tratamiento o aquéllos que siguieran un tratamiento hipolipemiante independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.
 - Cifras de HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl, con o sin tratamiento hipolipemiante.

- Sobrepeso u obesidad (Índice de Masa Corporal ≥ 25 kg/m²).
- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (familiares de primer orden varones < 55 años o mujeres < 65 años).

Asimismo, los participantes firmaron voluntariamente el impreso de consentimiento informado después de que se le hubiera explicado la naturaleza del estudio, antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el mismo (impreso disponible a petición).

b. Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos sujetos que no cumplían con los requisitos del protocolo o que presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Poco interés o motivación para cambiar los hábitos alimentarios.
- Imposibilidad de seguir una DietMed controlada (incluidos los motivos religiosos) o de poder tragar los alimentos (p.e. trastornos de la deglución).
- Pacientes institucionalizados o que no realizaran una vida autónoma.
- Pacientes sin residencia fija en los últimos años o con imposibilidad de poder atender a los controles trimestrales.
- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a algún componente del aceite de oliva o frutos secos.
- Enfermedad médica grave que limitara su capacidad de participación en un estudio de intervención dietética (p.e. enfermedades gastrointestinales con intolerancia a las grasas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas, tumorales) o que se le suponga una esperanza de vida inferior a 1 año.
- Enfermos inmunodeprimidos o con infección por el VIH.
- Enfermos alcohólicos crónicos o adictos a drogas.
- Pacientes que hubieran recibido fármacos en fase de investigación durante el año previo.

3.4.3. GRUPOS DE INTERVENCIÓN

En el ensayo aleatorizado PREDIMED se incluye a participantes de alto riesgo cardiovascular exentos de eventos cardiovasculares que son asignados al azar a 3 grupos de intervención:

- A) DietMed suplementada con aceite de oliva virgen (AOV) (un litro de AOV a la semana para asegurar un consumo de al menos 40 g/día).
- B) DietMed suplementada con frutos secos (mezcla de nueces, avellanas y almendras (se le proporciona abastecimiento suficiente para asegurar un consumo de al menos 30 g/día).
- C) Dieta baja en grasas según las recomendaciones tradicionales del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (grupo control).

3.4.4. RECLUTAMIENTO, ALEATORIZACIÓN Y VISITAS

Se inició en Octubre del 2003 en los Centros de Atención Primaria dependientes de los nodos reclutadores de la Red "Nutrición y Enfermedad Cardiovascular" del Instituto de Salud Carlos III (Madrid). La mayoría de estos centros (> 90%) están informatizados, lo que facilitó la obtención de un listado con los posibles participantes. Posteriormente, los candidatos fueron contactados por vía telefónica e invitados a una visita de screening para valorar su elegibilidad, momento en el que se les explicaron los objetivos y características del estudio y se les pidió el consentimiento informado. Tras la visita de *screening*, las personas elegibles que aceptaron su participación en el estudio fueron asignadas por medio de una aleatorización centralizada a uno de los tres grupos de intervención usando secuencias numéricas aleatorias generadas por ordenador.

La visita inicial tuvo lugar en el centro de salud, duraba 1 hora e incluía una entrevista personal en la que la dietista explicaba de nuevo en qué consistía el ensayo y se realizaban las siguientes operaciones: a) rellenar un cuestionario de

14 ítems que evaluaba la adherencia a la DietMed, que se basa en un cuestionario previo ya validado²⁰⁰; b) rellenar un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y otro de actividad física; c) registrar el peso, la talla, el perímetro de la cintura, la presión arterial y el índice de presión arterial tobillo/brazo; d) realizar una venopunción para obtener sangre y preparar alicuotas especificadas de suero, plasma y *buffy-coat*; e) recoger orina y muestras de uñas de los pies; y f) completar un cuestionario general de 47 ítems sobre toma de medicación actual y factores de riesgo.

Las siguientes consultas se limitan a visitas de seguimiento anuales que incluyen las mismas exploraciones realizadas basalmente salvo el cuestionario general que es sustituido por un cuestionario de seguimiento. Se trata de una versión adaptada del cuestionario usado en otros estudios epidemiológicos en los que se registran eventos cardiovasculares tales como el REGICOR, IBERICA y RESCATE²⁰¹. Los eventos primarios y secundarios son evaluados en cada visita de seguimiento.

Tabla 4. *Distribución de los participantes según el año de reclutamiento*

AÑO	PORCENTAJE DE PARTICIPANTES RECLUTADOS	PORCENTAJE ACUMULADO
2003	9	9
2004	21	30
2005	28	58
2006	11	69
2007	13	82
2008	17	99
2009	1	100

3.4.5. INTERVENCIÓN

Los dietistas del PREDIMED son directamente responsables de la intervención dietética. Todos son dietistas titulados/as y están específicamente entrenados y acreditados para aplicar el protocolo de intervención del PREDIMED. Previamente a la implementación del protocolo (Septiembre 2003), se realizó un curso de entrenamiento para todos los dietistas en Barcelona que incluía discusiones grupales teóricas y prácticas con expertos en educación nutricional. Todos los procedimientos de intervención se realizan de acuerdo con el manual operativo del ensayo PREDIMED. La plataforma <http://www.predimed.org> sirve para que descarguen el material que se va suministrando a los dietistas de todos los nodos, para la formación continuada y para el intercambio de experiencias. Se realiza una reunión semestral en la que los dietistas discuten los problemas identificados y sus posibles soluciones. Hay una retroalimentación continua y se discuten los problemas prácticos continuamente entre dietistas, coordinadores/as y los gestores de las bases de datos, teniendo en cuenta especialmente los datos derivados del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y las mediciones bioquímicas objetivas de cumplimiento de la dieta.

a. Grupo control

Tras la visita basal, los/as participantes aleatorizados al grupo control son entrevistados por el dietista del PREDIMED, entrevista que incluye: a) valoración simplificada de la adherencia al patrón de alimentación DietMed (cuestionario de 14 ítems); b) recomendaciones breves acerca del seguimiento de una dieta baja en grasa (guías de la *American Heart Association, AHA* y del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*); c) administración de un folleto con recomendaciones escritas del seguimiento de una dieta control baja en grasa; d) programación de sesiones grupales trimestrales para insistir en el seguimiento de la dieta baja en grasas. En esas sesiones se le proporciona a cada participante del grupo control algún regalo con carácter simbólico (hay

cierta variedad en el regalo concreto que se les da en cada nodo y en cada visita) con el objetivo de que representen una pequeña recompensa por su participación y para que mantengan su interés en el ensayo.

b. Grupos de Dieta Mediterránea

Tras la visita 1, los participantes incluidos en cualquiera de ambos grupos de DietMed tienen una entrevista personal con el dietista del PREDIMED, que incluye:

- 1) *Rellenar el cuestionario de 14 ítems* de adherencia al patrón de DietMed.
- 2) *Intervención individual*: en función de los resultados del índice derivado de las respuestas al cuestionario de 14 ítems el/la participante recibe consejos personalizados de los cambios más oportunos que debe introducir en su alimentación dirigidos a la adquisición de un patrón ideal de DietMed. El dietista personaliza el mensaje adaptándolo a la condición clínica, preferencias y creencias de la persona sobre la que se realiza la intervención. Se usa un procedimiento basado en llegar a un pacto con el participante y el objetivo es el cambio alimentario negociado. El enfoque puede consistir en cambiar el *tamaño* de las porciones, cambiar la *frecuencia* de consumo o cambiar los *métodos de preparación* de los alimentos. La utilidad y efectividad de esta aproximación se ha objetivado en un ensayo clínico aún mayor para la reducción de los lípidos²⁰²⁻²⁰³ y también en nuestros participantes²⁰⁴. Como algunos expertos en nutrición todavía consideran que los lípidos insaturados presentes en el aceite de oliva virgen y en los frutos secos pueden conducir a un sobrepeso, es especialmente importante ahuyentar los miedos de un eventual aumento de peso en pacientes que participen en un programa de reducción de peso y también en los dietistas que les asesoran. Hay evidencias en contra de esta creencia obtenidas en otras poblaciones de estudio distintas del PREDIMED, tanto por miembros de nuestra red²⁰⁵⁻²⁰⁶ como por otros investigadores²⁰⁷⁻²⁰⁸.

Se les proporciona información oral y escrita sobre los componentes de una DietMed y los métodos culinarios de preparación de este tipo de alimentación. Se centra la atención en el cambio del patrón de alimentación y no sólo en cambiar la ingesta de macronutrientes. Los participantes asignados al grupo DietMed suplementada con aceite de oliva virgen reciben un folleto adicional con los beneficios para la salud, el uso y conservación del aceite, mientras que los/las asignados/as al grupo DietMed suplementada con frutos secos reciben información sobre los tres tipos de frutos secos usados en el ensayo (ver www.predimed.org).

3) *Intervención grupal*: a los participantes se les programa día y hora para que vengan a una sesión grupal en el Centro de Salud en las siguientes 1-2 semanas. En estas sesiones grupales participan unas 20 personas y son moderadas por el dietista del PREDIMED. Estas sesiones son independientes para cada grupo de intervención y para el grupo control, e incluyen: a) charla oral introductoria para repasar la puntuación en los 14 ítems del cuestionario breve; b) exposición de 15 minutos de duración acerca del patrón DietMed con utilización de material audiovisual preparado por el Centro Coordinador; c) aclaración de posibles dudas acerca de los consejos dados verbalmente y del material escrito; d) entrega del siguiente material escrito (ver www.predimed.org): i) descripción de 4-5 productos de temporada típicos del patrón DietMet; ii) lista de la compra cuantitativa para una semana, acorde a la estación del año; iii) menú de comidas semanal adaptado a la lista de la compra; iv) recetas de cocina para los menús sugeridos. Además, se les suministra la cantidad requerida de aceite de oliva virgen (AOV) (15 litros para los 3 meses = 1 litro/semana durante 15 semanas) o de frutos secos (1.350 g de nueces = 15g/d, 675 g de avellanas = 7,5 g/d y 675 g de almendras = 7,5 g/d para 90 días). Estos alimentos se entregan a los/las participantes junto con instrucciones e información acerca de su mantenimiento. El contacto termina con un consentimiento a participar en la próxima visita (a los tres meses).

En el grupo DietMed + AOV, el objetivo es consumir >40 g/d de AOV porque es el consumo medio que se ha visto protector en países con una incidencia baja de enfermedad cardiovascular²⁰⁹⁻²¹⁰. Los participantes pertenecientes al grupo Diet-Med + Frutos secos reciben nueces, avellanas y almendras. Como hay evidencia acerca de un efecto cardioprotector de alimentos ricos en ácido alfa-linolénico (ALA) especialmente presente en las nueces, el aporte de nueces es mayor²¹¹. A pesar de que los ensayos de campo nutricionales a corto plazo²¹² empleen dosis de 50 g/d o aún mayores, una ingesta media de 30 g/d parece ser más aceptable para un consumo a largo plazo durante 4 a 6 años. Los efectos beneficiosos añadidos de una ingesta a largo plazo a dosis similares o menores probablemente sean el origen de la protección frente a cardiopatía isquémica que se observa en estudios epidemiológicos²¹³⁻²¹⁶.

3.4.6. EVALUACIONES, MEDICIONES Y TOMA DE MUESTRAS

Se dispone de un Manual de Uso y un Manual de Intervención donde se detallan las evaluaciones e intervenciones que se realizan a los participantes. Al inicio y después, con periodicidad anual, se recogen de todos los participantes: a) cuestionario general y encuestas de frecuencia de consumo y actividad física; b) parámetros antropométricos y presión arterial; y c) muestras biológicas. La recogida de estos datos se explica más detalladamente en <http://www.predimed.org>. Como medida objetiva de la buena adhesión del participante a la intervención prevista, se determinan marcadores biológicos en sangre u orina que reflejan de modo fiable el consumo de los alimentos clave que discriminan entre los grupos de intervención. Esto se aplica a una muestra aleatoria de al menos el 10% de los participantes. Los parámetros que se utilizan como marcadores son el ácido oleico en plasma para el aceite de oliva, el ácido alfa-linolénico para el consumo de nueces y el resveratrol para el consumo de vino. También se determinan el tirosol e hidroxitirosol en orina para valorar el consumo de AOV. La **Tabla 5** muestra las principales mediciones, evaluaciones y recogidas de muestras que se realizan a todos los participantes en cada visita.

Tabla 5. Mediciones periódicas en el ensayo PREDIMED.

	BASAL	AÑO-1	AÑO-2	AÑO-3	AÑO-4
1. Cuestionario de inclusión	X				
2. Cuestionario general*	X				
3. Cuestionario de frec. cons.#	X	X	X	X	X
4. Cuestionario activ. física**	X	X	X	X	X
5. Escala dieta 14-items [‡]	X	X	X	X	X
6. Cuestionario seguimiento*		X	X	X	X
7. Electrocardiograma	X	X	X	X	X
8. Toma de sangre en ayunas	X	X	X(opcional)	X	X(opcional)
9. Muestra de orina	X	X	X	X	X
10. Muestra de uñas ^{&}	X				

* Incluye la medición de peso, talla, perímetro de la cintura, presión arterial e índice tobillo-brazo.

Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, previamente validado en España²¹⁷.

** Cuestionario Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire, previamente validado en España²¹⁸

[‡] Cuestionario breve con 14 puntos para valorar la adherencia a un patrón de alimentación saludable que sirve de base para la negociación del cambio de comportamiento que trata de pactar el dietista con cada participante.

[&] Almacenado para posteriores mediciones de metales pesados²¹⁹.

Los/as enfermeros/as contratados/as a cargo del proyecto PREDIMED han sido específicamente entrenados/as para ser directamente responsables de las tareas de extracción de muestras y recogida de datos. Cada nodo reclutador cuenta con un/a enfermero/a a dedicación completa para estas tareas. Todos/as ellos/as son personas con alta experiencia y cualificación, certificadas para realizar la recogida de especímenes y muestras. El entrenamiento específico previo al comenzar el ensayo consiste al menos en 4 horas de instrucción teórica y 4 horas de formación práctica. Las muestras de sangre se toman al inicio y en las visitas anuales según nuestro manual de operaciones (Tabla 6).

Tabla 6. Muestras de sangre recogidas anualmente.

	Nº de tubos	Volumen (ml)	
Cristal K3E EDTA	4	4.5	EDTA Plasma + buffy coat
Plástico K3E EDTA (frío)	1	3	EDTA plasma frío (tubo pre-refrigerado)
Cristal 9NC Citrato	1	4.5	Plasma Citrato + buffy coat
Gel-Cristal SST	2	4	Suero (uno de ellos protegido de luz para Hcy)
Cristal K3E EDTA*	1	5	
TOTAL	9	38.5	

*Muestra aleatoria (> 10%) analizada para verificar biomarcadores de adherencia a la dieta prescrita.

Todos los procedimientos de extracción de muestras, su procesamiento, almacenamiento y envío a laboratorios están detalladamente protocolizados y explicados en la metodología del ensayo y en los manuales de uso. Además de las extracciones, un hemograma completo y las pruebas de bioquímica rutinarias se realizan anualmente en los centros de salud, como parte de la atención sanitaria usual a pacientes que son de alto riesgo. Estas pruebas incluyen glucosa basal, pruebas de función hepática y renal, perfil lipídico, proteínas totales y albúmina, así como una muestra de orina con valoración del cociente albúmina/creatinina. La hemoglobina glicosilada se mide anualmente en los diabéticos. Además, se obtiene DNA genómico de leucocitos de una muestra aleatoria de participantes para investigar los polimorfismos relevantes en genes candidatos para interacciones de nutrigenómica²²⁰.

3.4.7. SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Los/as participantes incluidos en el PREDIMED son evaluados anualmente, momento en el que se les repite las mismas mediciones y exploraciones realizadas en la primera visita, excepto el cuestionario inicial que se sustituye por el cuestionario de seguimiento.

El ensayo PREDIMED evalúa la eficacia de la DietMed en la prevención de un agregado que incluye como variables primarias la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario (*secondary end-points*) son la incidencia de cáncer (mama, colorectal, pulmón y gástrico), diabetes y la mortalidad global. También se valoran los efectos sobre presión arterial (PA), adiposidad, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular (ECV). Algunos de estos últimos efectos ya han sido objeto de importantes publicaciones^{162,221,222}.

Los eventos se evalúan con carácter anual desde 2008 por el Comité de Eventos. Se mantienen dos fuentes de información: a) durante todo el año los

dietistas y enfermeros de cada nodo anotan los eventos que los pacientes le vayan refiriendo. Si surge alguna duda sobre el evento que ha recogido el dietista, los médicos del equipo buscan en la historia del paciente para aclararla; b) cada nodo dispone de un equipo de ≥ 3 médicos que acceden una vez al año a las historias de atención primaria y especializada de todos los participantes del nodo. El dietista pasa a este equipo de médicos un listado (en el que no aparece el grupo al que están asignados) de todos los pacientes distribuidos por centro de salud. El equipo de médicos revisa para todos los participantes tanto la historia de intranet hospitalaria (con los ingresos), como los informes de alta y las visitas a especialistas, buscando en el sistema informático, uno por uno, los nombres de todo el listado de participantes. Los nuevos diagnósticos de diabetes se capturan fundamentalmente a través de la historia de atención primaria. Pero además, para los pacientes que no son diabéticos, el equipo de médicos revisará las últimas analíticas contenidas en la historia de atención primaria. Por último, se comparan los datos obtenidos por el equipo de médicos con los datos de eventos que había ido recogiendo el dietista de modo continuo. Esta tarea del equipo médico se acomete de modo ciego respecto a la intervención.

El Comité de Eventos recibe toda la documentación clínica de cada posible evento y de las muertes ocurridas, cardiovasculares o no, a partir de las historias clínicas y demás documentación recogida por los equipos de médicos de los distintos nodos. Las adjudicaciones se basan en el Código de la Clasificación Internacional de Enfermedades que corresponda a cualquier causa de muerte cardiovascular (enfermedad isquémica cardíaca o ictus). Un infarto agudo de miocardio no fatal hará referencia a un diagnóstico en un centro clínico siempre que se cumplan las características referidas en el manual operativo del estudio PRE-DIMED. El infarto de miocardio se define como la presencia de síntomas sugestivos de isquemia o infarto junto con evidencia en el ECG (ondas Q de reciente aparición en dos o más derivaciones) o en los marcadores cardíacos enzimáticos, según las definiciones y criterios internacionales más actuales. El diagnóstico de

ictus se basa en la instauración aguda de déficit neurológico de duración superior a 24 horas, apoyado en pruebas de imagen (tomografía axial computerizada o resonancia magnética).

3.4.8. COMITÉ EXTERNO DE SEGUIMIENTO

El Comité de Seguimiento y Seguridad del ensayo (*Data and Safety Monitoring Board*) del PREDIMED está constituido por: 1) Prof. Xavier Pi-Sunyer de la *Columbia University, NY, USA*; 2) Prof. Frank B. Hu *Harvard University, MA, USA*; 3) Prof. Juan Sabaté de *Loma Linda University, California, USA* y 4) Prof. Carlos A. González, Director de la cohorte EPIC-España, Instituto de Investigación Oncológica, Barcelona.

Además de los contactos personales continuados con los miembros del DSMB, cada año, desde 2008 inclusive, se están teniendo en España las reuniones anuales de este comité, incluyendo los análisis *interim* del ensayo.

3.4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizarán según el principio de intención de tratar. Para la descripción de las variables se utilizó el test de estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar. Aquellas variables con distribución no normal, se transformaron a sus logaritmos naturales para su análisis. Las comparaciones basales de las variables cuantitativas se realizaron utilizando la prueba de la T de Student y el análisis de la varianza. Para la comparación de las variables nasales cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Aunque la aleatorización con carácter individual de unos grupos tan numerosos de participantes consigue equilibrar adecuadamente, es posible que se observen diferencias en las características basales de cualquiera de los factores de riesgo principales de enfermedad cardiovascular, en el análisis estadístico se utilizó el modelo lineal general mul-

tivariado, ajustado por centro, edad, sexo, principales factores de riesgo y valores basales. Las diferencias entre grupos e intragrupo se expresan como la media e intervalos de confianza del 95%. Todos los test estadísticos eran de 2-colas y el nivel de significación se estableció en 0.05. Para estos análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

3.5. RESULTADOS

3.5.1. DESCRIPCIÓN Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR DE LOS PARTICIPANTES

De los 1.249 participantes incluidos en este sub-estudio, 587 (43%) eran varones y 662 (53%) mujeres. La edad media de esta sub-muestra fue de 68 ± 6 años. Respecto a los factores de riesgo vascular, más de la mitad, 699 (56%) eran diabéticos, 924 (74%) habían sido diagnosticados de hipertensión arterial, 749 (60%) presentaban cifras de LDL-colesterol elevadas, 87 (7%) cifras bajas de HDL-colesterol, la mayoría, 1.086 (87%) presentaban sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²), 337 (27%) manifestaron ser fumadores activos y 150 (12%) participantes refirieron antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.

Asimismo, este grupo manifestó consumir una media de 9.4 ± 15 g de alcohol al día y concretamente refirieron un consumo medio de 45 ± 161 ml de cerveza al día. Cuando este dato se analizó con más detalle, se comprobó que 827 (58%) eran abstemios y no consumían ningún tipo de bebida alcohólica, 161 (11%) consumían una media de 22 ml de cerveza al día, es decir, una media de una cerveza cada 15 días, aproximadamente, mientras que 261 participantes manifestaron consumir una media de 203 ml de cerveza al día, cantidad que equivale a un consumo medio de 4 a 5 cervezas medianas a la semana.

Tabla 7. Características basales y factores de riesgo de los 1.249 participantes incluidos en este sub-estudio.

Consumo cerveza	0 ml (n=827)	22 ml (n=161)	203ml (n=261)
Edad,media (DE)	68,7 ± 5,7	66,8 ± 5,7	65,8 ± 6,1*
Género, N° (%) varones	277 (33)	81 (50)*	190 (72)*
Historia familiar, N° (%)	147 (18)	27 (17)	47 (18)
Tabaco, N° (%)	79 (10)	30 (16)*	56 (21)*
Diabetes Mellitus, N° (%)	461 (56)	71 (44)*	126 (48)*
Hipertensión, N° (%)	688 (83)	127 (78)	200 (76)*
Dislipemia, N° (%)	873 (66)	878 (66)	874 (66)
Sobrepeso/Obes, N (%)	728 (88)	148 (91)	231 (88)

*P <0.05 comparado con los abstemios

Como puede observarse en la **Tabla 7**, los consumidores habituales manifestaron consumir 4-5 cervezas a la semana, pero con un patrón de consumo preferentemente diario o cada dos días y acompañando a las comidas. Los consumidores habituales de cerveza tenían una edad significativamente menor a los abstemios, eran preferentemente varones (67% vs 33%), y también fumadores (21% vs 10%) ($P < 0.001$; todas). Asimismo, presentaban una menor incidencia de diabetes mellitus (48% vs 56%) e hipertensión (76% vs 83%) ($P < 0.05$; ambas). En cambio, no se observaron diferencias en la incidencia de sobrepeso u obesidad, ni tampoco de dislipemia.

3.5.2. HÁBITOS DIETÉTICOS Y EJERCICIO FÍSICO

Cuando se analizó la frecuencia de consumo de los diferentes alimentos, se comprobó que los bebedores habituales de cerveza referían consumir una cantidad significativamente mayor de aceite de oliva, verduras, legumbres y pescado, y una menor cantidad de productos lácteos que los no consumidores ($P < 0.01$; todas). Asimismo, se observó un mayor consumo de carne y derivados, y de cereales en los consumidores habituales comparado con los abstemios ($P < 0.05$; ambas). No se observaron diferencias ni en el consumo de fruta, ni en el de frutos secos.

También se analizó el consumo de nutrientes y se observó que los bebedores habituales de cerveza manifestaron un consumo total energético significativamente su-

perior a los otros dos grupos (bebedores ocasionales y no bebedores)($P < 0.01$). Asimismo, referían un mayor consumo de proteínas e hidratos de carbono (incluido la fibra total y la soluble) ($P < 0.01$; todas). Aunque no se observaron diferencias en el consumo de lípidos totales entre los tres grupos, los bebedores habituales consumían más ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) que los otros dos grupos, sin que apreciaran cambios en la cantidad de ácidos grasos saturados y poliinsaturados. El consumo de fitosteroles también resultó mayor en los bebedores habituales, comparado con los otros dos grupos ($P < 0.01$). Cuando se analizó el consumo de micronutrientes, se comprobó también que los bebedores habituales de cerveza consumían una cantidad significativamente mayor de ácido fólico, tiamina, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina E, hierro y calcio ($P < 0.01$; todas) que los otros dos grupos. Únicamente, no se hallaron diferencias en el consumo de vitamina C.

Finalmente, se evaluó mediante el cuestionario de actividad física de Minnesota el ejercicio realizado durante la última semana y el último año en los tres grupos evaluados. Una vez más, los bebedores habituales manifestaron realizar una actividad física significativamente mayor que los bebedores habituales y que los abstemios ($P < 0.002$; todos).

3.5.3. CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL, PRESIÓN ARTERIAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO

Preocupaba hasta qué punto una intervención dietética rica en grasa vegetal pudiera acarrear un aumento de peso corporal, y también preocupaba que el consumo habitual de cerveza pudiera acompañarse de un aumento de peso o incluso de un aumento del perímetro abdominal. No obstante, los datos obtenidos en nuestro estudio van en dirección contraria. Los bebedores habituales de cerveza presentaron un índice de masa corporal ($28.9 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$) significativamente menor que los bebedores ocasionales ($29.8 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$) y que los abstemios ($29.5 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$) ($P = 0.021$). El perímetro abdominal también resultó ser menor en los bebedores ocasionales que los otros dos grupos (100.7 ± 1.8 , 101.4 ± 1.7 y $101.1 \pm 1.9 \text{ cm}$), pero las diferencias no

alcanzaron la significación estadística. De todos modos, podemos señalar que el consumo habitual de cerveza en el marco de una alimentación mediterránea, no se acompañó de un aumento del perímetro abdominal.

Cuando se valoraron las presiones arteriales medias, sistólica y diastólica, tanto al inicio del estudio como al año, se observó una ligera reducción de las cifras tensionales en el grupo de bebedores habituales de cerveza, comparado con los otros grupos, pero en este caso tampoco las diferencias alcanzaron la significación estadística. No obstante, cuando se analizó la dosis y tipo de tratamiento anti-hipertensivo, se comprobó que el número de bebedores habituales de cerveza tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con diuréticos era significativamente menor que el número de bebedores ocasionales o de abstemios, que recibían estos tratamientos ($P < 0.05$; todos).

En la **Tabla 8** se detallan los principales parámetros bioquímicos evaluados en los 1.249 participantes incluidos y divididos según el consumo medio diario de cerveza. Como puede apreciarse, los bebedores habituales (media de 203 ml/día) y los ocasionales (media de 22 l/día) presentaron unas cifras de glucemia significativamente menores que los abstemios (consumo de 0 ml/día). Las cifras de hemoglobina glicosilada siguen la misma tendencia, pero en este caso las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Se analizaron también la dosis y tipo de fármacos que tomaban los participantes y no se hallaron diferencias en cuanto al consumo de anti-diabéticos orales entre los tres grupos.

Tampoco se apreciaron diferencias en las cifras plasmáticas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos entre los tres grupos de consumidores de cerveza. No obstante, también en este caso, el número de participantes tratados con estatinas que consumían habitualmente cerveza resultó ser significativamente menor que el número de sujetos tratados en el grupo de consumidores ocasionales y en el grupo de los abstemios ($P < 0.05$; ambas). No se observaron diferencias en el consumo de fibratos.

Finalmente, aunque no se apreciaron diferencias significativas en la concentración plasmática de ácido fólico entre los tres grupos analizados, los consumidores habi-

tuales de cerveza presentaron unas cifras de homocisteína plasmática significativamente más baja que los bebedores ocasionales y los abstemios ($P < 0.05$; ambos).

Tabla 8. Análisis bioquímicos de los 1.249 participantes incluidos, distribuidos según el consumo de cerveza.

Consumo de cerveza/día	0 ml (n = 827)	22 ml (n = 161)	203 ml (n = 261)
Glicemia	123 + 42	114 + 141*	118 + 35*
HbA1c	6,0 + 1,4	5,8 + 1,3	5,6 + 1,4*
Colesterol	212 + 38	212 + 36	215 + 38
HDL-colesterol	54 + 13	55 + 12	56 + 28
LDL-colesterol	129 + 33	129 + 30	133 + 34
Triglicéridos	134 + 70	141 + 77	147 + 87
Homocisteína	11,1 + 4,5	10,3 + 2,9	9,6 + 2,8*
Ácido fólico	10,2 + 5,1	10,4 + 2,8	10,8 + 4,8
Proteína-C reactiva	0,51 + 0,52	0,48 + 0,30	0,45 + 0,38

* $P < 0.05$ comparado con los abstemios.

3.6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio en el que se han valorado los hábitos dietéticos y grado de actividad física en una serie amplia de sujetos asintomáticos pero con un elevado riesgo vascular, hemos comprobado que los consumidores moderados de cerveza siguen un patrón alimentario más saludable, en el sentido de seguir un patrón más próximo a la DietMed tradicional que los no consumidores de cerveza. De hecho, los bebedores de cerveza de nuestro estudio solían consumir esta bebida acompañados de tapas o incluso con las comidas. Así, los bebedores de cerveza manifestaron consumir una mayor cantidad de verduras, legumbres, pescado, cereales y aceite de oliva y menor cantidad de productos lácteos que los no bebedores de cerveza. No obstante, no todos los datos fueron positivos, ya que también manifestaron un mayor consumo de carne y derivados de la carne que los no bebedores. De todas formas, el patrón alimentario global de los bebedores de cerveza resultó ser más próximo a la Dieta Mediterránea tradicional^{146,162,203} que los no bebedores, hecho totalmente diferente al pa-

trón observado en el mundo anglosajón, en el que los consumidores de cerveza suelen consumir productos menos saludables, platos precocinados, azúcar, patatas fritas, embutidos, carne de cerdo, mantequilla y margarina¹⁴. También hemos comprobado que los bebedores de cerveza referían también un consumo más elevado de proteínas y carbohidratos (incluida la fibra) que los no bebedores, mientras que el consumo de grasa total era similar en ambos grupos. Finalmente, los bebedores habituales de cerveza también consumían una cantidad significativamente mayor de ácido fólico, vitaminas B₁, B₆, B₁₂, E y D, hierro y calcio que los no bebedores. Por todo ello, la primera conclusión de este sub-estudio es que el patrón de alimentación de los bebedores de cerveza en los países mediterráneos, como España, es mucho más saludable que el de los no bebedores y totalmente diferente al patrón de los bebedores de cerveza de los países anglosajones. Como en España los bebedores moderados de cerveza siguen un patrón de alimentación tipo mediterráneo, se explica que la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria haya incluido en su pirámide de Dieta Mediterránea un consumo moderado y diario de cerveza (**Figura 6**).

Por otra parte, en nuestro estudio en el que todos los participantes tenían un elevado riesgo vascular, hemos comprobado que los bebedores de cerveza presentaban una menor incidencia de diabetes mellitus e hipertensión que los no bebedores. Asimismo, aunque no se observaron diferencias en la incidencia de dislipemia en ambos grupos, sí comprobamos que los bebedores moderados de cerveza recibían menos tratamiento con estatinas que los no bebedores. Estos datos están en acorde con los resultados de los numerosos estudios epidemiológicos que señalan una menor incidencia de diabetes mellitus¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ e hipertensión^{95,98,99} en los bebedores, así como con los que señalan que los bebedores habituales de alcohol presentan un mejor perfil lipídico con elevación del HDL-colesterol^{44,75} y disminución del LDL-colesterol⁸²⁻⁸⁵.

Otro aspecto importante a analizar es la relación entre consumo habitual de cerveza y peso corporal. Clásicamente se ha señalado que el consumo excesivo de alcohol se acompaña de un aumento de peso corporal en las primeras fases, aunque en fases más avanzadas muchos alcohólicos presentan signos clínicos y bioló-

gicos de desnutrición²²⁴⁻²²⁵. En nuestro estudio, los bebedores de cerveza presentaron un índice de masa corporal significativamente menor que los no bebedores, sin que se hallaran diferencias en el perímetro de la cintura como medida de la obesidad visceral. Otra importante conclusión de nuestro estudio es que el consumo moderado de cerveza, en el contexto de un patrón de Dieta Mediterránea, no se acompaña de aumento de peso (de hecho el peso era menor en los consumidores moderados), ni de aumento del perímetro abdominal.

Respecto a las cifras de presión arterial y perfil lipídico, los bebedores de cerveza presentaron unas cifras de presión arterial menores y unas cifras de HDL-colesterol mayores que los no bebedores, pero en este caso las diferencias no alcanzaron la significación estadística. No obstante, las cifras de glucemia y una concentración de hemoglobina glicada sí fueron significativamente menores en los bebedores moderados de cerveza, comparado con los no bebedores. Finalmente, también merece destacarse la menor concentración plasmática de homocisteína observada en los bebedores de cerveza comparado con los no bebedores, hecho que confirma los resultados de otros estudios poblacionales¹³⁷⁻¹³⁸ en los que también se halló una menor homocisteinemia en los bebedores de cerveza. Este efecto se ha atribuido al elevado contenido en ácido fólico y vitaminas del grupo B en la cerveza. En nuestro estudio, se observó una mayor concentración plasmática de ácido fólico en los bebedores de cerveza respecto a los no bebedores, pero en este caso las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

A modo de resumen, podemos concluir que los resultados son contrarios a los obtenidos en otros realizados en el mundo anglosajón, ya que los bebedores de cerveza incluidos en nuestro estudio refieren hábitos de vida más saludables, como seguir un patrón de alimentación más próximo a la Dieta Mediterránea tradicional y realizar más ejercicio que los no bebedores. Asimismo, los bebedores de cerveza reúnen menos factores de riesgo vascular que los no bebedores, hecho que apoyaría el papel protector del consumo moderado de cerveza frente a la aparición y desarrollo de la arteriosclerosis.

4

CIBEROBN y RTIC 06/0045 son una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España. Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a una ayuda del Centro de Información Cerveza y Salud, Madrid. Los autores quieren agradecer al resto de componentes del equipo investigador del estudio PREDIMED (ver listado en www.predimed.org y www.predimed.es) su inestimable ayuda en el diseño y desarrollo de este estudio, y a todos los participantes su abnegada colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Thun MJ, Peto R, Lopez A, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med.* 1997;337:1705-1714.
- 2 Renaud S, Guéguen R, Siest G, Salomon R. Wine, beer and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Arch Intern Med* 1999;159:1865 - 1870.
- 3 Groenbaek M, Becker U, Johansen D et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. *Ann Intern Med.* 2000;133:411-419.
- 4 Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.* 2002;105:2836-2844.
- 5 Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittlemen MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:109 - 118.
- 6 Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an up-dated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006;166:2437-2445.
- 7 Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
- 8 Schröder H, Ferrández O, Jimenez Conde J, Sánchez-Font A, Marrugat J. et al. Cardiovascular risk profile and type of alcohol beverage consumption: a population-based study. *Ann Nutr Metab.* 2005;49:100-106.
- 9 Das S, Santani DD, Dhalla NS. Experimental evidence for the cardioprotective effects of red wine. *Exp Clin Cardiol.* 2007;12:5-10.
- 10 Bamforth, C. W. Nutritional aspects of beer- a review. *Nutr. Res.* 2002;22: 227-237.
- 11 Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherino A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991;338:464 - 468.
- 12 Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11:217-225.
- 13 Lindberg ML, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin Cardiol.* 2008;31:347-351.
- 14 Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Grønbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ* 2006;332:519-522.
- 15 Agarwal DP. Cardioprotective effects of light to-moderate consumption of alcohol. A review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002;37:409-415.
- 16 United States Department of Agriculture and United States Department of Health and Human Services. In: *Dietary Guidelines for Americans.* Chapter 9 - Alcoholic Beverages. Washington, DC: US Government Printing Office; 2005, p.43-46.
- 17 Fernández-Solà J, Estruch R, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Antúnez E, Urbano-Márquez A. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol.* 1997;80:481-485.
- 18 Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solà J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995;274:149-154.
- 19 Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA. Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2005;112:3839-3845.
- 20 Estruch R. Efectos cardiovasculares del alcohol. *Med Clin (Barc).* 1995;105:628-631.
- 21 Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med.* 2005;352:596-607.

- 22 Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: A systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160:1977 - 1989.
- 23 Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont LL, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989;329:409 - 415.
- 24 Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Fatjó F, Cofán M, Estruch R. Diastolic function impairment in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1830 - 1835.
- 25 Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95:555 - 562.
- 26 Aguilera MT, De la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of Alcohol Abstinence on Blood Pressure. Assessment by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 1999;33:653-657.
- 27 Monforte R, Estruch R, Graus F, Nicolas JM, Urbano-Márquez A. High ethanol consumption as risk factor for intracerebral hemorrhage in young and middle-aged people. *Stroke* 1990;21:1529-1532.
- 28 Fuchs CS, Stampfer MJ, Golditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;332:1245-1250.
- 29 Yuan J M, Ross RK, Gao T, et al. Follow up study of moderate alcohol intake and mortality among middle aged men in Shanghai China. *Br Med J* 1997;314:18-23.
- 30 Renaud S, Guéguen R, Siest G, Salomon R. Wine, beer and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Arch Intern Med* 1999;159:1865 -1870.
- 31 Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among US adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1328-1335.
- 32 Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1339-1347.
- 33 German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr* 2000;20:561-593.
- 34 Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption :beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2001;86:517-528.
- 35 Rodríguez-Martos A, Gual A, Llopis JJ. La "unidad de bebida estándar" como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España. *Med Clin (Barc)* 1999;112:446-450.
- 36 Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged and older adults. *Circulation.*2010; 121:1589-1597.
- 37 Stampfer MJ, Colditz G, Willett WC, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-273.
- 38 Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, et al. Intake of beer, wine and spirits and risk of stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1998; 29:2467-2472.
- 39 Jepson RG, Fowkes FG, Donnan PT, et al. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edimburg Artery Study. *Eur J Epidemiol* 1995;11: 9 -14.
- 40 Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, et al. Propective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997;157:79 - 85.

- 41 Mukamal KJ, Kennedy M, Cushman M, et al. Alcohol consumption and lower extremity arterial disease among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:34-41.
- 42 Kieckl S, Willeit J, Rungger G, et al. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation?. Prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 1998;29:900-907.
- 43 Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2252-2259.
- 44 Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Satmpfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-1528.
- 45 Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- 46 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
- 47 Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque?. *Circulation* 2003;107:2068-2071.
- 48 Liu MW, Anderson PG, Luo JF, Roubin GS. Local delivery of ethanol inhibits intimal hyperplasia in pig coronary arteries after balloon injury. *Circulation* 1997;96:2995-2301.
- 49 Feng AN, Chen YT, Ding YZ, Ding YZ, Lin SJ. Red wine inhibits monocyte chemotactic protein-1 expression and modestly reduces neointimal hyperplasia after balloon injury in cholesterol fed rabbits. *Circulation.* 1999;100:2254-2259.
- 50 Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Cancelas P, Gomez-Gerique J, Millan J, Egido J. Red wine prevents nuclear factor κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000;102:1020 - 1026.
- 51 Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001;357:763 - 767.
- 52 Levitan EB, Ridker PM, Manson JE et al. Association between consumption of beer, wine and liquor and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in women aged 39 to 89 years. *Am J Cardiol.* 2005;96:83-88.
- 53 Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107:443-447.
- 54 Sierksma A, van der Gaag MS, Kluit C, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:1130-1136.
- 55 Sacanella E, Badía E, Nicolás JM, Fernandez-Sola J, Antúnez E, Urbano-Marquez A, Estruch R. Differential effects of moderate or heavy alcohol consumption on circulating adhesion molecule levels. *Thromb Haemost* 2002;88:52-55.
- 56 Estruch R, Sacanella E, Badía E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Rotilio D, Rubin E, de Gaetano G, Urbano-Márquez A. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Atherosclerosis.* 2004;175:117-123.
- 57 Badía E, Sacanella E, Fernández-Sola J, Nicolás JM, Antúnez E, Rotilio D, DE Gaetano G, Urbano-Márquez A, Estruch R. Decreased TNF-induced adhesion of human monocytes to endothelial cell after moderate alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:225-230.

- 58 Imhof A, Blagieva R, Marx N, Koenig W. Drinking modulates monocyte migration in healthy subjects: a randomized intervention study of water, ethanol, red wine and beer with and without alcohol. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5:48-53.
- 59 Merritt R, Guruge BL, Millar DD, Chaitman BR, Bora PS. Moderate alcohol feeding attenuates postinjury vascular proliferation in rabbit angioplasty model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997; 85:910 - 915.
- 60 Su CY, Chong KY, Owen OE, Dillman WH, Chang C, Lai CC: Constitutive and inducible hsp 70s are involved in oxidative resistance evoked by heat shock or ethanol. *J Mol Cell Cardiol.* 1998; 30:587-598.
- 61 Shimada K, Watanabe H, Hosoda K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve. *Lancet.* 1999;354:1002.
- 62 Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1050 -1055.
- 63 Celemajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible?. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-333.
- 64 Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;102:2479-2483.
- 65 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman JA. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101:1899-1906.
- 66 Patel RP, McAndrew J, Sellack H, et al. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411:385-400.
- 67 Radomski NW, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. *Thromb Haemost.* 1993;70:36-41.
- 68 Loke KE, McConnell PI, Tuzman JM et al. Endogenous endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide is a physiological regulator of myocardial oxygen consumption. *Cir Res.* 1999; 84:840-845.
- 69 Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM. Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:35-42.
- 70 Abou-Agag LH, Khoo NK, Binsack R et al. Evidence of cardiovascular protection by moderate alcohol: role of nitric oxide. *Free Radic Biol Med.*2005;39:540-548.
- 71 Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ. Health: endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001;414:863-864.
- 72 Hashimoto M, Kim S, Eto M, et al. Effect of acute intake of red wine on flow mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 2001;88:1457-1460.
- 73 Tousoulis D, Ntarladimas I, Antoniadou C, et al. Acute effects of different alcoholic beverages on vascular endothelium, inflammatory markers and thrombolysis fibrinolysis system. *Clin Nutr.* 2008;27:594-600.
- 74 Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-1977.
- 75 Thorton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983;2:819- 822.

- 76 Paunio M, Heinonen OP, Virtamo J, Klag MJ, Manninen V, Albanes D, Comstock GV. HDL cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation* 1994;90:2909-2918.
- 77 Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett EC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373- 381.
- 78 De Oliveira ER, Foster D, Harper MM, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000;102:2347-2352.
- 79 Romeo J, González-Gross M, Wärnberg J, Díaz LE, Marcos A. Effects of moderate beer consumption on blood lipid profile in healthy Spanish adults. *Nutr Met Card Dis.* 2008;18:365-372.
- 80 de Jong HJ, de Goede J, Gripe LMO, Geleijnse JM. Alcohol consumption and blood lipids in elderly coronary patients. *Metabol Clin Exp.*2008;57:1286-1292.
- 81 Välimäki M, Taskinen M, Ylikhari R, Roine R, Kuusi T, Nikkilä EA. Comparison of the effects of two different doses of alcohol on serum lipoproteins, HDL subfractions and apolipoproteins AI and A-II: a controlled study. *Eur J Clin Invest* 1988;18:472-413.
- 82 Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation.* 1992;85:910-915.
- 83 Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley JB, Kagan A, Zukel WJ. Alcohol and blood lipids. The Cooperative Phenotyping Study. *Lancet* 1977;2:153-155.
- 84 Sharpe PC, McGrath LT, McLean E, Young IS and Archbold GPR. Effects of red wine consumption on lipoprotein (a) and other risk factors for atherosclerosis. *Q J Med* 1995; 88: 101-108.
- 85 Paasilta M, Kervinen K, Rantala AO, Savolainen MJ, Lilja M, Reunanen A, Kesaniemi YA. Social alcohol consumption and low Lp (a) lipoprotein concentration in middle aged Finnish men: population based study. *BMJ* 1998;316:594-595.
- 86 Estruch R, Sacanella E, Mota F, et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomised cross-over trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 (en prensa).
- 87 Frieberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the US: a cross-sectional analysis of the Third National Health and Nutrition Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2954-2959.
- 88 Fuhrman B; Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoproteins to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61:549-554.
- 89 Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:258-265.
- 90 De Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF. Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoprotein volunteers- *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:329-334.
- 91 Golberg DM. Does wine work?. *Clin Chem* 1995;41:14-16.
- 92 Caldu P, Hurtado I, Fiol C, Gonzalo A, Minués S. White wine reduces the susceptibility of low- lipoprotein to oxidation. *Am J Clin Nutr* 1996;63:403-404.
- 93 Estruch R, Coca A, Rodicio JL. High blood pressure, alcohol and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2005;23:226-229.

- 94 Tsuruta A, Adachi H, Hirai Y, Fujiua Y, Imaizumi T. Association between alcohol intake and development of hypertension in Japanese normotensive men: 12-year follow-up study. *Am J Hypertens.* 2000;13:482-487.
- 95 Fuchs FD, Chambless LE, Wheton PK; Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and incidence of hypertension: the Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2001;37:1242-1250.
- 96 Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension.* 1996;27:1065-1072.
- 97 Klasky AL, Friedmann GD, Armstrong MA. The relationship between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation.* 1986;73:628-636.
- 98 Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38:1112-1117.
- 99 Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano M. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension.* 2008;51:1080-1087.
- 100 Stranges S, Wu T, Dorn J.; et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension. A population-based study. *Hypertension.* 2004;44:813-819.
- 101 Huang PH, Chen YH, Tsai HY, et al. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010.30:869-877.
- 102 Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345:790-797.
- 103 Wannamethee SG, Sharper AG, Alberti KG. Physical activity, metabolic factors and new onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2108-2116.
- 104 Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health.* 1993;83:211-214.
- 105 Liese AD, Nichols M, Sun X, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Adherence to the DASH diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2009;32:1434-1436.
- 106 Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care.* 2005;28:719-725.
- 107 Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:2123-2132.
- 108 Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care.* 2007;30:3011-3016.
- 109 Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:2559-2562.
- 110 Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Diabetologia.* 2008;51:1375-1381.

- 111 Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol.* 2007;17:S16-23.
- 112 Joosten MM, Grobbee DE, van der A DL, Verschuren WMM, Hendriks HFJ, Beulens JWJ. Combined effect of alcohol consumption and lifestyle behaviors on risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010 (en prensa).
- 113 Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-537.
- 114 Booyse FM, Parks DA. Moderate wine and alcohol consumption: Beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2001;86:517-528.
- 115 Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1114 -1118.
- 116 Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1012-1017.
- 117 Desai K, Owen JS, Wilson DT, Hutton RA. Platelet aggregation and plasma lipoproteins in alcoholics during alcohol withdrawal. *Thromb Haemost* 1986;55:173-177.
- 118 Ruf JC, Berger JL, Renuad S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:140-144.
- 119 Renaud S, Dumont E, Godsey F, Suplisson A, Thevenon C. Platelet function in relation to dietary fats in farmers from two regions of France. *Thromb Haemost* 1979; 40:518-531.
- 120 Bassus S, Mahnel R, Scholz T, Wegert W, Westrup D, Kirchmaier CM. Effect of dealcoholized beer (Bitburger Drive) consumption on hemostasis in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:786-791.
- 121 Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction - the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction.* *Thromb Haemost* 1998;80:749-756.
- 122 Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen - a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:887-882.
- 123 Gorinstein S, Caspi A, Goshev I, et al. Structural changes in plasma circulating fibrinogen after moderate beer consumption as determined by electrophoresis and spectroscopy. *J Agric Food Chem.* 2003;51:822-827.
- 124 PendurtUR, Williams JT, Rao VM. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:419-426.
- 125 Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glyn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA.* 1994;272:929-933.
- 126 Hendriks HFJ, Veenstra J, Velthuis-te EJM, Schaafsma G, Kluit C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *Br Med J* 1994;308:1003-1006.
- 127 Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 1995;26:368-372.

- 128 Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255:2311-2314.
- 129 Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gazian JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-1564.
- 130 Lang WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983;250:772-776.
- 131 Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H, Racek J, Trefil L. The effect of homocysteine on the coronary risk. *Cor Vasa*. 1999;41:16-19.
- 132 Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE: Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998;49:31-62.
- 133 den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemostasis* 1998;80:874-847.
- 134 Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Jorgensen HL, Jorgensen T. Contribution of thermolabile methylentetrahydrofolate reductase variant to total plasma homocysteine levels in healthy men and women. *Inter99. Genet Epidemiol.* 2003;24:322-330.
- 135 Blech S, Bleich K, Kropp S, Bittermann H-J, Degner D, Sperling W, Rütther E, Kornhuber J. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the "French paradox"? *Alcohol Alcohol* 2001;36:189-192.
- 136 Mennen LI, de Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Zarebska M, Bertrais S, Favier A, Hercberg S, Galan P. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1279-1289.
- 137 Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJH. Homocysteine and ischemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis*. 1998;140:349-356.
- 138 Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:605-609.
- 139 van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet.* 2000;355:1522.
- 140 Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Thusen BH, Jorgensen T. Changes in lifestyle, biological risk factors and total homocysteine in relation to MTHFR C677T genotype: a 5-year follow-up study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:1233-1240.
- 141 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747-1757.
- 142 Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000;343:16-22.
- 143 Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ.* 1996;313:84-90.
- 144 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337:1491-1499.
- 145 Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:672-679.

- 146 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
- 147 Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002;41:153-160.
- 148 Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhanian R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res*. 2006;66:3942-3953.
- 149 Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:91-98.
- 150 Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control*. 1997;8:649-667.
- 151 Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-2578.
- 152 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-785.
- 153 Van't Veer P, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr*. 2000;3:103-7.
- 154 González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345-354.
- 155 Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer*. 2005;53:1-10.
- 156 Chen H, Ward MH, Graubard BI, Heineman EF, Markin RM, Potischman NA, Russell RM, Weisenburger DD, Tucker KL. Dietary patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:137-44.
- 157 Terry P, Lagergren J, Ye W, Wolk A, Nyren O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer. *Gastroenterology*. 2001;120:387-391.
- 158 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1404-1413.
- 159 Serafini M, Bellocchio R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2002;123:985-91.
- 160 Martínez-González MA, de Irala J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:656-660.
- 161 Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-940.
- 162 Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. for the PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
- 163 Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Salud Pública. Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2004.

- 164 Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, Petocz P, Denyer G. Glycemic index, postprandial glycaemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:97-105.
- 165 Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:627-637.
- 166 Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20:5-19.
- 167 Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-546.
- 168 Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 (en prensa).
- 169 Buckland G, González CA, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1518-1529.
- 170 Robertson RM, Smaha L. Can a Mediterranean-style diet reduce heart disease? *Circulation* 2001;103:1821-1822.
- 171 Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
- 172 Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Domínguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr.* 2004;23:1113-1121.
- 173 Barceló F, Perona JS, Prades J, et al. Mediterranean-style diet effect on the structural properties of the erythrocyte cell membrane of hypertensive patients: the Prevencion con Dieta Mediterranea Study. *Hypertension.* 2009;54:1143-1150.
- 174 Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:538-546.
- 175 Bemelmans WJE, Broer J, Feskens EJM, et al. Effect of an increased intake of \pm -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:221-227.
- 176 Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, et al. Mediterranean and low-fat diets improves endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med.* 2001;134:1115-1119.
- 177 Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation processes in healthy adults. The ATTICA Study. *JACC.* 2004;44:152-158.
- 178 Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, 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;62:651-659.
- 179 Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:248-256.
- 180 Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA.* 2004;292:1440-1446.

- 181 Barefoot JC, Gronbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet and healthy habits in the UNC alumni heart study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:466-472.
- 182 Ruidavets JB, Bataille V, Dalongeville J, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J.* 2004;25:1153-1162.
- 183 Tjonneland A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:49-54.
- 184 Taylor A W, Barofsky E, Kennedy J A, Deinzer M L. Hop (*Humulus lupulus* L.) proanthocyanidins characterized by mass spectrometry, acid catalysis, and gel permeation chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 2003;51:4101-4110.
- 185 De Keukeleire, D. Fundamentals of beer and hop chemistry. *Quím. Nova.* 2000;23:108-112.
- 186 Nardini M, Natella F, Scaccini C, Ghiselli A. Phenolic acids from beer are absorbed and extensively metabolized in humans. *J. Nutr. Biochem.* 2006;17:14-22.
- 187 Stevens J F, Page J E. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry.* 2004; 65:1317-1330.
- 188 Gerhäuser, C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur. J. Cancer.* 2005;41:1941-1954.
- 189 Gorinstein C, Caspi A, Libman I, et al. Bioactivity of beer and its influence on human metabolism. *Int J Food Sci Nutr.* 2007;58:94-107.
- 190 Miranda C L, Stevens J F, Ivanov V, et al. Antioxidant and prooxidant actions of prenylated and non-prenylated chalcones and flavanones in vitro. *J. Agric. Food Chem* 2000; 48:3876-3884.
- 191 Rodriguez R J, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR. Influence of prenylated and non-prenylated flavonoids on liver microsomal lipid peroxidation and oxidative injury in rat hepatocytes. *Food Chem. Toxicol* 2001;39: 437-445.
- 192 Stevens J F, Miranda CL, Frei B, Buhler DR. Inhibition of peroxynitrite-mediated LDL oxidation by prenylated flavonoids: the alpha,beta-unsaturated keto functionality of 2'-hydroxychalcones as a novel antioxidant pharmacophore. *Chem. Res. Toxicol* 2003;16:1277-1286.
- 193 Chung W, Miranda CL, Stevens JF, Maier CS. Hop proanthocyanidins induce apoptosis, protein carbonylation, and cytoskeleton disorganization in human colorectal adenocarcinoma cells via reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:827-836.
- 194 Gerhäuser C, Alt A, Klimo K, Knauft J, Frank N, Becker H. Isolation and potential cancer chemopreventive activities of phenolic compounds of beer. *Phytochem Rev.* 2002;1:369-377.
- 195 Milligan SR, Kalita JC, Pocock V, et al. The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4912-4915.
- 196 Schaefer O, Hümpel M, Fritzsche K, Bohlmann R, Schleuning W. 8-Prenyl naringenin is a potent ERalpha selective phytoestrogen present in hops and beer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;84:359-360.
- 197 Tobe H, Muraki Y, Kitamura K, et al. Bone resorption inhibitors from hop extract. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997;61:158-159.
- 198 Chung W, Miranda CL, Stevens JF, Maier CS. Hop proanthocyanidins induce apoptosis, protein carbonylation, and cytoskeleton disorganization in human colorectal adenocarcinoma cells via reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol.* 2010 (en prensa)

- 199 Wang Q, Ding Z, Liu J, Zheng Y. Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Res.* 2004; 64:189-194.
- 200 Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardio-protective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1550-1552.
- 201 Marrugat J, Garcia M, Elosua R, et al for the IBERICA Investigators; PRIAMHO Investigators; RESCATE Investigators; PEPA Investigators; REGICOR Investigators. Short-term (28 days) prognosis between genders according to the type of coronary event (Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris). *Am J Cardiol* 2004;94:1161-1165.
- 202 Mossavar-Rahmani Y, Henry H, Rodabough R, et al. Additional self-monitoring tools in the dietary modification component of The Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:76-85.
- 203 Patterson RE, Kristal A, Rodabough R, et al. Changes in food sources of dietary fat in response to an intensive low-fat dietary intervention: early results from the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:454-60.
- 204 Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1134-44.
- 205 Garcia-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvado J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57 Suppl 1:58-11.
- 206 Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martínez-González MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1913-9.
- 207 McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1503-11.
- 208 Sabaté J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1643S-1648S.
- 209 Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr.* 2002;5:1227-1242.
- 210 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999;353:1547-1557.
- 211 Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr.* 2004;134:919-922.
- 212 Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr.* 2005;135:2082-2089.
- 213 Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1992;152:1416-1424.

- 214 Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR. Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:372-377.
- 215 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-1345.
- 216 Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-1387.
- 217 Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;27:1-9.
- 218 Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATHOM Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431-1437.
- 219 Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, et al. Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1747-1754.
- 220 Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:71-118.
- 221 Fitó M, Guxens M, Corella D, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195-1203.
- 222 Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:2449-2458.
- 223 Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:S27-47.
- 224 Estruch R, Nicolás JM, Villegas E, Junqué A, Urbano-Márquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol*. 1993;28:543-550.
- 225 Nicolás JM, Estruch R, Antunez E, Sacanella E, Urbano-Márquez A. Nutritional status in chronically alcoholic men from the middle socioeconomic class and its relation to ethanol intake. *Alcohol Alcohol*. 1993;28:551-558.

El Centro de Información Cerveza y Salud
recomienda en todo momento un consumo responsable de cerveza

