

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Facultad de Medicina



**TENDENCIAS Y DETERMINANTES DE LA
OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Francisco Javier Basterra Gortari

A mi familia

AGRADECIMIENTOS:

A todas las personas, voluntarias anónimas, que han participado respondiendo los cuestionarios y demás valoraciones del proyecto SUN y han sido imprescindibles para que este trabajo saliera adelante.

A la Universidad de Navarra por la oportunidad que me ha dado para formarme como médico e investigador además de enriquecerme como persona.

Al Dr. Miguel Ángel Martínez González por su entusiasmo y dedicación, por haber confiado en mí y por haberme descubierto y enseñado el apasionante mundo de la epidemiología.

A la Dra. Maira Bes, al Dr. Lluís Forga y al Dr. Alfredo Martínez por su cercana colaboración y asesoramiento durante esta tesis.

A la Dra. María Seguí, por haberme iniciado y animado en el mundo de la Epidemiología.

A Estefanía Toledo por compartir muchas horas de trabajo de forma amena y amistosa.

A todos los demás miembros del equipo investigador de la cohorte SUN y del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra.

Mi profundo agradecimiento a mis compañeros del Servicio de Endocrinología del Hospital de Navarra.

Mi agradecimiento al departamento de Salud Laboral del Servicio Navarro de Salud por su colaboración en el estudio de validación.

Mi agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Gobierno de Navarra y a todos los que han colaborado en la financiación del Proyecto SUN.

Mi agradecimiento más especial a mis padres y hermanos.

A todos, gracias.

ÍNDICE

Abreviaturas	8
1. Introducción	9
1.1. Obesidad: la epidemia del siglo XXI.....	10
1.2. Definición	12
1.3. Epidemiología descriptiva de la obesidad	14
1.4. La obesidad como factor de riesgo	17
1.5. Los estilos de vida como determinantes de obesidad.....	21
1.6. El ejercicio físico y la obesidad.....	22
1.7. Tabaquismo y obesidad	23
1.8. La diabetes mellitus, consideraciones generales y clasificación	24
1.9. Definición de diabetes mellitus	25
1.10. Importancia sanitaria de la diabetes mellitus.....	25
1.11. Epidemiología analítica de la diabetes mellitus tipo 2	26
1.12. La Dieta Mediterránea	29
2. Objetivos	34
2.1. Objetivos generales	35
2.2. Objetivos específicos.....	35
3. Métodos	36
3.1. La Encuesta Nacional de Salud	37
3.2. El estudio SUN	39
3.3. Métodos específicos para cada objetivo	48
3.4. Análisis estadístico	53
4. Resultados	54
5. Publicaciones	72

Contribución 1: “Validación de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia declaradas en la Encuesta Nacional de Salud”	73
Contribución 2: “Validación del índice de masa corporal auto-referido en la Encuesta Nacional de Salud”	83
Contribución 3: “Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003)”	89
Contribución 4: “Comparación de la prevalencia de obesidad entre Comunidades Autónomas”	94
Contribución 5: “Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre Comunidades Autónomas”	96
Contribución 6: “Changes in physical activity over two years in Spanish alumni”	98
Contribución 7: “Evolución de los cambios en el peso corporal según hábito tabáquico: análisis longitudinal de la cohorte SUN”	121
Contribución 8: “Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study”	147
Contribución 9: “Mediterranean diet in type 2 diabetes”	156
6. Discusión	159
7. Conclusiones	178
8. Referencias	181
9. Anexos	
Anexo 1: Cuestionario adultos ENS de 1997.	
Anexo 2: Cuestionario adultos ENS de 2001.	
Anexo 3: Cuestionario adultos ENS de 2003.	
Anexo 4: Cuestionario SUN basal (C_0)	

Anexo 5: Cuestionario SUN tras 2 años seguimiento (C_2)

Anexo 6: Cuestionario SUN tras 4 años de seguimiento (C_4)

Anexo 7: Cuestionario SUN tras 6 años de seguimiento (C_6)

ABREVIATURAS

AFTL: Actividad Física en el Tiempo Libre

CCI: Coeficiente de Correlación Intraclase

C_0: Cuestionario basal de la cohorte SUN

C_2: Cuestionario a los 2 años de seguimiento de la cohorte SUN

C_4: Cuestionario a los 4 años de seguimiento de la cohorte SUN

CSCF: Cuestionario Semicuantitativo de Consumo de Frecuencia de alimentos

DE: Desviación Estándar

ENS: Encuesta Nacional de Salud

ERM: Error Relativo Medio

HPFS: *Health Professionals' Follow-up Study*

IEFS: *Institute of European Food Studies*

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

IOTF: *International Obesity Task Force*

MET: Equivalente Metabólico

NAOS: Nutrición Actividad física Obesidad Sedentarismo

NHANES: *National Health And Nutrition Examination Survey*

NHS: *Nurses' Health Study*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odds Ratio*

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

Introducción

1.1. OBESIDAD: LA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

La obesidad es el problema nutricional más frecuente en el mundo occidental, siendo hoy en día una patología prioritaria para la salud pública.¹ Algunos estudios epidemiológicos transversales demuestran que la sobrecarga ponderal global (sobrepeso y obesidad) tiene una prevalencia en población adulta española de entre 25 y 60 años del 60% en varones y del 50% en mujeres.²

Las prevalencias estimadas para la obesidad y el sobrepeso dan una idea de la magnitud del problema de la obesidad y que en consecuencia sea actualmente un área prioritaria en Salud Pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 1.600 millones de personas adultas (mayores de 15 años) tenían sobrepeso en el año 2005, y al menos 400 millones eran obesas.³ Estos datos sitúan a la obesidad como el séptimo factor de riesgo que más mortalidad causa a nivel mundial.⁴ En España, se estima que una de cada 12 muertes son atribuibles a la obesidad.⁵

Se ha observado un incremento en la prevalencia de la obesidad durante las últimas décadas en países occidentales como los EEUU,⁶⁻⁹ Gran Bretaña,¹⁰ Portugal¹¹ o España¹²⁻¹⁴ pero también en ciertos países en vías de desarrollo (China, países latinoamericanos o incluso en algunos países africanos donde coexisten los problemas de sobrepeso y desnutrición).¹⁵ Además, según la OMS, se estima que esta tendencia se mantenga en los próximos años y que en el año 2015, aproximadamente 2.300 millones de personas adultas (mayores de 15 años) tengan sobrepeso y más de 700 millones sean obesas.³ Esta tendencia creciente indica que los cambios en la conducta y en el estilo de vida están causando un desequilibrio entre la ingesta de calorías y la energía consumida.

Por este motivo, la guía norteamericana para servicios preventivos *United States Preventive Services Task Force* otorga una recomendación tipo “B” a la eficacia para reducir el peso mediante el consejo sobre dieta y/o ejercicio.¹⁶

Las consecuencias de la obesidad para la salud son conocidas desde hace tiempo. Ya Hipócrates escribió: “La corpulencia no sólo es una enfermedad en sí misma sino la precursora de otras”. La obesidad está asociada con numerosas complicaciones médicas, que van desde situaciones de deterioro corporal como la artrosis, hasta un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y ciertos tipos de cánceres. Se ha estimado que el coste de la obesidad para la sociedad es enorme, aproximándose al 1% del producto interior bruto en algunos países europeos. Se estima que hasta el 6% del gasto sanitario total es atribuible a la obesidad, lo que en España representa unos 2.500 millones de euros anuales.¹⁷ En EEUU se calcula que el gasto sanitario del sobrepeso y obesidad supuso el 9,1% del gasto sanitario total en 1998 y ha podido alcanzar los 78.500 millones de dólares.¹⁸ Se prevé que si la tendencia actual continua, el coste del sobrepeso/obesidad se doblará cada década, siendo para el año 2030 en EEUU de unos 900.000 millones de dólares, lo que supondría alrededor del 16-18% del gasto sanitario total.¹⁹

La OMS, ya en el año 2002 en su informe sobre la salud en el mundo, incluyó a la obesidad entre los diez principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas.²⁰ En Europa, en el marco de la Unión Europea se constituyó en 2005 la *EU Platform on Diet, Physical Activity and Health*, cuyo objetivo fue crear una plataforma de acción que sirva para mejorar la comprensión común del desafío que plantea la obesidad e integrar respuestas conjuntas. Desde su creación se ha realizado un amplio abanico de actividades como informar al consumidor, desarrollar actividades educativas y promover la actividad física.²¹

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo puso en marcha en el año 2005 la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad física, Obesidad y Sedentarismo) con el objetivo

de disminuir la prevalencia de obesidad y sobrepeso mediante una alimentación saludable y equilibrada y la realización de actividad física de forma regular.²²

De todo ello se deriva que, aunque puedan resultar más impactantes y atractivas otras patologías, la principal amenaza para la salud pública hoy día no la constituyen las nuevas enfermedades infecciosas (gripe aviar, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob), o las armas químicas o biológicas, sino la obesidad y sus consecuencias. Estas patologías que son menos llamativas, pero más extendidas y peligrosas, se han convertido en un importante reto para la salud pública.^{23 24} Para prevenirlas es necesario intervenir sobre los factores poblacionales causales de la tendencia creciente de la prevalencia de obesidad y sobrepeso, y que estos factores causales sean una prioridad en política sanitaria. Por esta razón, es importante conocer dichos factores mediante estudios epidemiológicos diseñados adecuadamente.

1.2. DEFINICIÓN

En función de la grasa corporal, podríamos definir como sujetos obesos a aquellos que presentan porcentajes de grasa corporal por encima de los valores considerados normales, que son en adultos del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres.²⁵

En la primera Conferencia Internacional sobre Control del Peso celebrada en Montreux (Suiza) en 1985, se llegó a la conclusión de que la definición más simple y aceptada de peso ideal venía determinada por el Índice de Masa Corporal (IMC) definido como peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado, también conocido como índice de Quetelet o en inglés *Body mass index (BMI)*.

El grupo de trabajo internacional sobre obesidad, auspiciado por la OMS,¹ consideró los siguientes puntos de corte de IMC para clasificar a la población (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Clasificación del sobrepeso y obesidad según la OMS.

IMC (Kg/m ²)	Categoría
<18,50	Bajo peso
18,50-24,99	Normopeso
25,00-29,99	Sobrepeso
30,00-34,99	Obesidad (grado I)
35,00-39,99	Obesidad (grado II)
≥ 40	Obesidad mórbida (grado III)

En España, el consenso SEEDO 2007 (Sociedad Española para el estudio de la obesidad)²⁶ clasifica a la población en puntos de corte similares si bien incluye un mayor número de puntos de corte (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Clasificación del sobrepeso y obesidad según la SEEDO'2007.

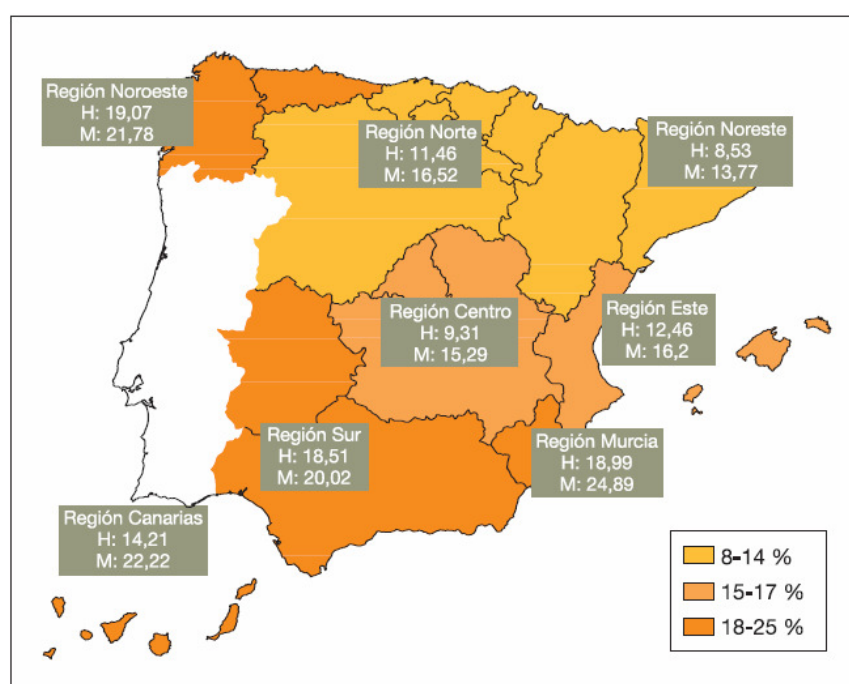
IMC (Kg/m ²)	Categoría
<18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normopeso
25,0-26,9	Sobrepeso grado I
27,0-29,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30,0-34,9	Obesidad tipo I
35,0-39,9	Obesidad tipo II
40,0-49,9	Obesidad tipo III (mórbida)
≥ 50	Obesidad tipo IV (extrema)

El IMC no es un indicador excelente de adiposidad en individuos musculados, como deportistas, y en ancianos. Sin embargo, dada su reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad²⁷ (que sería el verdadero parámetro de obesidad), es un índice ampliamente usado en estudios epidemiológicos y recomendado para el uso clínico por diversas sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA OBESIDAD

El estudio DORICA^{2 28 29} se llevó a cabo a partir de un conjunto de datos configurado por estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular de carácter transversal, realizados entre 1990 y 2000 sobre muestras representativas de la población de Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana. Según los resultados de este estudio, la prevalencia de obesidad en la población adulta de 25 a 64 años se estima en un 15,5%, siendo más elevada para mujeres (17,5%) que en varones (13,2%). Asimismo se observó una mayor proporción de obesos en las regiones españolas del Noroeste, Sur, Murcia y Canarias (Figura 1.1.). Por otro lado, se ha sugerido que un menor nivel socioeconómico y cultural se asocia a una prevalencia superior de obesidad.^{26 30} Los datos del estudio DORICA, concuerdan con un metaanálisis de estudios trasversales realizado en España donde también se halló una mayor prevalencia de obesidad en mujeres (23,2%) que en hombres (17,9%).³¹

Figura 1.1. Prevalencia de obesidad (estudio DORICA)



En Navarra, en la población entre 35 y 84 años se estima que el 22,5% de los hombres presenta obesidad y otro 54,3% presenta sobrepeso. En mujeres de esa misma edad el 21,7% presenta obesidad y otro 33,8% presenta sobrepeso según un trabajo recientemente publicado.³²

Además se ha observado en la ENS (Encuesta Nacional de Salud), con datos de peso y talla auto-referidos, un incremento absoluto de un 5,9% en las tasas de obesidad en 14 años de evolución (de un 7,7% en 1987 a un 13,6% en 2001).¹³ Es probable que las estimaciones de la ENS infravaloren la verdadera prevalencia de obesidad ya que están basados en datos auto-referidos.^{14 33 34} Sin embargo, la tendencia observada en la ENS concuerda con los datos provisionales del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España), que estudió a población adulta entre 20 y 60 años, y puso de manifiesto un incremento de la prevalencia de obesidad del 17,4% en 1992 al 24,1% en 2006, siendo más prevalente en mujeres (27,9%), que en hombres (19,5%).³⁵

Para la población mayor de 65 años se estima una prevalencia de obesidad del 35%; 30,9% en hombres y 39,8% en mujeres.²⁶ Esta prevalencia es mayor (36%) en el caso de población anciana no institucionalizada³⁶ que en ancianos institucionalizados (21%).³⁷

En 1997, el *Institute of European Food Studies (IEFS)* promovió un estudio en la Unión Europea con el objetivo de conocer las características sociodemográficas de la población obesa, así como sus actitudes hacia la alimentación y el ejercicio físico.³⁸ La prevalencia auto-referida de obesidad fue superior entre las mujeres (10,1%) que entre los hombres (9,0%); sin embargo, la prevalencia de sobrepeso fue superior en los hombres (36,6%) que en las mujeres (25,6%). El Reino Unido presentaba la mayor prevalencia de obesidad (12%), mientras que italianos, franceses y suecos tenían la prevalencia más baja (alrededor del 7%). Por otro lado España, Alemania y Grecia eran

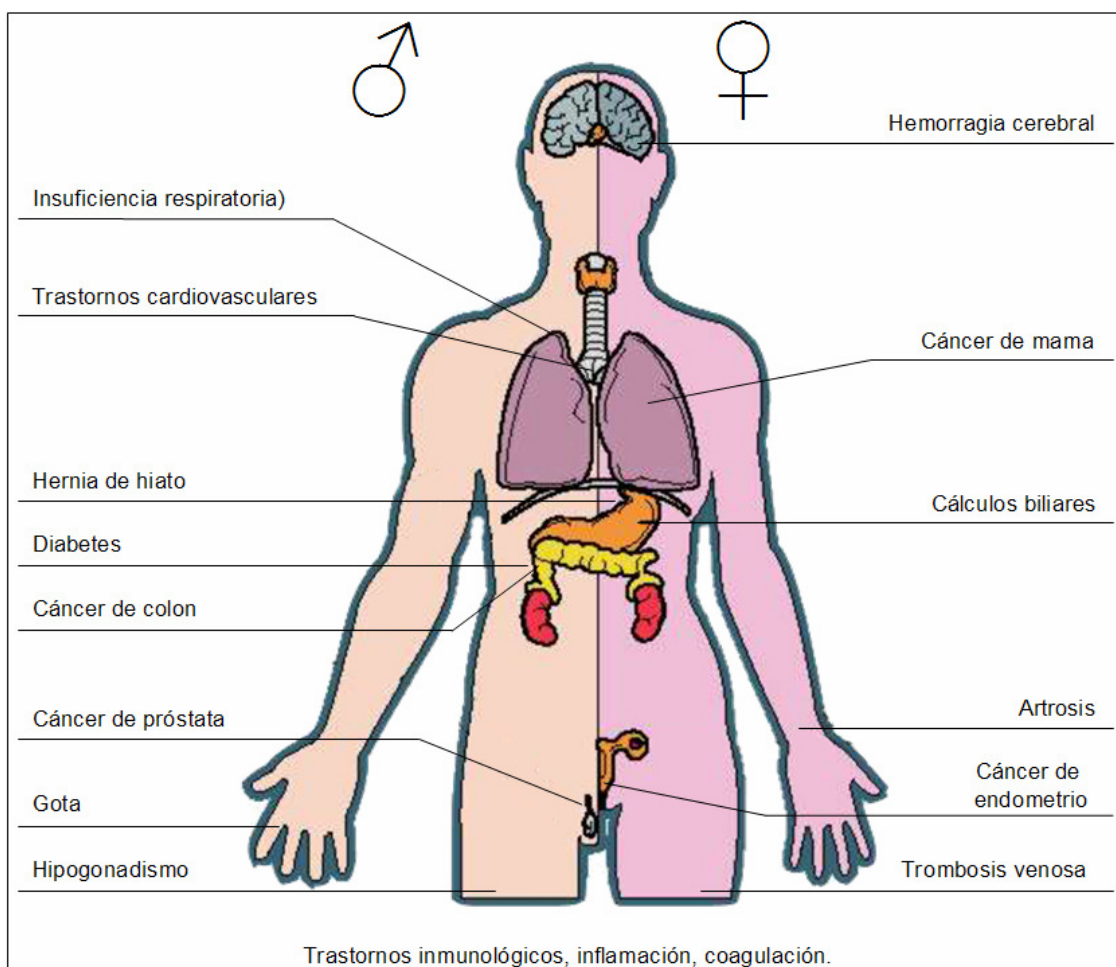
los países con una mayor prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad cuando se consideraban hombres y mujeres conjuntamente.³⁰ Recientemente la Asociación Internacional para el estudio de la obesidad ha publicado estimaciones de la prevalencia de obesidad de los distintos países de la Unión Europea, sin embargo los datos de los distintos países, no son comparables debido a la diferente metodología que se ha usado en cada estudio.³⁹ Según la OMS, en los países europeos la prevalencia de sobrepeso/obesidad, con datos medidos, oscila entre el 32% y el 79% en hombres y entre el 28% y el 78% en mujeres.⁴⁰ A nivel Europeo también se ha objetivado una tendencia creciente de la prevalencia de esta patología⁴¹ estimándose que se ha multiplicado por tres desde 1980. Por ejemplo, y basándose en datos medidos, en hombres y mujeres de Irlanda y Reino Unido la prevalencia de sobrepeso ha aumentado rápidamente, alrededor de un 0,8% anualmente.⁴⁰

Donde más llamativo y alarmante se ha mostrado el incremento de la prevalencia de la obesidad ha sido en EEUU. Se ha constatado un continuo e importante aumento del sobrepeso/obesidad, mediante repetidos estudios transversales representativos con datos medidos (*NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys*), realizados siempre con la misma metodología, lo que les hace muy comparables. Se observó un importante incremento entre el NHANES II y el NHANES III. Así, la prevalencia ajustada por edad de obesidad en adultos era ya del 30,5% en el periodo 1999-2000 comparada con un 22,9% en el periodo 1988-1994.⁴² La prevalencia de sobrepeso/obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) también se incrementó al pasar del 55,9% al 64,5%.⁴² Los datos del periodo 2003-2004 indicaron que la prevalencia de obesidad había aumentado en los hombres respecto al periodo 1999-2000 y se ha mantenido en las mujeres.⁸ Actualmente, aproximadamente dos de cada tres norteamericanos adultos (≥ 20 años) presentan un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.⁸

1. 4. LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO

El exceso de peso corporal se ha asociado con un aumento de la morbi-mortalidad (Figura 1.2).

Figura 1.2. Principales complicaciones del exceso de peso



Aumento en la mortalidad

Entre personas nunca fumadoras, aquellas con sobrepeso en edades medias de la vida (50 años) presentan una mortalidad un 20% a 40% superior que las personas con normopeso, y las personas con obesidad presentan una mortalidad dos o tres veces superior.⁴³ En un estudio norteamericano del año 2003, se observó que para hombres y

mujeres de raza blanca con edades comprendidas entre los 20 y 30 años y con valores de IMC superiores a 45 kg/m^2 la obesidad les conducía a perder 13 y 8 años de vida respectivamente.⁴⁴

Aproximadamente una de cada 12 muertes en España⁵ y una de cada 13 en Europa⁴⁵ son atribuibles a la obesidad. Se estima que la esperanza de vida al nacer en EEUU sería entre 0,33 y 1 año mayor si todas las personas obesas tuvieran un IMC de 24 kg/m^2 .⁴⁶ De hecho, la actual epidemia de obesidad puede frenar la creciente expansión de la esperanza de vida de la era moderna y hacer que los jóvenes norteamericanos actuales vivan con menos salud y posiblemente menos años que sus padres.⁴⁶

Enfermedad cardiovascular

La obesidad ha sido asociada con la cardiopatía isquémica a través de su impacto sobre diversos factores de riesgo que incluyen la hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.⁴⁷ Por otro lado, el sobrepeso se comporta como predictor de riesgo cardiovascular independientemente de su efecto sobre los factores de riesgo tradicionales.⁴⁸⁻⁵⁰ De forma similar a lo que ocurre con la cardiopatía isquémica, diversos estudios han encontrado una asociación entre el IMC y el riesgo de ictus,^{51 52} y también, al igual que en la cardiopatía isquémica, el sobrepeso es predictor del riesgo de ictus independientemente de los factores de riesgo tradicionales.⁵³ La distribución de la grasa corporal también influye en el mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares asociado a la obesidad. El índice cintura-cadera se utiliza para valorar la adiposidad central (cintura) frente a la periférica (cadera). Un mayor índice cintura-cadera es un predictor más fuerte de enfermedad cardiovascular que el IMC.⁵⁴ El perímetro de la cintura suele bastar como predictor válido.

Diabetes mellitus

El sobrepeso es un importantísimo factor de riesgo establecido para la diabetes tipo 2.⁵⁵⁻⁵⁷ El incremento en la prevalencia de obesidad se ha visto acompañado por un incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.⁵⁸ Varios estudios han sugerido incrementos de riesgo ya a niveles relativamente bajos de IMC e incluso con moderados incrementos de peso después de los 18 años; por otro lado, la pérdida de peso se ha asociado a una disminución del riesgo de desarrollar diabetes.⁵⁹ Además, a igualdad de IMC, la adiposidad visceral incrementa el riesgo de hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa⁶⁰ aunque tanto el IMC como el perímetro de la cintura son predictores importantes e independientes del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.⁶¹

Hipertensión arterial

La mayoría de los pacientes con hipertensión arterial tienen sobrepeso.⁶² Según el NHANES III la prevalencia de hipertensión entre hombres se incrementaba progresivamente conforme aumentaba el IMC, desde un 15% con IMC <25 kg/m² a un 42% con IMC ≥30 kg/m². Las mujeres presentaban un patrón similar a los hombres siendo la prevalencia de hipertensión del 15% con un IMC <25 kg/m² y del 38% con IMC ≥30 kg/m².⁶³ Este incremento de la presión arterial es mayor cuando la obesidad es de distribución abdominal.⁶⁴

Cáncer de colon

El 50% de los casos de cáncer de colon se han atribuido a factores ambientales y de estilo de vida, incluyendo la obesidad/sobrepeso. Los resultados de diversos estudios sugieren que la mejor protección frente a este cáncer parece ser un peso corporal estable

-alcanzado mediante una dieta baja en calorías y grasas saturadas- junto con el mantenimiento de una actividad física regular.⁶⁵

Cáncer de mama y endometrio

En las mujeres posmenopáusicas la obesidad es factor de riesgo del cáncer de mama. Se ha estimado que alrededor de un 9% a un 21% de los cánceres de mama son atribuibles al sobrepeso. Con respecto al cáncer de endometrio, se ha estimado que entre un 34% y un 56% de los casos son atribuibles al sobrepeso.⁶⁶

Otros cánceres

El sobrepeso y la obesidad se han asociado con otros cánceres como el de esófago, estómago, hígado, vesícula, páncreas, riñón, ovario, cérvix y próstata además de linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.⁶⁷

Artrosis

La obesidad se ha asociado con la artrosis. Diversos estudios observacionales muestran que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de artrosis, sobre todo de rodilla.^{68 69} En el estudio Framingham se encontró que por cada 5 unidades de incremento de IMC medido en kg/m^2 la probabilidad de desarrollar artrosis aumentaba en un 60%.⁷⁰ Asimismo se ha observado una asociación entre el sobrepeso y el desarrollo de osteoartrosis en las manos.⁷¹

Otras patologías

El exceso de peso se asocia con otras patologías como apneas del sueño,^{72 73} trombosis venosa,⁷⁴ insuficiencia cardíaca,^{75 76} esteatosis hepática,⁷⁷ o patología biliar.⁷⁸ También, aunque con menos consistencia, se han publicado asociaciones positivas con fibrilación auricular,⁷⁹ demencia⁸⁰ o nefropatía.⁸¹

1.5. LOS ESTILOS DE VIDA COMO DETERMINANTES DE LA OBESIDAD

El análisis de los determinantes de la salud y enfermedad han ido ocupando cada vez un lugar más importante dentro de la Salud Pública.⁸² Un importante precursor de este tipo de análisis, que posteriormente ha sido ampliamente utilizado, fue el modelo de Laframboise en el que se basó el ministro de sanidad canadiense M. Lalonde para la elaboración en 1974 de su informe “Nuevas perspectivas para la salud de los canadienses”.⁸³ En él se hacía referencia a que el nivel de salud de una comunidad viene determinado principalmente por cuatro factores o grupo de factores: la biología humana, el medio ambiente, los estilos de vida y el sistema de asistencia sanitaria. De estos factores, uno ha sido tradicionalmente considerado como no modificable (genética humana), si bien los recientes progresos en genética humana y tecnología médica hacen cada vez más posible su modificación. Los otros tres determinantes son con claridad potencialmente modificables, destacando entre ellos el estilo de vida.

La rapidez con la que ha aumentado la prevalencia de obesidad sugiere que son la conducta y los cambios en el estilo de vida los factores que están causando un desequilibrio entre la ingesta de calorías y la energía consumida mediante el metabolismo y la actividad física. La actual epidemia de obesidad refleja los profundos cambios producidos en la sociedad a lo largo de los últimos 20-30 años, en la que se ha

creado un ambiente que promociona la vida sedentaria y el consumo de una dieta rica en grasas y con una alta densidad energética.

El ejercicio físico es uno de los factores más importantes cuando hablamos de estilos de vida; no en vano la OMS recoge entre sus objetivos de salud para el año 2010 aumentar la proporción de individuos que realizan actividad física moderada de forma regular. Asimismo, considera prioritario la necesidad de reducir el consumo de tabaco, estimando que decenas de millones de años de vida sana se ganarían en 2010 y en 2020 con la prevención y la reducción del consumo de tabaco.⁸⁴

1.6. EL EJERCICIO FÍSICO Y LA OBESIDAD

La inactividad física es el octavo factor de riesgo que más mortalidad causa a nivel mundial.⁴ El papel de la actividad física en la regulación del peso corporal es conocido desde hace tiempo. Ya en 1940, Bruch⁸⁵ observó una menor actividad física y gasto energético entre niños obesos que entre aquellos con un peso corporal normal. En 1956, Johnson⁸⁶ sugirió que la inactividad física era más importante que una excesiva ingesta de alimentos en el desarrollo de obesidad en niñas. En las últimas décadas, se ha realizado una importante investigación para estudiar el papel de la actividad física en el control del peso corporal. Sin embargo, un gran número de estudios se han centrado en los efectos del ejercicio en la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesas más que en la prevención de la ganancia de peso en la población general. Dado que la prevención primaria de la ganancia de peso es más efectiva que la pérdida de peso para reducir la prevalencia de obesidad, es crítico entender el papel del ejercicio físico en la prevención de la ganancia de peso. La mayoría de la evidencia en la prevención de la ganancia de peso proviene de estudios epidemiológicos. Sin embargo, Fogelholm⁸⁷ en el año 2000 tras una revisión de los estudios disponibles sobre actividad física y ganancia

de peso en adultos concluyó que eran necesarios estudios con periodos de seguimiento de más de 2 años y que también había necesidad de estudios que compararan el cambio de peso de forma separada en hombres y en mujeres.

Brownson et al.⁸⁸ realizaron una revisión sistemática de las tendencias temporales de la actividad física en los EEUU. Esta revisión mostró que la actividad física en el tiempo libre (AFTL) ha permanecido relativamente estable, o ha aumentado ligeramente, pero la actividad física en el trabajo, transporte y tareas domésticas ha disminuido sustancialmente. Además, los hábitos de vida sedentarios (como ver la televisión o usar el ordenador) han aumentado de forma importante. Estos cambios han conducido a un descenso en la actividad física total. Martínez-González et al.⁸⁹ en un estudio realizado en Europa señalaron que la falta de ejercicio físico podría estar detrás de la creciente prevalencia de obesidad. El perjuicio de la falta de ejercicio sobre el peso corporal puede producirse por varios mecanismos, ya que el ejercicio físico aumenta el gasto energético total, reduce la masa grasa, mantiene la masa magra y el gasto metabólico basal.

1.7. TABAQUISMO Y OBESIDAD

El tabaquismo es, tras la hipertensión arterial, el segundo factor de riesgo que más mortalidad causa a nivel mundial,⁴ estimándose que alrededor de 1.250 millones de personas fuman en el mundo.⁹⁰ En España el número de fumadores mayores de 16 años se sitúa alrededor de los 11 millones,⁹¹ y unas 150 personas mueren cada día a causa del tabaquismo.⁹² Afortunadamente, parece que la mortalidad atribuible al tabaco ha comenzado a descender ligeramente⁹² debido a la reducción de la prevalencia del tabaquismo.

El tabaco favorece la aparición de enfermedades cardiovasculares, cáncer, patologías respiratorias, problemas durante la gestación y para el neonato, problemas gastrointestinales, alteraciones oftalmológicas, hormonales, dermatológicas, óticas, bucales, sexuales y osteoporosis.^{93 94} El abandono del hábito tabáquico se ha relacionado con una disminución del riesgo de enfermedades vasculares^{95 96} y de cáncer,^{96 97} si bien se ha asociado con una ganancia de peso.^{96 98-100}

Especialmente perjudicial resulta la asociación de sobrepeso y tabaquismo. Según el estudio Framingham, la esperanza de vida de fumadores obesos era al menos 13 años menor que la de personas no fumadoras con normopeso.¹⁰¹ Sin embargo, es menos conocida la ganancia de peso en fumadores activos, así como en personas que fumaron en el pasado.

1.8. LA DIABETES MELLITUS, CONSIDERACIONES GENERALES Y CLASIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una patología con un gran impacto sobre la salud pública dado que es relativamente frecuente y además presenta una serie de importantes complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. Se estima que la diabetes mellitus es la octava enfermedad que más muertes causa en los países desarrollados.⁴ Además, se espera un crecimiento de su prevalencia en los próximos decenios,¹⁰² desde los 171 millones que se estimaba había en el año 2000 hasta unos 366 millones se calcula habrá en el año 2030.

La diabetes mellitus tipo 1,¹⁰³ es el resultado de un fenómeno autoinmune que destruye las células beta productoras de insulina en el páncreas y habitualmente se presenta con un comienzo brusco de los síntomas. El debut suele producirse en la infancia o en la juventud.

La diabetes mellitus tipo 2 es mucho más frecuente (ratio >10:1)¹⁰⁴ y constituye por tanto un problema sanitario de mucha mayor magnitud. Es un desorden progresivo que se inicia con resistencia asintomática a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. Progresivamente, se produce un déficit secretor de la célula beta del páncreas, lo que finalmente conlleva a la elevación de las cifras de glucemia. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 aumenta lenta y progresivamente con la edad de los individuos.

Un tercer tipo de diabetes mellitus es conocido como diabetes secundaria, y está constituido por un grupo heterogéneo de enfermedades. Un cuarto grupo lo compone la diabetes gestacional.

1.9. DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS

Los criterios actualmente vigentes de la *American Diabetes Association*¹⁰³ para el diagnóstico de diabetes mellitus incluyen tres posibles situaciones. En primer lugar, se puede diagnosticar a una persona de diabetes mellitus cuando presenta al azar una glucemia ≥ 200 mg/dl acompañada de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicable de peso). En segundo lugar se puede hacer un diagnóstico de diabetes cuando se objetiva una glucemia basal ≥ 126 mg/dl tras al menos 8 horas de ayuno. Finalmente, se puede diagnosticar de diabetes cuando se obtiene una glucemia ≥ 200 mg/dl dos horas después de la ingesta de 75 gr de glucosa.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse con una repetición del test en un día diferente.

1.10 IMPORTANCIA SANITARIA DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes tipo 2 representa la mayor carga para el sistema sanitario, ya que más del 90%¹⁰⁴ de los casos de diabetes en el mundo son de tipo 2. Al envejecer globalmente la

población, seguir dietas poco saludables, crecer la obesidad y adoptarse unos estilos de vida cada vez más sedentarios, la magnitud del problema tenderá a incrementarse en las próximas décadas.

En España, no hay ningún trabajo realizado sobre una muestra representativa nacional (de todo el Estado) y que haya usado datos medidos para valorar la prevalencia de diabetes; sin embargo, si se han hecho diversos estudios en diferentes regiones españolas.¹⁰⁵ Un metaanálisis basado en estudios con datos medidos, estima que la prevalencia de diabetes se sitúa alrededor del 8% en mujeres y del 12% en varones.³¹

En EEUU la prevalencia de diabetes se situaba en el 15,8% en el año 2005, lo que suponía casi un incremento de tres veces en la prevalencia de diabetes que había en 1980.¹⁰⁶

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con diversas complicaciones agudas (coma hiperosmolar o hipoglucemias secundarias al tratamiento) y crónicas. La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en adultos entre 20 y 74 años.¹⁰⁷ Además, en los países desarrollados la diabetes mellitus es la primera causa de enfermedad renal terminal.¹⁰⁸ Asimismo la diabetes aumenta de forma muy importante el riesgo cardiovascular; de hecho, según un estudio, los pacientes diabéticos sin infarto previo de miocardio tienen una mortalidad cardiovascular similar a los pacientes no diabéticos que han tenido un infarto de miocardio previamente.¹⁰⁹

1.11 EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Diversos factores se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Estos factores de riesgo se pueden clasificar en dos grandes grupos: factores modificables y factores no modificables. Entre los factores no modificables destacan los

factores genéticos, la raza, la edad,¹¹⁰ o una glucemia elevada dentro de la normoglucesmia.¹¹¹

Entre los factores de riesgo modificables el sobrepeso y la obesidad son los más importantes. En el NHS,⁵⁵ el RR era de 20,1 para IMC de 30,0 a 34,9 kg/m² y de 38,8 para IMC \geq 35 kg/m², (comparado con un IMC $<$ 23 kg/m²). Incluso un IMC en el rango alto dentro de la normalidad (23 a 24,9 kg/m²) se asociaba con un riesgo elevado de diabetes mellitus tipo 2 [RR 2,67 (IC 95%: 2,13 a 3,34)]. En esa cohorte un 61% (IC 95%: 58% a 64%) de los casos de diabetes se podían atribuir al sobrepeso u obesidad (usando 25 kg/m² como punto de corte). Además la obesidad abdominal valorada con el perímetro de la cintura o el cociente cintura/cadera predijo el riesgo de diabetes independientemente del IMC.¹¹² Por otro lado, una ganancia de peso durante la edad adulta también se ha asociado con un riesgo aumentado de diabetes.⁵⁹ Asimismo, se ha sugerido que la duración de la condición de sobrepeso y obesidad pueda estar relacionada con un aumento del riesgo de diabetes mellitus. Se han hallado RR alrededor de 2 para individuos que permanecían moderadamente obesos durante más de 5 años cuando se comparaban con aquellos que lo habían sido durante menos de 5 años.⁵⁷

El papel del ejercicio físico¹¹³ y el sedentarismo¹¹⁴ como factor de riesgo de diabetes mellitus es bien conocido. En el NHS se evaluó el impacto del sobrepeso y la actividad física sobre el riesgo de diabetes. Usando como referencia el grupo de mujeres activas físicamente y con IMC $<$ 25 kg/m², el RR de diabetes tipo 2 fue de 16,8 (IC 95%: 14,0 a 20,0) para mujeres obesas (IMC \geq 30kg/m²) y sedentarias; 10,7 (IC 95% 8,7 a 13,2) para aquellas que eran activas pero obesas; y 2,08 (IC 95%: 1,66 a 2,61) para aquellas delgadas pero inactivas. En ese estudio, tanto la inactividad física como la obesidad contribuyeron de forma independiente al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, pero la

magnitud del riesgo asociado con la obesidad fue mucho mayor que el de la inactividad física.

En cuanto a la dieta, el consumo de alimentos con un índice glicémico elevado se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes.¹¹⁵ Durante mucho tiempo las directrices dietéticas convencionales recomendaban un incremento en el porcentaje de calorías procedente de carbohidratos para conseguir así una dieta baja en grasa (*low-fat diet*). Aunque los carbohidratos en sí mismos no desempeñan un papel como factores de riesgo de diabetes tipo 2, hay algunos alimentos ricos en carbohidratos que sí se comportan como factor de riesgo. De gran importancia es el índice glicémico que es una cualidad propia de cada alimento rico en hidratos de carbono. El índice glicémico representa un indicador de la capacidad respectiva de cada carbohidrato para elevar la glucemia posprandialmente.^{116 117} El índice glicémico compara la respuesta de la glucemia posprandial frente a alimentos específicos con referencia al nivel inducido por glucosa pura. Existen tablas muy completas¹¹⁷ que proporcionan el índice glicémico para cada alimento específico (ricos en carbohidratos). Los carbohidratos con un alto índice glicémico pueden actuar incrementando la demanda de insulina, acentuando la hiperinsulinemia, especialmente en quienes ya tienen sobrepeso, y constituyendo así un importante determinante dietético de la aparición de diabetes, como han puesto de manifiesto estudios de cohortes en EEUU.^{118 119} La combinación de alto índice glicémico y baja ingesta de fibra cereal fue la que se asoció a mayor riesgo. Los alimentos que se mostraron más protectores fueron los cereales ricos en fibra que se consumen fríos en el desayuno y los productos integrales, mientras que los que se asociaron a mayor riesgo fueron las bebidas carbonatadas azucaradas,¹²⁰ el pan blanco, el arroz y las patatas. Un concepto relacionado con el índice glicémico es el de la carga glicémica total, que supone sumar la ingesta de carbohidratos, pero ponderándolos

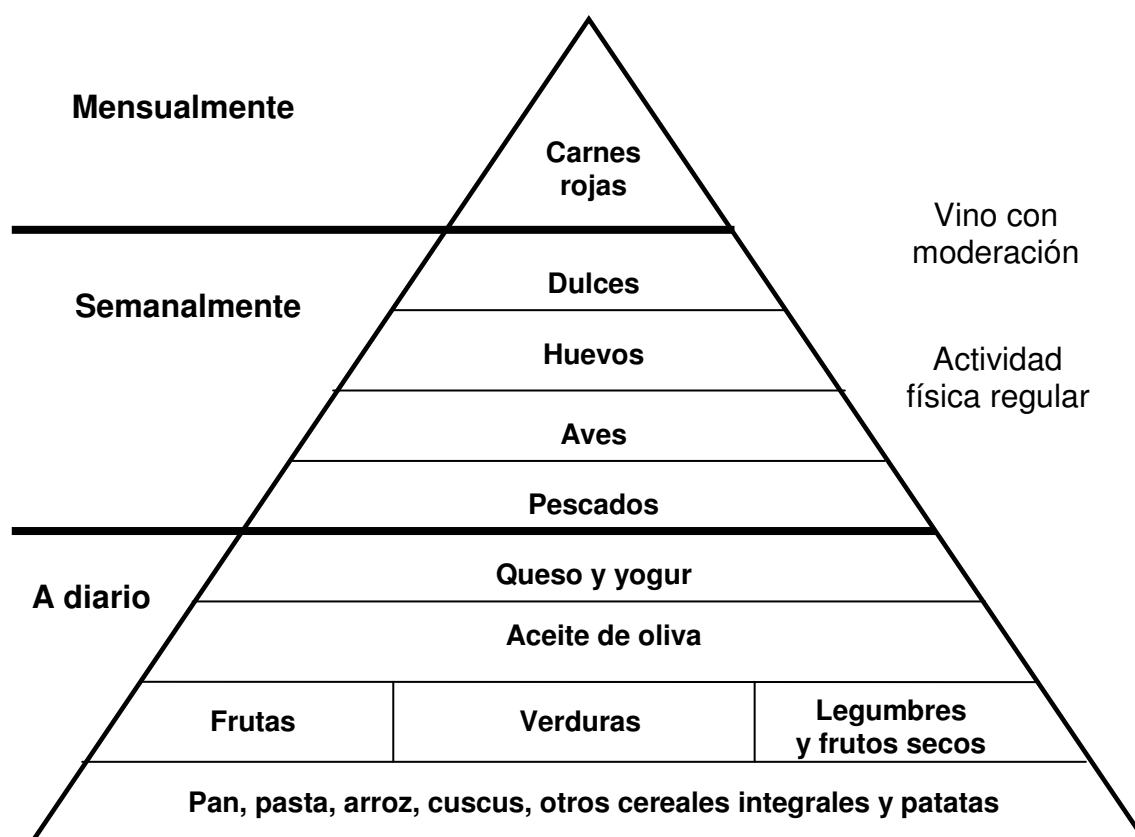
(multiplicándolos) por su índice glicémico. Por otro lado, el consumo moderado de alcohol se ha mostrado protector,^{55 121} así como el café.¹²²⁻¹²⁴

1.11. LA DIETA MEDITERRANEA

En el contexto del estudio de los patrones alimentarios, el patrón de la Dieta Mediterránea tradicional es un paradigma que ha despertado interés creciente, ya que podría ser determinante de las bajas tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica encontrada en los países mediterráneos. Este patrón puede suponer una alternativa más saludable y de más fácil cumplimiento para la población general que la recomendación clásica basada en una “dieta baja en grasas”.¹²⁵ Dado que hay una milenaria tradición de seguimiento del patrón mediterráneo sin evidencia de que se haya asociado a riesgos importantes, la Dieta Mediterránea es atractiva e interesante para la Medicina Preventiva y Salud Pública, pues puede ser la aproximación ideal para desarrollar políticas nutricionales.

El concepto de Dieta Mediterránea tuvo su origen en el estudio ecológico *Seven Countries Study* iniciado por Ancel Keys en los años 1950. Dicho estudio mostró que, a pesar de la alta ingesta de grasa de la población de la isla de Creta en Grecia, sus habitantes tenían incidencias muy bajas de enfermedad coronaria, de ciertos tipos de cáncer y una larga expectativa de vida.^{126 127} La Dieta Mediterránea tradicional se puede definir basándose en el patrón dietético seguido en las regiones productoras de aceite de oliva en torno al Mediterráneo (principalmente Creta, Grecia, sur de Italia) a finales de los años cincuenta y principios de los años sesenta.

Figura 1.3. Pirámide de Dieta Mediterránea



Existe cierta heterogeneidad en el consumo de alimentos entre los diversos países mediterráneos, por lo que habría que hablar de “Dietas Mediterráneas” más que de una sola Dieta Mediterránea.¹²⁸ Las características fundamentales de la Dieta Mediterránea se pueden resumir en una pirámide (Figura 1.3).¹²⁹ Con el fin de valorar la adherencia a dicho patrón dietético Trichopoulos et al. crearon un índice que ha sido ampliamente utilizado por su simplicidad.¹³⁰ Originalmente, este índice incluía solo ocho componentes para definir la Dieta Mediterránea: un elevado cociente de grasas monoinsaturadas/saturadas, una ingesta moderada de alcohol, una ingesta elevada de legumbres, cereales, frutas y frutos secos, verduras, una baja ingesta de carne y una ingesta moderada de productos lácteos. Posteriormente los mismos autores añadieron una elevada ingesta de pescado.¹³¹ El índice asigna una puntuación de 0 o 1 según la ingesta diaria de cada uno de los nueve componentes. Exceptuando el alcohol, se usan

las medianas de consumo (específicas por sexo) como puntos de corte.^{130 131} Para cada uno de los componentes protectores (cociente grasa monoinsaturadas/saturadas, legumbres, cereales, frutas, verduras o pescado) los participantes reciben un punto si su ingesta está por encima de la mediana. Los participantes reciben también un punto si la ingesta está por debajo de la mediana para los dos componentes de la dieta no protectores (lácteos y consumo de carne). Para el alcohol se otorga un punto si el consumo está entre 10 y 50 g/día para los hombres y entre 5 y 25 g/día para las mujeres. Si los participantes tienen todas las características de la Dieta Mediterránea, su puntuación es la máxima (nueve puntos), si no tienen ninguna de las características su puntuación es la mínima (cero puntos).

Un estudio realizado con la cohorte SUN¹³² en el que se evaluaba la asociación entre¹³³ Dieta Mediterránea y obesidad encontró una menor ganancia cruda de peso durante el seguimiento en los participantes con mayor adherencia al patrón de Dieta Mediterránea, aunque esta menor ganancia no fue significativa tras el análisis multivariable. Méndez et al.¹³⁴ en un estudio prospectivo con tres años de seguimiento encontraron que aquellos participantes con mayor adherencia a la Dieta Mediterránea tenían una menor incidencia de obesidad durante el seguimiento. Un reciente metaanálisis¹³⁵ apoya el papel preventivo de la Dieta Mediterránea en el desarrollo de sobrepeso/obesidad. Además, en el estudio SUN¹³⁶ encontramos que tras un seguimiento de 74 meses los participantes con mayor adherencia basal al patrón de Dieta Mediterránea tenían una menor incidencia de síndrome metabólico. Un ensayo clínico¹³⁷ en el que se aleatorizó a participantes con síndrome metabólico a recibir Dieta Mediterránea o una dieta control (50-60% carbohidratos, 15-20% de proteínas y <30% de grasas) observó que aquellos participantes aleatorizados al grupo de Dieta Mediterránea tenían menor peso, menor glucemia y menor prevalencia de síndrome metabólico tras dos años de seguimiento. El

ensayo PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea)¹³⁸ es un ensayo de campo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y controlado con tres brazos: Dieta Mediterránea con aceite de oliva virgen, Dieta Mediterránea con frutos secos y un grupo control que debe seguir las recomendaciones dietéticas tradicionales sobre una dieta baja en grasas. Son elegibles para participar en este estudio varones de entre 55 y 80 años y mujeres entre 60 y 80 años con diabetes mellitus tipo 2 o con tres o más factores de riesgo cardiovascular pero sin enfermedad cardiovascular previa. En este ensayo, aquellos participantes aleatorizados a las Dietas Mediterráneas presentaron menor glucemia en ayunas y una menor resistencia a la insulina tras tres meses de seguimiento que aquellos aleatorizados a la dieta baja en grasas. Sin embargo, pocos estudios prospectivos han evaluado específicamente el papel de la Dieta Mediterránea sobre el riesgo de desarrollar diabetes en población Mediterránea sana. Un estudio prospectivo realizado en Italia, encontró una asociación inversa entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y la incidencia de diabetes.¹³⁹ No obstante, todos los miembros de este estudio habían tenido previamente un infarto de miocardio y la valoración del patrón de Dieta Mediterránea tenía limitaciones dado que se valoraban pocos ítems. Por eso creemos necesario evaluar la asociación entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y la incidencia de diabetes usando un cuestionario de frecuencia de alimentos previamente validado para medir la dieta.

Es probable que la pérdida de seguimiento de este patrón de Dieta Mediterránea y el aumento de la ingesta de otro tipo de alimentos como bebidas azucaradas carbonatadas, comida rápida, o carne roja^{120 140 141} sea responsable, al menos en parte, del aumento de la obesidad y, en consecuencia, de diabetes que se ha producido en España. Aunque se estudió la tendencia de obesidad hasta el año 1997¹² y posteriormente hasta el año 2001,¹³ en una muestra representativa de la población española, como es la ENS, ningún

trabajo lo ha estudiado posteriormente. Por ello, nos hemos propuesto estudiar la tendencia de la obesidad en España hasta el año 2003 usando muestras representativas de la población, ENS, pero también usando una fuente independiente de datos, el estudio SUN. En el caso de la diabetes mellitus la falta de estudios a nivel nacional es todavía mayor, por lo que también nos propusimos estudiar la tendencia de dicha patología en España en los últimos años. Aunque el estudio DORICA^{2 28 29} ha estimado la prevalencia de obesidad en distintas regiones, no hay en España trabajos a nivel autonómico de la prevalencia de obesidad que hayan usado muestras representativas y una metodología similar en los últimos años;^{14 142} tampoco hay datos sobre la prevalencia de diabetes que cumplan estas características aunque se han hecho diversos estudios en diferentes regiones.¹⁰⁵

Además del cambio de los hábitos dietéticos otros factores pueden contribuir a la creciente prevalencia de obesidad, como es la disminución de la actividad física. En un estudio realizado a nivel Europeo se concluyó que la disminución de la actividad física puede estar detrás de la creciente prevalencia de obesidad.⁸⁹ Sin embargo, faltan en nuestro país estudios prospectivos con muestras grandes y un tiempo de seguimiento importante que evalúen la asociación entre el ejercicio físico y el cambio de peso. Asimismo, el cese del tabaquismo también se ha asociado con un aumento de la prevalencia de obesidad;¹⁴³ algunos estudios incluso han observado mayor ganancia de peso de forma prospectiva en fumadores activos.¹⁴⁴ En España, no obstante, las valoraciones longitudinales, con seguimiento a largo plazo, que hayan estudiado la asociación entre estos dos importantes factores de riesgo cardiovascular son escasas¹³³ por lo que quisimos valorarlas en el presente trabajo.

Objetivos

2.1. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo general es conocer la situación epidemiológica de la obesidad y la diabetes mellitus en España desde 1997 a 2003, y valorar prospectivamente el efecto del ejercicio físico y del tabaquismo sobre el cambio de peso o el desarrollo de sobrepeso/obesidad en la cohorte SUN, así como estudiar el papel de la Dieta Mediterránea en la prevención de la diabetes mellitus.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Validar el peso, IMC y diabetes mellitus, auto-referidos en la ENS.
- b) Estudiar la tendencia de la prevalencia de la obesidad en España entre 1997 y 2003.
- c) Conocer la tendencia de la prevalencia de la diabetes mellitus en España entre 1997 y 2003.
- d) Valorar la distribución de la obesidad en las distintas Comunidades Autónomas.
- e) Estudiar la distribución de la diabetes mellitus en las distintas Comunidades Autónomas.
- f) Evaluar longitudinalmente el efecto del ejercicio físico y de los cambios en la actividad física sobre el cambio de peso corporal en la cohorte SUN.
- g) Estimar longitudinalmente el efecto del tabaquismo y los cambios en el hábito tabáquico sobre el cambio de peso corporal en la cohorte SUN.
- h) Valorar longitudinalmente el efecto de la adherencia a la Dieta Mediterránea sobre la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte SUN.

Métodos

3.1. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD

3.1.1. La Encuesta Nacional de Salud (ENS)

La ENS, “Encuesta Nacional de Salud”, es un estudio transversal que se realiza periódicamente en España seleccionando una muestra representativa de la población general de todo el país. La muestra se estructura en cuatro oleadas que se aplican trimestralmente.

Se utilizaron datos de la Encuestas Nacionales de Salud españolas de los años 1997,¹⁴⁵ 2001¹⁴⁶ y 2003¹⁴⁷ (Anexo 1, Anexo 2 y Anexo 3, respectivamente). Las encuestas de 1997 y del 2001, fueron realizadas por el CIS (Centro de Investigaciones Sociológicas), y se obtuvieron por un muestreo polietápico, estratificado por conglomerados, con selección de las unidades primarias de muestreo (municipios), y de las unidades secundarias (secciones) de forma aleatoria proporcional y de las unidades últimas (individuos) por rutas aleatorias y cuotas de sexo y edad. La muestra de adultos está compuesta por la población española no institucionalizada de 16 o más años. En la muestra para la ENS 2003, realizada por el INE (Instituto Nacional de Estadística), las unidades de primera etapa fueron las secciones censales y las unidades de segunda etapa las viviendas familiares principales. Dentro de ellas no se realizó submuestreo alguno, investigándose a todos los hogares que tenían su residencia habitual en las mismas. Dentro de cada hogar se seleccionaba a un adulto (16 o más años). La ENS 1997 es autoponderada. En las Encuestas de 2001 y 2003 los sujetos tienen un coeficiente de ponderación para asegurar la representatividad poblacional. Las ENS de los años 2001 y 2003 son también representativas a nivel autonómico.

3.1.2. Sujetos y cuestionarios de la ENS

La ENS de salud de 1997 está compuesta por 6.396 participantes, la del 2001 por 21.067 participantes y la del 2003 por 21.650 participantes.

Las Encuestas Nacionales de Salud de todos estos años incluyen extensos cuestionarios para valorar los siguientes aspectos fundamentales: el estado de salud del participante, hábitos alimentarios, consumo de alcohol o tabaco, peso y talla, capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria, nivel cultural y tipo de trabajo del participante.

3.1.3. Variables clínicas de interés

La información sobre el peso y la altura de los participantes en las ENS se obtuvo a partir de las respuestas de los participantes a las siguientes preguntas: “¿Podría decirme cuánto pesa, aproximadamente, sin zapatos ni ropa?” “¿y cuánto mide, aproximadamente, sin zapatos?”, respectivamente. En 1997 respondieron al peso 5.983 participantes y a la altura 5.790 participantes. En la ENS 2001 respondieron al peso 19.955 participantes y 19.427 participantes a la talla. En la ENS 2003 respondieron al peso 21.286 participantes y a la talla 21.304 participantes.

La prevalencia de diabetes mellitus se obtuvo también a partir de datos auto-declarados por los participantes. En la encuesta de 1997 y del 2001 se preguntaba “En la tarjeta que voy a enseñarle aparecen una serie de enfermedades crónicas ¿le ha dicho su médico que Vd. padece actualmente alguna de ellas? El entrevistado respondía sí o no a: “diabetes (azúcar elevado)” entre otras patologías crónicas. En la ENS 2003 se preguntaba “¿Le ha dicho su médico que padece de forma crónica alguna de las siguientes enfermedades o problemas de salud en la actualidad?” El entrevistado respondía sí o no a: “diabetes (azúcar elevado)” entre otras patologías crónicas. En la

ENS 1997 respondieron a la pregunta de diabetes 6.284 participantes, en 2001 respondieron 20.954 participantes y en 2003 respondieron 21.650 participantes.

3.1.4. Otras variables

Se recogía información sobre variables sociodemográficas como la edad, sexo o lugar de residencia del entrevistado entre otras. Para clasificar a los participantes según el nivel de estudios del cabeza de familia, en la ENS 1997 y en la ENS 2001 se elegía el nivel de estudios del entrevistado si éste era el cabeza de familia y en caso contrario se elegía el nivel de estudios del cabeza de familia; en la ENS del 2003 hay una sola pregunta en la que se indica el nivel de estudios del cabeza de familia. La categoría que en la ENS 2003 se definía como “analfabetos o sin estudios” equivalía en ENS 1997 y en ENS 2001 a las categorías: “analfabetos” o “algunos estudios primarios”. La categoría que en ENS 2003 se definía como “primarios o secundarios de primer ciclo” equivalía en ENS 1997 y ENS 2001 a: “estudios primarios”, “bachillerato elemental, EGB” o “formación profesional I”.

3.2. EL ESTUDIO SUN

3.2.1. La cohorte SUN

Este estudio forma parte del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). El proyecto SUN es una cohorte dinámica cuyos participantes en su totalidad son graduados universitarios, la cohorte está diseñada para establecer la asociación entre dieta, tabaquismo, actividad física y otras exposiciones y la ocurrencia de diversas patologías incluido el cambio de peso y la obesidad. Fue diseñada en colaboración con la *Harvard School of Public Health*, usando una metodología similar a la de las grandes

cohortes americanas como el *Nurses' Health Study (NHS)* o el *Health Professionals Follow-up Study (HPFS)*.^{148 149}

3.2.2. Reclutamiento

Antes de comenzar el reclutamiento de los participantes, se realizó un estudio piloto para valorar la viabilidad de la cohorte. En este estudio piloto se comprobó que existía suficiente variabilidad en el consumo de los alimentos más representativos de la Dieta Mediterránea, confirmando que esta población ofrecería un rango de exposiciones suficiente como para detectar posibles asociaciones dieta-enfermedad.¹⁵⁰

El reclutamiento de los participantes se ha realizado en diversos colectivos:

- Agrupación de graduados de la Universidad de Navarra (Alumni Navarrensium).
- Colegio de enfermería de Navarra.
- Miembros con título universitario de la aseguradora sanitaria de la Clínica Universidad de Navarra (Asistencia Clínica Universitaria de Navarra (ACUNSA)).
- Alumnos recién graduados de la Universidad de Navarra.
- Padres (con título universitario) de alumnos actuales de la Universidad de Navarra.
- Miembros de otros colegios profesionales de diversas Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, Comunidad Valenciana).

A los miembros de estos colectivos se les envió una carta de invitación, describiéndoles brevemente los objetivos del estudio, explicándoseles lo que supondría su participación

y la colaboración que se les pediría a lo largo del tiempo. Junto con la carta de invitación, se proporcionaba el cuestionario basal de la cohorte (C_0) y un sobre de respuesta a franquear en destino.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la Clínica de la Universidad de Navarra. Se consideró que la respuesta al cuestionario equivalía al consentimiento informado de los individuos a participar en el estudio.

3.2.3. Seguimiento

Con el objeto de facilitar el seguimiento de los participantes de la cohorte, a todos ellos se les pedía que proporcionaran dos direcciones de correo (personal y una dirección alternativa, como la del trabajo o la de una segunda vivienda) y el nombre y datos de contacto de un familiar o amigo del participante.

El seguimiento de los participantes se está realizando mediante cuestionarios enviados por correo cada dos años. Para maximizar la retención de los participantes en la cohorte se están llevando a cabo hasta seis envíos a los individuos que no responden, el último de ellos por correo certificado. Asimismo, se están utilizando otros medios para contactar con los participantes perdidos: búsquedas en Internet (Páginas Blancas) o contacto a través de Alumni Navarrensís.

En los años en que no se envía cuestionario de seguimiento, a todos los participantes de la cohorte SUN se les hace llegar una carta recordatorio, con noticias sobre el estudio y recordándoles la necesidad de actualizar sus datos en el caso de que hayan cambiado de domicilio.

A fecha de Febrero del 2008 el Proyecto SUN incorporaba 19.037 participantes que habían completado el cuestionario basal.

3.2.4. Cuestionario basal

Una vez que se recibe un cuestionario basal en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra, éste se procesa de manera estandarizada. En primer lugar, los datos ‘administrativos’ (nombre, direcciones) del participante se introducen en una base de datos (base de datos administrativa) cuyo acceso es restringido y no tiene conexión a la red. A continuación, se lleva a cabo la supervisión manual para verificar si se contestó correctamente y la codificación del cuestionario para algunas variables. Posteriormente, se realiza la lectura óptica del mismo, pasando esa información a una base de datos en formato SPSS donde a cada participante sólo se le identifica con un código numérico. Así se mantiene en todo momento la confidencialidad respecto a la identidad de los participantes.

En el cuestionario basal se pueden distinguir diversos apartados. Un ejemplar del mismo se puede consultar en el Anexo 4.

3.2.4.1. Variables sociodemográficas

El cuestionario recoge información sobre fecha de nacimiento, sexo, nivel máximo de estudios alcanzado, carrera universitaria cursada, estado civil, situación laboral, número de hijos, número de personas con las que vive el participante.

3.2.4.2. Actividad física

Para la valoración de la actividad física se utiliza un cuestionario de frecuencia de práctica de actividades adaptado del cuestionario empleado en el NHS y el HPFS.^{151 152} El cuestionario utilizado en el estudio SUN indaga sobre la participación en 17 actividades deportivas diferentes y el tiempo semanal dedicado a cada una de ellas (10 categorías: “desde nunca” a “más de 11 horas a la semana”). Se añade otra pregunta

para cada actividad sobre el número de meses al año en que se practica. Para cuantificar el volumen de actividad física durante el tiempo libre, se asignan equivalentes metabólicos (METs) a cada actividad. Los METs representan la cantidad de energía empleada por el organismo durante la realización de una actividad física respecto a la empleada estando sentado y en reposo.^{89 153} Para estimar la cantidad total de actividad física en una semana (METs-horas) se multiplicó el número de horas semanales dedicadas a una determinada actividad por la asignación de equivalentes metabólicos específica de esa actividad. Por último, sumando los METs-horas correspondientes a todas las actividades durante una semana se obtuvo la cantidad total de METs-horas/semana recreacionales de cada participante en el estudio, que comprobamos que estaba adecuadamente correlacionada (Rho de Spearman = +0,51; $p < 0,001$) con el gasto energético medido de forma objetiva con un acelerómetro triaxial en un estudio de validación realizado en una submuestra de la cohorte.¹⁵⁴

3.2.4.3. Tabaco y otros estilos de vida

En el cuestionario basal los participantes resumían su hábito tabáquico en tres categorías: nunca fumador, fumador actual -detallando a distintas edades (<15 años, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 y 60 años o más) el número de cigarrillos (1-4, 5-14, 15-24, 25-34, 35-44 y más de 45 cigarrillos)- y exfumador (precisando el tiempo desde que dejó de fumar: <1 año, 1-2, 3-5, 6-9 y más de 10 años). También se preguntaba en el cuestionario basal si el participante fumaba en pipa o puros.

Otras variables de estilo de vida que se recogían en el cuestionario basal eran: la exposición pasiva al tabaco, el consumo de alcohol, uso del cinturón de seguridad y/o casco, número de kilómetros conducidos anualmente en moto y/o coche y uso de cremas fotoprotectoras.

3.2.4.4. Variables clínicas y antropométricas

El cuestionario incluía preguntas sobre la presencia de un diagnóstico médico de diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, entre otras patologías. Asimismo, se recogía información sobre los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, cáncer, diabetes y obesidad.

La información sobre el peso y la talla era auto-declarada. En un estudio realizado en todos los participantes del estudio SUN que habían sido pesados y tallados en un plazo no superior a 3 meses tras responder al cuestionario en la Clínica Universidad de Navarra (n = 70), se observó una correlación muy alta entre el peso referido en el cuestionario y el peso medido ($r = 0,99$; 95% IC: 0,98 a 0,99), con un error relativo medio ($[(\text{declarado} - \text{medido})/\text{medido}] \times 100$) de -1,45% (IC 95%: -2,03% a -0,86%).¹⁵⁵

3.2.4.5. Evaluación dietética

La dieta se valoró utilizando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CSFC) previamente validado en España por Martín-Moreno et al.¹⁵⁶ En el estudio de validación de este cuestionario, comparando la ingesta de nutrientes según el cuestionario y según tres registros de 4 días cada uno, separados 3 meses entre sí, se observaron unos coeficientes de correlación atenuados entre un mínimo de 0,45 para la vitamina A y un máximo de 0,90 para el consumo de alcohol. En relación con el grado de mala clasificación, únicamente el 3% de los individuos clasificados en el quintil más alto o más bajo según el registro de alimentos tenían asignado el quintil más bajo o más alto respectivamente según el CSFC. Este CSFC ya ha sido utilizado previamente por el departamento de Medicina Preventiva y Salud

Pública de la Universidad de Navarra en otros trabajos, incluyendo un estudio de casos y controles para evaluar factores dietéticos asociados con la incidencia de un primer infarto de miocardio.¹⁵⁷⁻¹⁶¹

Al cuestionario original de Martín-Moreno se le han añadido pequeñas modificaciones para adaptarlo a los objetivos específicos del proyecto SUN. La versión empleada en el proyecto SUN cubre 136 ítems e incluye una sección de preguntas abiertas para suplementos de vitaminas y/o minerales y otros alimentos no especificados en el cuestionario junto con otra nueva sección más específica sobre los patrones de consumo típicos de la Dieta Mediterránea (por ejemplo: más detalles sobre tipo de vinos y tipos de grasas) y algunas cuestiones sobre actitudes y prácticas frente a los alimentos y la salud. Además, se incluye una pregunta específica indagando sobre la adherencia a dietas especiales.

Para cada uno de los alimentos incluidos en el cuestionario se especifica un tamaño de la ración y se ofrece la posibilidad de elegir entre 9 posibles frecuencias de consumo de ese alimento (desde ‘nunca o casi nunca’ hasta ‘más de seis veces al día’). Este tipo de cuestionarios ofrecen una buena aproximación a la dieta actual y reciente del individuo.

Las variables dietéticas se ajustaron por energía según el método de los residuales propuesto por Willett.¹⁶² Para ajustar por ingesta energética total mediante este método se ejecuta un modelo de regresión lineal donde el alimento o nutriente específico constituye la variable dependiente y las calorías totales de la dieta se usan como variable independiente. Posteriormente, se suman los residuales obtenidos a la media de ingesta del nutriente o alimento. Esta nueva variable será la que se utilice en

todos los análisis. Ésta es la aproximación recomendada también por la Enciclopedia de métodos epidemiológicos.¹⁶³ El ajuste por energía total es necesario por dos motivos:

* El ejercicio físico puede actuar como factor de confusión, ya que a medida que se realiza más ejercicio físico aumenta el consumo energético total y el consumo de cada nutriente individual. Y, a su vez, el ejercicio físico se relaciona con el desenlace de estudio (la ganancia de peso).

* Este método permite corregir por la infradeclaración o sobredeclaración de consumo de alimento de un individuo.

En esta cohorte para efectuar el ajuste por energía total y obtener los residuales se ajustaron modelos de regresión distintos para hombres y para mujeres. Una vez que se realizó el ajuste por energía, el consumo de cada alimento o nutriente se categorizó en grupos.

3.2.5. Cuestionarios de seguimiento

El cuestionario de seguimiento a los dos años (C_2) (Anexo 5) recoge información sobre nuevos diagnósticos de enfermedades (entre los que se incluye la diabetes mellitus) y sobre otros sucesos relacionados con la salud. Asimismo, indaga sobre el peso actual del individuo, cambios de dieta y de la actividad física así como de otros estilos de vida.

La tasa de seguimiento de los individuos en la cohorte superó el 90% para los dos primeros años de seguimiento.

El cuestionario de seguimiento a los cuatro años (C_4) (Anexo 6) recoge también información sobre nuevos diagnósticos de enfermedades (entre los que se incluye la diabetes mellitus) y sobre otros sucesos relacionados con la salud. En el

cuestionario C_4 se pregunta sobre el peso actual del participante, cambios de la dieta y la actividad física así como sobre el tabaquismo y otros estilos de vida.

La tasa de seguimiento de los individuos en la cohorte fue del 80% para los cuatro primeros años de seguimiento.

El cuestionario de seguimiento a los seis años (C_6) (Anexo 7) recoge también información sobre nuevos diagnósticos de enfermedades (entre los que se incluye la diabetes mellitus) y sobre otros sucesos relacionados con la salud. En el cuestionario C_6 se pregunta sobre el peso actual del participante, cambios de la dieta, hábito tabáquico y otros estilos de vida.

La tasa de seguimiento de los individuos en la cohorte fue del 80% para los seis primeros años de seguimiento.

En este trabajo se definió como cambio de peso (o IMC) a la diferencia entre el peso (o IMC) corporal de los sujetos en el cuestionario de seguimiento (C_2 o C_4) y el peso corporal (o IMC) de los mismos en el cuestionario basal (C_0). Se definió como nuevo caso de diabetes a aquel participante que no refería dicha condición en el cuestionario basal pero si la refería en alguno de los cuestionarios de seguimiento.

3.2.6. Criterios de inclusión y de exclusión

Se excluyeron de los análisis aquellos participantes que eran extremos (*outliers*) para el IMC corporal basal, el cambio de IMC y la actividad física basal. Se consideraron *outliers* a aquellos cuyos valores están separados >3 veces el rango intercuartílico del percentil 25 o del percentil 75.¹⁶⁴ Asimismo se excluyeron aquellos participantes con valores perdidos para alguna de las variables consideradas en el análisis.

3.3. MÉTODOS ESPECÍFICOS DE CADA OBJETIVO

3.3.1. Validación del peso e IMC auto-declarados

El estudio de validación se realizó en el departamento de Salud Laboral del Servicio Navarro de Salud. A las personas que acudían a dicha consulta se les preguntaba si querían participar en un estudio realizando una encuesta breve. Sólo tras hacer la encuesta, con las preguntas formuladas igual que en la ENS, se les pedía a los participantes el consentimiento informado para proceder con el resto del estudio. De esta forma, los participantes desconocían, en el momento de realizar la encuesta, que posteriormente se validarían los datos declarados, tallándoseles y pesándoseles descalzos y con ropa ligera, y solicitando la determinación de glucemia en sangre venosa en ayunas.

Se seleccionaron a 120 participantes en el Departamento de Salud Laboral. Dada la escasa prevalencia de diabetes mellitus en la población de estudio, para llevar a cabo la validación de la diabetes mellitus se seleccionó, además, a 27 personas procedentes del Servicio de Endocrinología que acudían por primera vez y no por diabetes mellitus. En total se seleccionó a 147 participantes; de estos, 27 se reclutaron en la consulta de Endocrinología y sólo participaron en el estudio de validación de la diabetes mellitus. Todos los participantes fueron seleccionados entre Noviembre de 2005 y Noviembre de 2006.

Se consideró que un paciente refería ser diabético cuando respondía afirmativamente a una pregunta formulada en términos idénticos a los de la ENS, en caso contrario se le consideraba como no diabético. Clasificamos al paciente como verdaderamente diabético cuando tenía 2 glucemias plasmáticas ≥ 126 mg/dl en ayunas,¹⁰³ constaba un informe con un diagnóstico médico previo de diabetes mellitus o si tomaba tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus.

Para una información más detallada sobre los métodos seguidos en la realización de este trabajo se pueden consultar los trabajos publicados.* †

Adicionalmente para mejorar la valoración del grado de acuerdo de variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) entre el peso declarado y el peso medido de acuerdo con un modelo de efectos aleatorios.¹⁶⁵ También se representó gráficamente la proporción de discordancia entre los valores de peso e IMC declarados y los medidos. Para ello se utilizó tanto el método de Altman y Bland¹⁶⁶ como un gráfico de acuerdo supervivencia propuesto por Llorca y Delgado-Rodríguez.^{167 168}

3.3.2. Tendencias de la obesidad y diabetes mellitus en España (1997-2003)

Se trata de un estudio en el que se utilizan datos de tres ENS: 1997, 2001, 2003. Cada una de estas encuestas es un estudio transversal y en ellas se le pregunta al participante sobre estas patologías.

Se realizó un estudio de la tendencia temporal de la prevalencia de las enfermedades estudiadas en cada estrato de edad para lo que se realizó un test de ji-cuadrado de tendencia lineal. Para calcular la tendencia global de la prevalencia se aplicó una regresión logística ajustando por edad, sexo y nivel de estudios. Se utilizó como variable independiente el año de calendario en que se realizó la encuesta y se estimaron *odds ratios (OR)* de prevalencia ajustadas para cada año, considerando el primero de la serie como referencia. Se utilizaron términos multiplicativos para valorar la interacción

* Basterra-Gortari FJ, Forga L, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, Martínez-González MA. Validación de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia declaradas en la Encuesta Nacional de Salud. *Endocrinol Nutr* 2007;54:462-6. Disponible en: Publicaciones-Contribución 1.

† Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Validación del índice de masa corporal auto-referido en la Encuesta Nacional de Salud. *An Sist Sanit Navar* 2007;30:373-81. Disponible en: Publicaciones-Contribución 2.

entre el año de calendario y la edad del participante. Se estimó la prevalencia ajustada de cada enfermedad aplicando modelos lineales generalizados.

Una descripción más detallada de los métodos usados en la realización de este estudio se encuentra en nuestro artículo original publicado en Medicina Clínica.*

3.3.3. Comparación de la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus entre Comunidades Autónomas en España

Se utilizaron datos de la ENS 2003 que es un estudio transversal con 21.650 participantes para evaluar la prevalencia de obesidad en las distintas Comunidades Autónomas y, para evaluar la prevalencia de diabetes mellitus, se usaron los datos de la ENS del 2001 y 2003 (n = 42.717).

Utilizamos un modelo lineal generalizado para estimar la prevalencia de obesidad o de diabetes en cada Comunidad Autónoma, ajustando por edad, sexo y nivel de estudios. Para estimar la significación estadística de las diferencias de prevalencia de obesidad entre Comunidades Autónomas ajustamos un modelo de regresión logística en el que se tomó como categoría de referencia a Madrid. Para estimar la significación estadística de las diferencias en la prevalencia de diabetes entre Comunidades Autónomas ajustamos un modelo de regresión de Poisson en el que la categoría de referencia fue Madrid.

Una descripción más detallada de los métodos usados en la realización de este estudio se encuentra en nuestras cartas científicas publicadas en Medicina Clínica.† ‡

* Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA: Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). Med Clin (Barc) 2007;129:405-8. Disponible en: Publicaciones-Contribución 3.

† Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Comparación de la prevalencia de obesidad entre comunidades autónomas. Med Clin (Barc) 2007;129:477. Disponible en: Publicaciones-Contribución 4.

‡ Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. Med Clin (Barc) 2007;129:716. Disponible en: Publicaciones-Contribución 5.

3.3.4. Asociación entre la actividad física y los cambios de peso en la cohorte SUN

Se realizó un análisis prospectivo, con 11.974 participantes seguidos durante 27 meses. Se llevó a cabo una regresión lineal múltiple para valorar la asociación entre la actividad física en el tiempo libre (AFTL) basal y las modificaciones de AFTL durante el seguimiento sobre los cambios de IMC. La variable desenlace fue transformada logarítmicamente: logaritmo del IMC en el cuestionario a los dos años de seguimiento menos logaritmo del IMC en el cuestionario basal, por lo que los resultados se muestran como cambios relativos de IMC (cambios en porcentaje de medias geométricas). Como variables independientes se usó la AFTL basal categorizada en terciles y los cambios de AFTL.

En un segundo lugar, se realizó una regresión logística no condicional en la que la variable dependiente fue la ganancia de 5 kg o más a los dos años de seguimiento.

Una explicación pormenorizada de los métodos utilizados en este trabajo se pueden encontrar en nuestro artículo original aceptado para publicar en *Medicine & Science in Sports & Exercise*.*

3.3.5. Asociación entre el hábito tabáquico y los cambios de peso en la cohorte SUN

Se realizó un análisis prospectivo con 7.565 participantes, seguidos durante 50 meses.

Los participantes se clasificaron según su hábito tabáquico en el cuestionario basal y su hábito tabáquico a los 4 años de seguimiento. Como variable dependiente se utilizó el cambio de peso entre el cuestionario basal y el cuestionario a 4 años. Se llevó a cabo una regresión lineal múltiple por lo que los resultados expresan la diferencia media de cambio de peso de cada categoría con respecto a los nunca fumadores. Asimismo, se

* Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Pardo-Fernandez M, Forga L, Martinez JA, Martínez-Gonzalez MA. Changes in weight and physical activity over two years in Spanish alumni. *Med Sci Sports Exerc* [en prensa] Disponible en: Publicaciones-Contribución 6.

utilizó un modelo de regresión logística no condicional para evaluar la relación entre las distintas categorías de seguimiento y el riesgo de ganar ≥ 5 kg durante el seguimiento.

Los métodos utilizados en el análisis de los datos se muestran de forma completa y con más detalle en el artículo original actualmente sometido a revisión en la Revista Española de Cardiología.*

3.3.6 Asociación entre la adherencia al patrón de Dieta Mediterránea y la incidencia de diabetes en el estudio SUN

Se realizó un análisis prospectivo, con 13.380 participantes seguidos durante 4,4 años. Los participantes con diabetes o con enfermedad cardiovascular en el momento de rellenar el cuestionario basal fueron excluidos del análisis.

Para valorar la adherencia a la Dieta Mediterránea usamos el índice creado por Trichopoulou et al.^{130 131} Se puntuó la adherencia a la Dieta Mediterránea según nueve componentes: un elevado cociente de grasas monoinsaturadas/saturadas, una ingesta moderada de alcohol, una ingesta elevada de legumbres, cereales, frutas y frutos secos, verduras, pescado y una baja ingesta de carne y de productos lácteos. El índice asigna una puntuación de 0 ó 1 según la ingesta diaria de cada uno de los nueve componentes. Exceptuando el alcohol, se usan las medianas de consumo (específicas por sexo) como puntos de corte.^{130 131} Para cada uno de los componentes protectores (cociente grasa monoinsaturadas/saturadas, legumbres, cereales, frutas, verduras o pescado) los participantes reciben un punto si su ingesta esta por encima de la mediana. Los participantes reciben un punto si la ingesta está por debajo de la mediana para los dos componentes de la dieta no protectores (lácteos y consumo de carne). Para el alcohol se otorga un punto si el consumo está entre 10 y 50 g/día para los hombres y entre 5 y 25

* Basterra-Gortari FJ, Forga L, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez JA, Martínez-González MA. Evaluación de los cambios en el peso corporal según el hábito tabáquico: análisis longitudinal de la cohorte SUN. Disponible en: Publicaciones-Contribución 7.

g/día para las mujeres. Si los participantes tienen todas las características de la Dieta Mediterránea, su puntuación es la máxima (nueve puntos), si no tienen ninguna de las características su puntuación es la mínima (cero puntos). Se clasificaron a los participantes en tres categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea: <3, adherencia más baja; 3-6 adherencia intermedia y 7-9 adherencia más alta. Como variable dependiente se utilizó la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Se calculó una regresión de Poisson. Se realizó un test de tendencia lineal para lo que, a todos los sujetos de cada tercil de adherencia a la Dieta Mediterránea, se les asignó el valor de la mediana de su tercil usando dicha variable como continua y ajustando por posibles confusores. Una explicación pormenorizada de los métodos utilizados en este trabajo se pueden encontrar en el artículo original publicado en el *British Medical Journal*.^{*†}

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una regresión logística para el estudio de la prevalencia de obesidad o para el estudio de la ganancia de 3 ó 5 kg (si/no). Para el estudio del cambio de peso o del cambio de IMC se calculó una regresión lineal múltiple. Se utilizó una regresión de Poisson para el estudio de la prevalencia o la incidencia de diabetes.¹⁶⁹

Las afirmaciones sobre significación estadística se refieren al punto de corte convencional, establecido a priori y arbitrario¹⁷⁰ de 0,05 para la totalidad de los estudios realizados. Se calcularon intervalos de confianza (IC) al 95%. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS para Windows v. 13 y 15 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).

* Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51. Disponible en publicaciones-Contribución 8.

† Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Mediterranean diet in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1933-4. Disponible en publicaciones-Contribución 9.

Resultados

4.1. VALIDACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS AUTO-DECLARADA EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD

El objetivo de la primera de las publicaciones fue estudiar la validez de los datos sobre diabetes mellitus en la ENS. La tasa de participación en el estudio fue del 99,2%. En la Tabla 4.1 pueden observarse las características de los 147 participantes del estudio de validación.

TABLA 4.1. Características de los participantes en el estudio de validación de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes.

Diabetes	Número de sujetos	Porcentaje
Total	147	100%
Sexo		
Hombres	25	17,0%
Mujeres	122	83%
Grupo de edad		
18 años o más hasta 45 años	43	29,3%
45 años o más hasta 65 años	82	55,8%
65 años o más	22	15,0%
Nivel cultural		
Analfabetos o sin estudios	6	4,1%
Estudios primarios	54	36,7%
Estudios secundarios	20	13,6%
Estudios universitarios	67	45,6%

El diagnóstico auto-referido de diabetes mostró una sensibilidad del 80% (IC 95%: 44,4% a 97,5%), una especificidad del 100% (IC 95%: 97,3% a 100%) y un índice de concordancia Kappa de 0,88 (IC 95%: 0,72 a 1,00). (Tabla 4.2)

TABLA 4.2. Sensibilidad, especificidad e índice de concordancia Kappa de la diabetes mellitus auto-referida.

Gold Standard	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Kappa (IC 95%)
Diabetes	80,0% (44,4-97,5)	100% (97,3-100)	100% (63,1-100)	98,6% (94,9-99,8)	0,88 (0,72-1)

IC: Intervalo de confianza.

Se presenta la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) e índice Kappa para los datos auto-referidos de diabetes frente al *gold estándar*.

4.2. VALIDACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL AUTO-REFERIDO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD

El objetivo de la segunda publicación (artículo 2º en publicaciones), fue conocer la validez del peso y del IMC en la ENS. La tasa de participación fue del 99,2% y tan sólo dos participantes desconocían su peso y talla al realizar el estudio. En la Tabla 4.3 puede observarse las características de los 120 participantes incluidos en el estudio de validación, respecto a sexo, edad y nivel cultural y profesión sanitaria.

TABLA 4.3. Características de los participantes en el estudio de validación.

	Número de sujetos	Porcentaje
Total	120	100%
Sexo		
Hombres	16	13,3%
Mujeres	104	86,7%
Grupo de edad		
18 años o más hasta 45 años	43	35,8%
45 años o más hasta 65 años	77	64,2%
Nivel cultural		
Analfabetos o sin estudios	2	1,7%
Estudios primarios	36	30,0%
Estudios secundarios	17	14,2%
Estudios universitarios	65	54,2%
Profesión sanitaria		
No	64	53,3%
Sí	56	46,7%

Se observó un error relativo medio del peso de -2,12%, un error relativo medio de la talla de +0,35%, y un error relativo medio del IMC del -2,74%. Un 41,1% de los participantes presentaban un IMC ≥ 25 kg/m², frente a un 33,3% que lo presentaban según los datos auto-referidos. Se observó una infraestimación del IMC auto-referido de -0,71 kg/m² (IC 95%: -0,90 a -0,53). (Tabla 4.4)

Tabla 4.4. Comparación entre los valores de las variables declaradas con los valores de las variables medidas.

	Total n = 117		Mujeres n = 102		Hombres n = 15		p ^b
	Declarado (IC 95%)	Medido (IC 95%)	Declarado (IC 95%)	Medido (IC 95%)	Declarado (IC 95%)	Medido (IC 95%)	
Peso medio (kg)	63,1 (61,0 a 65,2)	64,5 (62,4 a 66,6)	60,9 (59,1 a 63,9)	62,1 (60,2 a 63,9)	78,1 (70,9 a 85,4)	81,1 (74,5 a 87,7)	
Talla media (cm)	162,3 (160,8 a 163,8)	161,8 (160,3 a 163,2)	160,4 (159,2 a 161,5)	159,8 (158,7 a 160,9)	175,4 (169,7 a 181,1)	175,0 (169,5 a 180,5)	
IMC medio (kg/m ²)	23,9 (23,3 a 24,6)	24,6 (23,9 a 25,3)	23,7 (23,0 a 24,4)	24,4 (23,6 a 25,1)	25,3 (23,5 a 27,2)	26,46 (24,6 a 28,3)	
% Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25 kg/m ²)	33,3%	41,1%	29,4%	38,2%	60%	60%	
% Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	7,7%	10,3%	7,8%	9,8%	11,1%	16,7%	
ERM del peso (%)	-2,12 (-2,63 a -1,60)		-1,86 (-2,35 a -1,37)		-3,83 (-6,01 a -1,62)		0,082
ERM de la talla (%)	+0,35 (+0,10 a +0,59)		+0,36 (+0,09 a +0,63)		+0,22 (-0,27 a +0,72)		0,783
ERM del IMC (%)	-2,74 (-3,43 a -2,05)		-2,51 (-3,24 a -1,79)		-4,25 (-6,49 a -2,01)		0,111
Diferencia en el peso (kg) ^a	-1,39 (-1,73 a -1,05)		-1,17 (-1,47 a -0,86)		-2,93 (-4,52 a -1,35)		0,013
Diferencia en la talla (cm) ^a	+0,55 (+0,16 a +0,94)		+0,57 (+0,14 a +1,00)		+0,40 (-0,46 a +1,26)		0,901
Diferencia en el IMC (kg/m ²) ^a	-0,71 (-0,90 a -0,53)		-0,65 (-0,85 a -0,46)		-1,12 (-1,71 a -0,54)		0,065

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

IMC: Índice de masa corporal

ERM: Error relativo medio $\left(\frac{\text{declarado}-\text{medido}}{\text{medido}}\right) \times 100$.

^a declarado menos medido

^b Significación estadística al valorar las diferencias entre sexos (test U Mann-Whitney)

La Figura 1, del artículo 2º de las publicaciones, representa una curva de supervivencia-acuerdo de la proporción de sujetos que tienen un IMC medido superior al referido en un número determinado de unidades (línea continua), la línea discontinua muestra la proporción de sujetos que refieren un IMC superior al medido en un número

determinado de unidades. La magnitud de la infradeclaración fue 2,70 veces mayor que la de la sobreestimación. Por otro lado, al observar el gráfico de dispersión del error relativo del IMC situado en el eje de ordenadas y la media del IMC medido e IMC declarado, tal y como propusieron Altman y Bland, se pudo apreciar que no presenta forma de embudo, sino que fundamentalmente recogía variabilidad aleatoria (Figura 2, del artículo 2º de las publicaciones).

La sensibilidad para clasificar el sobrepeso/obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) autodeclarada fue del 77% (IC 95%: 63% a 88%), la especificidad del 97% (IC 95%: 90% a 100%), el valor predictivo positivo del 95% (IC 95%: 83% a 99%), el valor predictivo negativo del 86% (IC 95%: 76% a 93%). El índice Kappa de concordancia fue de 0,76 (IC 95%: 0,64 a 0,88) y el índice Kappa de concordancia ponderado cuadráticamente para la clasificación de normopeso ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($30 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) fue de 0,85 (IC 95%: 0,77 a 0,93). El coeficiente de correlación de Pearson entre el peso medido y el declarado fue de 0,987 (IC 95%: 0,981 a 0,991) y entre el IMC medido y el declarado fue de 0,964 (IC 95%: 0,948 a 0,975). El valor obtenido para el coeficiente de correlación intraclase entre el peso medido y el referido fue de 0,990 (IC 95%: 0,960 a 0,996) y entre el IMC medido y el declarado fue de 0,972 (IC 95%: 0,905 a 0,987). (Tabla 3, del Artículo 2º de las publicaciones).

Se observó que el error relativo medio del IMC de los hombres fue -3,22% (IC 95%: -5,95% a -0,50%), superior al de las mujeres tras ajustar por edad, peso, talla y nivel de estudios. Por otro lado, se observó un menor error relativo en los sujetos de mayor talla, el error disminuía 0,16% por cada centímetro más de talla a igualdad de edad, sexo, peso y nivel de estudios.

4.3. TENDENCIAS DE LA OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS EN ESPAÑA (1997-2003)

El objetivo del tercer artículo de las publicaciones, publicado en Medicina Clínica, fue valorar las tendencias temporales de la obesidad y diabetes mellitus entre otros parámetros en España.

Las características de los participantes en la ENS se pueden observar en la Tabla 4.5.

TABLA 4.5. Número de personas en cada estudio.

	ENS 1997	ENS 2001	ENS 2003
Total	6.396	21.067	21.650
Sexo			
Hombres	3.102	10.183	10.561
Mujeres	3.294	10.884	11.089
Edad (años)			
16-29	1.803	5.351	5.296
30-39	1.209	4.068	4.103
40-49	925	3.310	3.914
50-59	813	2.799	2.843
60-69	916	2.713	2.486
≥ 70	712	2.802	3.007
Nivel estudios			
Analfabetos o sin estudios	1.106	2.905	3.047
Primarios	3.446	12.052	11.284
Secundarios	867	3.096	4.161
Universitarios	832	2.712	3.158

ENS: Encuesta Nacional de Salud

En la ENS al sumar el número de personas en cada estrato de edad el resultado no iguala el número total de participantes en la encuesta debido a que hay participantes que tienen perdido el valor de la edad y por lo tanto no se han incluido en ninguna de las categorías. Lo mismo sucede en el caso del nivel de estudios.

Se estudiaron un total de 49.113 participantes: ENS 1997, 6.396 participantes; ENS 2001, 21.067 participantes y ENS 2003, 21.650 participantes. La prevalencia de obesidad ajustada por edad y nivel de estudios fue en varones del 11,6% en 1997, del 12,0% en 2001 y del 13,1% en 2003 y en mujeres del 13,3%, del 13,9% y del 13,2% respectivamente (Figura 1 del artículo 3º de las publicaciones). Esta tendencia temporal fue significativa en hombres ($p = 0,03$) pero no en mujeres ($p = 0,38$). Los cambios en los distintos estratos de edad pueden observarse a continuación (Tabla 4.6). Se encontró

significación estadística ($p < 0,001$) para la tendencia lineal temporal (año de calendario) en la regresión logística, ajustando por edad, sexo y nivel de estudios. Además, se observó una interacción significativa ($p < 0,001$ para el término de producto) del año de la encuesta con la edad del participante, de modo que había un incremento temporal de la prevalencia de obesidad en las edades más jóvenes, mientras que se observaba una tendencia a la disminución en los grupos de población de mayor edad (el cambio en la tendencia se producía a partir de los 57 años según el modelo).

Cuando se valoraron los datos de los cuestionario basales, entre el año 2000 y el año 2004, procedentes de la cohorte SUN ($n = 15.758$), se encontró también un incremento temporal de la prevalencia de obesidad entre dichos años, que afectaba sólo a los participantes más jóvenes, con una interacción significativa ($p = 0,001$), al utilizar el mismo método de análisis que aplicamos a la ENS. El punto de inflexión de la tendencia, predicho por el modelo, se situó también en los 57 años. (Tabla 4.6)

TABLA 4.6. Prevalencia (%) de obesidad (≥ 30 Kg/m²) por estratos de edad^a en la ENS y en el SUN.

EDAD	ENS 1997	SUN 2000	ENS 2001	SUN 2001	SUN 2002	ENS 2003	SUN 2003	SUN 2004	P ^b (ENS)	P ^b (SUN)
16-29	3,6	1,5	3,9	1,6	1,7	4,2	1,4	2,4	0,20	0,15
30-39	7,6	3,1	9,0	2,6	4,2	9,3		5,4	0,08	0,001
40-49	14,7	4,7	12,9	6,5	4,8	14,5	2,5	5,9	0,71	0,59
50-59	19,0	7,6	19,9	10,5	8,2	18,8	9,3	11,1	0,76	0,18
60-69	22,8	3,8	22,7	16,0		23,4		10,7	0,66	0,92
≥ 70	18,4		21,6	14,6		19,4			0,81	
TOTAL	11,9	3,2	12,8	5,8	4,1	13,3	5,8	6,1	0,006 ^c	<0,001 ^c
									0,24 ^{d,e}	0,001 ^d

^a En el SUN los estratos de edad que no contienen resultado, corresponden a categorías con menos de 100 participantes.

^b Para el análisis de la tendencia temporal dentro de cada estrato de edad se aplicó una ji-cuadrado de tendencia lineal.

^c Para el análisis conjunto se utilizó una regresión logística cruda.

^d Para el análisis conjunto se calculó una regresión logística, ajustada por edad, sexo; y nivel educativo para la ENS.

^e Se encontró significación estadística para el coeficiente correspondiente al año de la encuesta (tendencia temporal significativa) y además la interacción con la edad también fue significativa, sugiriendo una atenuación de las diferencias para edades superiores.

La prevalencia de diabetes ajustada por edad fue del 5,3% en 1997, del 5,6% en 2001 y del 5,9% en 2003. El incremento fue significativo tras ajustar por edad, sexo y nivel de estudios (Tabla 4.7). Este incremento fue mayor en el grupo de población de más de 70 años en el que las diferencias fueron significativas. Al valorar la prevalencia de diabetes por sexo, ajustado por edad y nivel de estudios (Figura 1 del artículo 3º de las publicaciones), se observó un incremento de la prevalencia con el tiempo entre los varones ($p = 0,001$), pero no entre las mujeres ($p = 0,65$).

TABLA 4.7. Prevalencia (%) de diabetes por estratos de edad¹.

EDAD	ENS 1997	ENS 2001	ENS 2003	P ^a (ENS)
16-29	0,4	0,6	0,6	0,24
30-39	0,5	0,8	0,7	0,49
40-49	2,5	2,7	2,4	0,66
50-59	7,9	7,4	7,4	0,64
60-69	11,6	13,0	13,5	0,15
≥ 70	15,5	17,1	19,2	0,009
TOTAL	5,0	5,6	5,9	0,005 ^b 0,01 ^c

^a Para el análisis de la tendencia temporal dentro de cada estrato de edad se usó una ji-cuadrado de tendencia lineal.

^b Para el análisis conjunto se utilizó una regresión logística cruda.

^c Para el análisis conjunto se calculó una regresión logística, ajustada por edad, sexo y nivel educativo.

Se observó que los participantes con un mayor nivel de estudios presentaban una menor OR de obesidad y diabetes tanto en el análisis bruto como en los ajustados por edad y sexo, este hallazgo se confirmó en las diferentes ENS. (Tabla 3 del artículo 3º de las publicaciones).

4.4. COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS ENTRE COMUNIDADES AUTÓNOMAS

La cuarta y quinta contribución, publicadas en Medicina Clínica como cartas científicas, valoraron la prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus en las distintas Comunidades Autónomas. Se estudiaron a los 21.650 participantes de la ENS del año

2003 para valorar la prevalencia de obesidad en las distintas Comunidades Autónomas. Usando Madrid como referencia (prevalencia ajustada 10,5%), se observó que Extremadura, Andalucía, Castilla-La Mancha, Murcia, Canarias, la Comunidad Valenciana y Galicia presentaban una prevalencia de obesidad significativamente superior a la de Madrid. Por otro lado, La Rioja, el País Vasco y Castilla y León tenían prevalencias de obesidad inferiores que Madrid pero las diferencias no fueron significativas (Tabla 4.8). Al aplicar este mismo análisis a la base de datos del proyecto SUN (n = 16.927), encontramos de nuevo que los participantes de Andalucía (n = 878) y Castilla-La Mancha (n = 175) tenían prevalencias más altas de obesidad (p = 0,001 y p = 0,066, respectivamente) al compararlas con Madrid. La prevalencia de obesidad entre los participante extremeños (n = 102) del estudio SUN no estuvo entre las más elevadas (p = 0,88); sin embargo, la muestra era pequeña para dar valor a esta conclusión.

Tabla 4.8. Prevalencia de obesidad en las distintas Comunidades Autónomas según la ENS.

CCAA	Prevalencia bruta (%)	IC 95%	Prevalencia ajustada (%)	IC 95%	P
La Rioja	10,3	5,9-16,5	8,3	0-20,1	0,82
País Vasco	10,3	8,5-12,2	10,1	8,2-12,1	0,90
C. y León	11,9	10,1-13,8	10,3	7,5-13,1	0,69
Madrid	9,4	8,3-10,5	10,5	9,2-11,7	Referencia
Cataluña	11,2	10,1-12,3	10,9	9,8-12,0	0,40
Aragón	12,3	9,8-15,1	11,1	7,9-14,2	0,36
Baleares	12,5	9,6-15,9	11,9	8,9-14,8	0,17
Galicia	14,0	12,3-16,0	12,4	10,6-14,1	0,03
Asturias	13,2	10,5-16,3	12,5	9,9-15,2	0,31
Cantabria	12,0	8,5-16,4	12,9	8,3-17,4	0,39
C. Valenciana	14,3	12,9-15,9	14,1	12,7-15,5	0,001
Murcia	15,2	12,4-18,3	14,6	12,0-17,2	0,001
Canarias	14,3	12,1-16,7	14,7	12,6-16,8	0,001
Navarra	13,5	9,8-18,0	15,5	10,9-20,0	0,10
C. la Mancha	16,6	14,3-19,2	15,5	13,3-17,6	<0,001
Andalucía	17,0	15,8-18,3	16,0	14,9-17,2	<0,001
Extremadura	18,4	15,2-21,9	16,6	13,8-19,3	<0,001

IC: Intervalo de confianza. CCAA: Comunidad Autónoma.

Se estimó la prevalencia bruta y el intervalo de confianza al 95%.

Aplicando un modelo lineal generalizado se estimó la prevalencia y su IC, ajustando por edad, sexo y nivel de estudios. Se calculó la significación estadística mediante regresión logística, siendo Madrid la categoría de referencia.

Para valorar la prevalencia de diabetes mellitus se utilizaron los datos de la ENS del 2001 y 2003 (n = 42.717). Usando como referencia Madrid (prevalencia ajustada del 5,7%) se observó que Canarias y Andalucía presentaban una prevalencia de diabetes significativamente superior. Por otro lado, La Rioja, Asturias, Navarra, Castilla y León y País Vasco tenían una prevalencia significativamente inferior (Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Prevalencia de diabetes en las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA.) según la Encuesta Nacional de Salud.

CCAA	Prevalencia bruta (%)	IC 95%	Prevalencia ajustada (%)	IC 95%	p
La Rioja	3,8	1,9-6,7	2,8	0,0-10,7	0,003
Asturias	4,0	3,0-5,3	3,4	2,3-4,6	0,001
Cantabria	4,2	2,7-6,2	3,7	0,6-6,8	0,057
Navarra	3,2	1,9-5,0	4,0	0,9-7,1	0,001
Castilla y León	4,6	3,8-5,5	4,1	3,1-5,1	0,001
País Vasco	4,2	3,4-5,2	4,3	3,4-5,2	0,019
Galicia	5,8	5,0-6,7	5,1	4,3-5,9	0,22
Cataluña	5,2	4,7-5,8	5,3	4,8-5,8	0,42
Extremadura	6,7	5,3-8,4	5,5	4,4-6,6	0,91
Aragón	5,6	4,4-7,0	5,5	4,3-6,7	0,22
Madrid	4,9	4,4-5,5	5,7	5,0-6,3	Referencia
Castilla-La Mancha	6,7	5,6-8,0	5,9	4,8-6,9	0,86
Murcia	6,0	4,7-7,5	6,2	5,1-7,4	0,46
C. Valenciana	6,4	5,7-7,2	6,6	5,9-7,3	0,26
Baleares	7,0	5,4-8,9	6,7	4,7-8,7	0,11
Andalucía	7,2	6,6-7,8	7,3	6,7-7,8	0,004
Canarias	7,3	6,2-8,7	8,1	7,1-9,1	<0,001

IC: Intervalo de confianza. CCAA: Comunidad Autónoma.

Se estimó la prevalencia bruta y el intervalo de confianza al 95%.

Mediante un modelo lineal generalizado se estimó la prevalencia y su IC, ajustando por edad, sexo y nivel de estudios, se introdujo la interacción entre el sexo y el nivel de estudios. Se calculó la significación estadística mediante regresión de Poisson, siendo Madrid la categoría de referencia.

4. 5. ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LOS CAMBIOS DE PESO EN LA COHORTE SUN

El objetivo del sexto artículo, aceptado para publicación en *Medicine & Science in Sports & Exercise*, fue evaluar prospectivamente tras 27 meses de seguimiento la

asociación entre el ejercicio físico y el cambio de peso corporal, así como la posibilidad de haber ganado 5 o más kg tras el seguimiento.

El peso basal de los participantes fue: para hombres $78,3 \pm 10,3$ kg y para mujeres, $58,8 \pm 8,1$ kg; el IMC basal fue: para hombres $25,4 \pm 3,0$ kg/m² y para mujeres $22,0 \pm 2,8$ kg/m². En la Tabla 1 del artículo 6° de las publicaciones puede observarse las características basales de los participantes. Tras el periodo de seguimiento, la ganancia media de IMC fue: para hombres $0,18 \pm 1,09$ kg/m²; para mujeres $0,24 \pm 1,11$ kg/m². La actividad física basal fue: para hombres, $22,4 \pm 21,1$ MET-h/semana; y para mujeres, $16,4 \pm 16,6$ MET-h/semana. Las características de los participantes se mostraban en la tabla 1 del sexto artículo de las publicaciones.

Tras ajustar por posibles factores de confusión se observó que los participantes que disminuyeron su actividad física durante el seguimiento experimentaron un incremento significativo de IMC: para hombres, $+0,41$ kg/m² (IC 95%: 0,31 a 0,52); para mujeres, $+0,57$ kg/m² (IC 95%: 0,47 a 0,67). Los hombres que incrementaron su actividad en el tiempo libre durante el seguimiento experimentaron una reducción no significativa en el IMC, $-0,02$ kg/m² (IC 95%: -0,12 a +0,08), mientras que las mujeres que incrementaron su actividad de tiempo libre experimentaron una leve ganancia de peso $+0,19$ kg/m² (IC 95%: 0,10 a 0,28). Se calculó tras transformar logarítmicamente la variable dependiente, los cambios de IMC, como porcentaje del IMC basal (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Cambios relativos (%) del índice de masa corporal (IMC) tras dos años de seguimiento.

	N ^a	Cambio relativo en porcentaje ajustado (IC 95%) ^b	p ^b
Actividad de tiempo libre basal			
HOMBRES			
Tercil inferior	1628	-0,1% (-0,4% a 0,2%)	0,37
Tercil intermedio	1629	0 (referencia)	
Tercil superior	1628	0,0% (-0,3% a 0,3%)	0,88
MUJERES			
Tercil inferior	2372	0,0% (-0,2% a 0,3%)	0,84
Tercil intermedio	2423	0 (referencia)	
Tercil superior	2294	-0,2% (-0,5% a 0,1%)	0,16
Cambios en la actividad de tiempo libre durante el seguimiento			
HOMBRES			
Descenso	950	0,9% (0,5% a 1,2%)	<0,001
No cambio	2605	0 (referencia)	
Aumento	1290	-0,8% (-1,1% a -0,5%)	<0,001
MUJERES			
Descenso	1101	1,0% (0,6% a 1,3%)	<0,001
No cambio	3633	0 (referencia)	
Aumento	2309	-0,6% (-0,9% a -0,4%)	<0,001

IC: Intervalo de confianza. IMC: Índice de masa corporal. C_0: cuestionario basal. C_2: cuestionario a los 2 años de seguimiento

^a Los datos del cambio de actividad física en el tiempo libre durante el seguimiento están perdidos en 86 participantes (40 hombres y 46 mujeres).

^b Un modelo de regresión lineal múltiple tras transformación logarítmica de la variable dependiente ($\log(\text{IMC}_{C_2} / \text{IMC}_{C_0})$) se usó para ajustar por edad, horas sentado (terciles), hábito tabáquico (actual, pasado, nunca), picoteo (sí/no), consumo de bebidas azucaradas (terciles), comida rápida (terciles), alcohol (terciles) e ingesta de fibra total.

En la Figura 1 del artículo 6° de las publicaciones puede observarse una tendencia a ganar más peso en los participantes que redujeron su actividad en el tiempo libre durante el seguimiento para todas las categorías de actividad física en el tiempo libre, tanto para hombres como para mujeres.

Los participantes con IMC basal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, tuvieron un mayor descenso del IMC asociado a incrementos de la actividad física que aquellos con un IMC basal $< 25 \text{ kg/m}^2$.

Cuando valoramos esta interacción, usando transformaciones logarítmicas del cambio de IMC, el término de producto fue estadísticamente significativo: $p = 0,01$ para hombres, y $p = 0,04$ para mujeres. De tal forma que entre aquellos con un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, que

incrementaron su actividad física, el descenso relativo de IMC fue: para hombres, -1,1% (IC 95%: -1,5% a -0,8%); para mujeres, -1,0% (IC 95%: -1,8% a -0,2%), mientras que entre los participantes con un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ estas estimaciones fueron: para hombres, -0,4% (IC 95%: -0,9% a 0,0%); para mujeres, -0,6% (IC 95%: -0,8 a -0,3). Además los participantes con un IMC basal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ tuvieron un incremento de IMC mayor asociado a la disminución de la actividad física, que fue: para hombres 1,0% (IC 95%: 0,5% a 1,4%); para mujeres, 1,6% (IC 95%: 0,5% a 2,6%). Por otro lado, los participantes con un IMC basal $<25 \text{ kg/m}^2$, cuando disminuyeron la actividad física presentaron las siguientes ganancias de IMC: para hombres, 0,8% (IC 95%: 0,3% a 1,2%); para mujeres, 0,9% (IC 95%: 0,5% a 1,2%).

Los hombres y mujeres que disminuyeron su actividad de tiempo libre durante el seguimiento tuvieron una mayor probabilidad de ganar 5 kg de peso o más, comparado con los participantes que básicamente estaban en el tercil más alto de actividad física e incrementaron su actividad física durante el seguimiento. (Para ampliar esta información consultar los resultados del artículo 6° de las publicaciones).

Cuando valoramos la posibilidad de causalidad inversa (la actividad física como variable dependiente) observamos que los hombres con mayor IMC basal tendían a incrementar su actividad de tiempo libre durante el seguimiento (p de tendencia = 0,006). Sin embargo, las mujeres con mayor IMC basal tuvieron más probabilidades de disminuir su actividad de tiempo libre durante el seguimiento (p de tendencia = 0,001).

4. 6. ASOCIACIÓN ENTRE EL HÁBITO TABÁQUICO Y LOS CAMBIOS DE PESO EN LA COHORTE SUN

El objetivo del séptimo artículo sometido a revisión fue evaluar prospectivamente, tras 50 meses de seguimiento, la asociación entre el hábito tabáquico y el cambio de peso, así como el riesgo de ganar 5 o más kg durante el seguimiento.

El peso medio basal fue: para hombres $77,9 \pm 10,2$ kg y para mujeres $58,3 \pm 7,8$ kg. El IMC basal medio fue: para hombres de $25,2 \pm 2,9$ kg/m² y para mujeres de $21,8 \pm 2,7$ kg/m². Tras el periodo de seguimiento, la ganancia de peso fue de $1,03 \pm 4,12$ kg para los hombres y de $1,22 \pm 3,66$ kg para las mujeres. En la Tabla 1 del artículo 7º de las publicaciones se muestran las características basales de los participantes según su hábito tabáquico. Basalmente, los participantes que fumaban más cigarrillos presentaban un IMC más alto que los participantes que fumaban un número más bajo de cigarrillos (Tabla 2, del artículo 7º de las publicaciones).

Usando como referencia los participantes nunca fumadores y tras ajustar por posibles confusores, los participantes que dejaron de fumar durante el seguimiento presentaron una mayor ganancia de peso: para hombres + 1,63 kg (IC 95%: 1,07 a 2,19); para mujeres, +1,51 kg (IC 95%: 1,11 a 1,91) (Tabla 4.11). Los participantes fumadores activos también presentaron una mayor ganancia de peso durante el seguimiento. Los hombres exfumadores basalmente no presentaron una mayor ganancia de peso durante el seguimiento, sin embargo las mujeres exfumadoras si la presentaron (Tabla 4.11). Finalmente, los participantes que comenzaron a fumar no presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los no fumadores, si bien, en mujeres la estimación puntual fue negativa.

Tabla 4.11. Ganancia de peso (kg) cruda absoluta y ajustada (diferencias respecto a la categoría de referencia) a los 4 años de seguimiento. Estudio SUN.

	N	Cambio de peso (estimación cruda) ± DE	p	Diferencia relativa ajustada por edad (IC 95%)	p	Diferencia relativa, ajuste multiva- riable (IC 95%)	P
HOMBRES							
Nunca fumadores	1438	0,95 ± 3,99		0 (referencia)		0 (referencia)	
Exfumadores en C0 y en C4	927	0,57 ± 3,91	0,009	0,11 (-0,24 a 0,46)	0,53	0,22 (-0,14 a 0,57)	0,23
Abandonaron el tabaco	239	2,31 ± 5,09	<0,001	1,41 (0,86 a 1,96)	<0,001	1,63 (1,07 a 2,19)	<0,001
Comenzaron a fumar	25	1,36 ± 4,18	0,68	0,29 (-1,31 a 1,90)	0,72	0,22 (-1,40 a 1,85)	0,79
Fumadores activos	639	1,41 ± 4,23	0,04	0,47 (0,09 a 0,84)	0,01	0,49 (0,11 a 0,87)	0,01
MUJERES							
Nunca fumadores	2130	0,95 ± 3,53		0 (referencia)		0 (referencia)	
Exfumadores en C0 y en C4	880	1,30 ± 3,52	0,03	0,40 (0,11 a 0,69)	0,008	0,39 (0,10 a 0,68)	0,009
Abandonaron el tabaco	375	2,48 ± 4,26	<0,001	1,49 (1,10 a 1,89)	<0,001	1,51 (1,11 a 1,91)	<0,001
Comenzaron a fumar	42	0,67 ± 4,29	0,59	-0,38 (-1,49 a 0,74)	0,51	-0,32 (-1,42 a 0,79)	0,57
Fumadores activos	870	1,29 ± 3,72	0,03	0,31 (0,02 a 0,59)	0,03	0,36 (0,07 a 0,65)	0,01

C0: cuestionario basal.; C4: cuestionario de seguimiento a los 4 años (50 meses). DE: Desviación Estándar. IC: Intervalo de confianza.

Datos ajustados por edad (continua), picoteo (si/no), consumo refrescos azucarados (terciles), energía total (continua), horas sentado (terciles), ejercicio físico durante el seguimiento (aumento, sin cambios, disminución), fibra total (continua), comida rápida (terciles), alcohol (terciles) e índice de masa corporal basal (continua).

Se usó un ajuste multivariable para evaluar el cambio de peso de los participantes que dejaron el tabaquismo durante el seguimiento, según las categorías de tabaquismo basal (1-4 cigarrillos/día, 5-14 cigarrillos/día...), observándose que por cada aumento en una de estas categorías los participantes ganaron más peso: para hombres +1,16 kg (IC 95%: 0,50 a 1,82); para mujeres +0,81 kg (IC 95%: 0,30 a 1,33).

Por otro lado, cuando se comparó el cambio de peso relativo de los participantes que siguieron fumando durante el seguimiento, según las categorías de tabaquismo basal, no se observó un cambio de peso distinto entre las distintas categorías al ajustar por posibles variables de confusión. El aumento en una categoría supuso el siguiente cambio de peso: para hombres +0,13 kg (IC 95%: -0,22 a +0,48); para mujeres, +0,04 kg (IC 95%: -0,23 a +0,31).

Se usó un modelo multivariable para evaluar el cambio relativo de peso de los participantes que eran exfumadores básalmente y que habían dejado de fumar en el año previo a completar el cuestionario basal, respecto al resto de exfumadores, y se observó el siguiente cambio de peso: para hombres, +0,63 kg (IC 95%: -0,26 a 1,52); mujeres +0,77 kg (IC 95%: 0,04 a 1,50).

Por otro lado, usando como referencia los participantes que nunca habían fumado, los hombres y mujeres que dejaron de fumar durante el seguimiento tuvieron una probabilidad mayor y estadísticamente significativa de ganar ≥ 5 kg. (Tabla 4, Artículo 7° de las publicaciones). Asimismo los participantes fumadores básalmente y que siguieron fumando durante el seguimiento también tuvieron una mayor probabilidad de ganar 5 kg o más que los nunca fumadores. Las mujeres que eran exfumadoras básalmente, presentaron una mayor probabilidad de ganar 5 kg o más durante el seguimiento a diferencia de los hombres exfumadores básalmente que no presentaron un riesgo significativamente superior de ganar 5 kg o más.

Finalmente, por cada unidad de aumento del IMC basal (kg/m^2), se observó una mayor probabilidad ajustada de comenzar o recaer en el tabaquismo durante el seguimiento, que rondaba la significación estadística en hombres, con una OR de 1,06 (IC 95%: 1,00 a 1,14) ($p = 0,06$). Por cada año más de edad basal no se observó un menor riesgo estadísticamente significativo de recaída o comienzo del tabaquismo, si bien, la estimación puntual de la OR fue, por cada año más de edad, 0,98 (IC 95%: 0,97 a 1,00) ($p = 0,10$). En mujeres también se observó una mayor probabilidad ajustada de comenzar o recaer en el tabaquismo por cada unidad de aumento del IMC basal (kg/m^2), con una OR de 1,10 (IC 95%: 1,04 a 1,17) ($p = 0,001$) y un menor riesgo por cada año más de edad OR de 0,96 (IC 95%: 0,94 a 0,98) ($p < 0,001$).

4.7. ASOCIACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA Y LA INCIDENCIA DE DIABETES EN EL ESTUDIO SUN

El objetivo del octavo artículo publicado en el *British Medical Journal* fue evaluar tras 4,4 años de seguimiento, la asociación entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y la incidencia de diabetes entre participantes inicialmente libres de diabetes. Durante el seguimiento se confirmaron 33 casos de diabetes mellitus tipo 2 entre un total de 58.918 personas-año de seguimiento. Los participantes con una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea (> 6 puntos) realizaban mayor actividad física, pero también presentaban una mayor prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo de diabetes mellitus dado que eran más mayores, tenían un IMC más elevado y tenían una ingesta energética total más elevada. En la Tabla 1 del artículo 8º de las publicaciones puede observarse las características basales de los participantes.

Cuando se valoró el riesgo de diabetes según los niveles de adherencia a la dieta aplicando modelos de regresión de Poisson se encontró una asociación inversa (Tabla 4.12). Una elevada adherencia a la Dieta Mediterránea (>6 puntos) se asoció a una reducción relativa del riesgo de desarrollar diabetes del 83% [razón de tasas 0,17 (IC 95%: 0,04 a 0,75)]. Cuando se introdujo la puntuación como variable continua se encontró que un incremento de dos puntos se asociaba con una reducción relativa del riesgo de desarrollar diabetes del 35% (IC 95%: 5% a 56%). El test de tendencia lineal ajustado fue significativo ($p = 0,04$).

TABLA 4.12. Incidencia y riesgo relativo de desarrollar diabetes tipo 2 durante el seguimiento según la adherencia basal (índice de Trichopoulou¹³¹) a la Dieta Mediterránea.

EDAD	Número participantes	Incidencia acumulada cru- da de diabetes mellitus tipo 2 (%)	Razón de tasas de incidencia ajustada por edad y sexo (IC 95%)^a	Razón de tasas de incidencia ajustada por diversos factores (IC 95%)^b
Baja (0-2 puntos)	2253	0,40	1 (referencia)	1 (referencia)
Intermedia (3-6 puntos)	9604	0,23	0,41 (0,19 a 0,87)	0,40 (0,18 a 0,90)
Alta (7-9 puntos)	1523	0,13	0,17 (0,04 a 0,75)	0,17 (0,04 a 0,72)

^a Regresión de Poisson.

^b Ajustada por sexo, edad, años de universidad (tres categorías), IMC (continua), historia familiar de diabetes (dos categorías), hipertensión basalmente (dos categorías), actividad física (3 categorías), horas sentado a la semana (cinco categorías), tabaco (3 categorías), ingesta energética total (continua). P=0,04 para el test de tendencia lineal cuando la puntuación según el índice de Trichopoulou fue introducida como variable continua en un modelo con ajuste multivariable.

Discusión

El presente trabajo se basa en la ENS, estudio transversal realizado sobre una muestra representativa de la población adulta española y que se repite periódicamente, así como en el estudio SUN, que es una cohorte prospectiva y dinámica con una tasa de seguimiento a dos años superior al 90% y a los cuatro años del 80%. La pertinencia del estudio ha quedado debidamente justificada en la introducción de esta memoria, donde se detalla la importante carga de enfermedad asociada tanto al grave y extenso problema del sobrepeso/obesidad como al de la diabetes tipo 2 que es una de sus más directas consecuencias.

En primer lugar, se estudió la validez del peso y el IMC auto-referidos en la ENS para conocer la validez de los datos utilizados. Los resultados obtenidos en el estudio de validación muestran que los participantes tienden a subestimar ligeramente su peso y a sobreestimar su estatura, lo que conlleva que se subestime la proporción de sujetos con un IMC elevado. Los resultados obtenidos en el estudio de validación sugieren que tanto el peso como el IMC auto-declarado, al estar altamente correlacionados con el peso e IMC de los participantes, podrán ser utilizados para medir cambios que se produzcan en estas variables como consecuencia de determinados estilos de vida, o por otro lado para ajustar por ellos cuando sean considerados variables de confusión. En general el IMC, a partir de datos auto-declarados analizados como variable cuantitativa, presenta una mayor validez que cuando se usa como variable categórica. Por lo tanto, el estudio del sobrepeso y obesidad como variable dicotómica presenta limitaciones, especialmente por la infraestimación de la verdadera prevalencia en la población del sobrepeso u obesidad.

Los participantes en nuestro estudio subestimaban su IMC en $0,71 \text{ kg/m}^2$ por término medio. Datos similares a estos y que oscilan entre $0,5$ y $0,8 \text{ kg/m}^2$ han sido encontrados

por otros autores.^{33 34 155 171 172} Otros estudios previos, en general, encuentran que en las mujeres la diferencia entre el IMC real y el declarado es mayor que en los hombres,^{33 171-173} en otros estudios apenas hay diferencias¹⁵⁵ y en menos ocasiones ocurre todo lo contrario.³⁴ En nuestro estudio se ha observado que las personas más altas infraestimaban menos su IMC; este dato concuerda con el obtenido en otros estudios previamente.^{33 155}

Nuestro estudio de validación del peso e IMC presenta varias limitaciones, como es el pequeño número de participantes, lo que conlleva que los intervalos de confianza sean amplios, sobre todo en el caso de los hombres. Otra limitación es el hecho de que la muestra estudiada no sea representativa de la población española ni de la de los participantes en la ENS. Además, el hecho de que un porcentaje importante de los participantes provinieran del mundo sanitario les puede hacer mejores conocedores de su estado de salud. Estos dos últimos aspectos suponen una limitación para generalizar los resultados. Sin embargo, en la regresión lineal múltiple se observa que no hay una diferencia significativa entre los participantes con estudios primarios o secundarios con respecto a los universitarios. Tampoco se encontró que el pertenecer al mundo sanitario se asociara con diferencias en la precisión de los datos auto-referidos.

Por otro lado, el hecho de que hubiera un solo sujeto perdido o que no hubiera lapso de tiempo entre el momento en el que el participante refería su peso y su talla y cuando se le pesaba y medía son fortalezas de nuestros resultados. También lo son el hecho que los participantes no supieran que se les iba a pesar y a medir en el momento de la entrevista.

Una de las razones que puede explicar la infradeclaración del peso y consiguientemente del IMC es el hecho de que a los participantes se les preguntaba cuanto pesan desnudos,

y sin embargo se les pesaba con ropa ligera, por lo tanto la infradeclaración será algo inferior a la encontrada y en consecuencia la validez algo superior.

A pesar de las limitaciones de los datos auto-declarados, la aceptable sensibilidad, la buena especificidad e índice Kappa y la excelente correlación obtenida hace que los datos auto-referidos del IMC sean útiles para muchos de los análisis empleados, con la excepción de su limitación para estimar validamente la prevalencia de sobrepeso u obesidad.

En cuanto al diagnóstico auto-referido de la diabetes mellitus, nuestro estudio encontró una sensibilidad del 80% (IC 95%: 44,4% a 97,5%) y una especificidad del 100% (IC 95%: 97,3% a 100%). Otros estudios¹⁷⁴ encuentran datos similares (sensibilidad del 73% y especificidad del 99,2%). Nuestros datos, pese a basarse parcialmente en pacientes de consultas de endocrinología, se recogieron de pacientes derivados por motivos distintos de la diabetes mellitus. El hecho de que sólo el 11,1% de los participantes estuviera en tratamiento con insulina, y sólo un 22,2% adicional, con antidiabéticos orales, indica que la buena sensibilidad obtenida no se debe a que se seleccionaran participantes que tuvieran más tiempo de evolución u otros factores que pudieran aumentar la sensibilidad.

Con estos datos, podemos concluir que los datos auto-referidos de diabetes mellitus pueden ser una forma eficiente de obtener información sobre esta patología en la población, dado que tiene una aceptable sensibilidad y una muy buena especificidad, pero teniendo en cuenta las limitaciones de usar datos auto-referidos.

El siguiente objetivo fue evaluar la tendencia de estos dos factores de riesgo, la obesidad y la diabetes mellitus, en España según los datos de la ENS.

Se observó una tendencia creciente de la prevalencia de obesidad que afecta a los estratos más jóvenes de la población (<57 años según el modelo). Resulta interesante

que este incremento de la prevalencia de obesidad en los estratos más jóvenes ocurra también en los participantes del SUN, pese a ser una muestra que en ningún modo es representativa de la población general pues está compuesta únicamente de graduados universitarios. El estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España), también ha mostrado un incremento de la prevalencia de obesidad en nuestro país.³⁵ Además estos hallazgos que hemos encontrado en España, se ven apoyados por la evolución de la tendencia de la prevalencia de obesidad en EEUU entre 1999 y 2004. En este periodo en EEUU se observó que la prevalencia de obesidad en adultos creció en los estratos de ≤ 20 años, 20 a 39 años y 40 a 59 años y en cambio descendió a partir de esa edad.⁸ Asimismo, en EEUU se aprecia también un crecimiento reciente de la prevalencia de obesidad en varones, pero no en mujeres. En nuestro país la pérdida del patrón de Dieta Mediterránea en los estratos de población más jóvenes puede explicar porque son los más afectados por la creciente epidemia de obesidad.^{140 175 176}

Respecto a la diabetes se observó una tendencia creciente de su prevalencia en nuestro país en los últimos años. Al analizar la tendencia por sexos, este incremento fue significativo sólo para varones. Sin embargo, en una comunicación¹⁷⁷ que realizamos recientemente en el congreso europeo de diabetes del año 2008 donde se utilizaron datos de la ENS de un periodo más extenso, (desde 1987 hasta 2003) se objetivó una tendencia creciente y estadísticamente significativa de la prevalencia de diabetes ($p < 0,001$) para ambos sexos en nuestro país. Esta tendencia creciente de la prevalencia de diabetes concuerda con la de EEUU¹⁷⁸ y con las previsiones a nivel mundial.¹⁷⁸

Cuando se estudió la prevalencia de obesidad por Comunidades Autónomas en la ENS se observó que Extremadura, Andalucía, Castilla-La Mancha, Murcia, Canarias, C Valenciana y Galicia, tenían una prevalencia de obesidad significativamente superior a

la de Madrid (referencia); datos del estudio SUN también situaban a Andalucía y Castilla-La Mancha entre las Comunidades Autónomas con una mayor prevalencia de obesidad. Estos datos son básicamente superponibles con las regiones que según el estudio DORICA² presentaban mayor obesidad: región Sur y Noroeste de España, Murcia y Canarias. Un trabajo reciente,¹⁷⁹ que incluye datos de estudios epidemiológicos trasversales, dividiendo a España en cuatro áreas y sin incluir a Canarias, sitúa también a la región sur-este y a la región norte como zonas con mayor prevalencia de obesidad. En ese mismo trabajo, la región mediterránea tuvo la mayor prevalencia de diabetes mellitus y la región norte la menor, lo que básicamente coincide con la prevalencia de diabetes mellitus según la ENS. Aunque este trabajo no incluía a Canarias, trabajos realizados en esa región sí encontraron una prevalencia muy elevada de diabetes mellitus lo que concuerda con nuestros hallazgos.¹⁸⁰

Al haber usado datos auto-referidos para el estudio de estas dos patologías es probable que estemos infraestimando la verdadera prevalencia en la población general, sin embargo, no creemos que esto invalide la tendencia a lo largo del tiempo ya que la validez de los datos auto-referidos no debería cambiar entre encuestas, tampoco creemos que el uso de datos auto-referidos invalide la comparabilidad entre regiones.

Otro de los objetivos de este trabajo fue evaluar longitudinalmente la asociación entre la actividad física y la ganancia de peso. En nuestro estudio prospectivo los cambios en la actividad física durante el seguimiento se asociaban inversamente con los cambios en el peso corporal.

Varios estudios de cohortes que han evaluado la asociación entre la actividad física y la ganancia de peso, han encontrado una asociación inversa,¹⁸¹⁻¹⁸⁵ aunque otros estudios no han encontrado tal asociación.^{186 187} Finalmente, otros trabajos han encontrado una asociación inversa entre la actividad física durante el seguimiento (en vez de la

actividad física basal) y el cambio de peso.¹⁸⁸ En general, los estudios más recientes, con más participantes y mejor diseñados, porque los investigadores podían evaluar los cambios de actividad física durante el seguimiento, son los que han encontrado más frecuentemente una asociación inversa. DiPietro et al.¹⁸⁹ encontraron que mejorías en la forma física cardio-respiratoria reducían la ganancia de peso durante el seguimiento. De forma similar a nuestro estudio, los participantes que mejoraron su forma física (intervalo de 1,8 años) perdieron peso, sin embargo aquellos que tenían una buena forma física y la conservaron no perdieron peso. En nuestro trabajo los cambios fueron relativamente pequeños, pero parece lógico pensar que a la larga, los cambios hubieran sido realmente importantes ya que las ganancias o pérdidas de peso se hubieran ido acumulando. Aunque es poco realista pensar que se puede incrementar la actividad física de forma continuada, hay que reconocer que los participantes en nuestra cohorte que estaban en el tercil superior de actividad física basal tenían un beneficio similar al resto cuando incrementaban su actividad. Además, estos participantes tenían un IMC basal inferior a pesar de que la actividad física basal no prevenía la ganancia de peso tras dos años de seguimiento. Por otro lado, los resultados de algunos trabajos^{190 191} no han apoyado que la actividad física esté asociada con la obesidad, sino más bien que la obesidad puede conducir al sedentarismo y la inactividad física (causalidad inversa). Aunque nosotros hemos encontrado esta asociación sugiriendo una causalidad inversa en mujeres, no hemos encontrado tal evidencia entre varones; de hecho, los hombres con un mayor IMC basal tendían a aumentar su actividad de tiempo libre durante el seguimiento. No está totalmente aclarado si la actividad física previene la ganancia de peso, o es la ganancia de peso la que puede conducir a una menor adherencia al ejercicio. Sin embargo, nuestro estudio puede ayudar a descartar que la ganancia de peso pueda conducir a una menor adherencia a la actividad física al menos en hombres

graduados universitarios. Además el diseño prospectivo de nuestro estudio apoya que en ambos sexos una reducción de las actividades de tiempo libre conduce a una ganancia de peso.

Aunque los cambios del IMC en nuestra cohorte no fueron grandes, pueden ser asumidos de una forma realista porque fueron conseguidos por sujetos que realizaban una vida “normal”, sin seguir ningún programa especial de intervención. Ensayos clínicos aleatorizados con programas de ejercicio físico han encontrado también reducciones de peso modestas al aumentar la actividad física. Slentz et al.¹⁹² encontraron que los participantes que se aleatorizaron a correr 32 km a la semana, pero sin restringir su ingesta calórica perdieron sólo 2,9 kg en 8 meses. Miller et al.¹⁹³ revisaron 493 estudios aleatorizados, de sólo ejercicio, sólo dieta o dieta más ejercicio. La pérdida media de peso fue con sólo ejercicio, sólo dieta y dieta más ejercicio de $2,9 \pm 0,4$ kg, $10,7 \pm 0,5$ kg y $11,0 \pm 0,6$ kg respectivamente, mostrando que el ejercicio tiene un efecto pequeño sobre la pérdida de peso. En nuestra cohorte, usando como referencia los hombres que no cambiaron su actividad física durante el seguimiento, los hombres que la disminuyeron durante el seguimiento ganaron 0,71 kg más y los que la aumentaron ganaron 0,65 kg menos por término medio. De forma similar, y usando como referencia a las mujeres que no cambiaron su actividad física durante el seguimiento, aquellas que la disminuyeron durante el seguimiento ganaron 0,61 kg más y aquellas que la aumentaron ganaron 0,39 kg menos por término medio.

Nuestros resultados mostraron que el IMC basal tiene una interacción estadísticamente significativa con los cambios de actividad física durante el seguimiento que se mantuvo tras la transformación logarítmica. Estos resultados son consistentes con los de Hemmingsson et al.¹⁹⁴ que sugirieron que la asociación entre la actividad física y el IMC puede ser débil entre sujetos no obesos.

Una limitación es la posibilidad de una valoración imprecisa de la actividad física en el tiempo libre. Aunque el subestudio correspondiente indicó que la validez era suficiente,¹⁵⁴ reconocemos que la actividad física auto-referida puede potencialmente presentar cierto error de medida que haya contribuido a infraestimar la magnitud de las verdaderas asociaciones entre la actividad física y el cambio de peso en nuestro estudio. La actividad física media (MET-h/semana) en esta cohorte es bastante similar a la observada en otras cohortes usando cuestionarios similares.^{195 196} Esto contribuye a pensar que no ha habido una clasificación exagerada o errónea de la actividad física. Podemos concluir que nuestro estudio apoya la prevención de la ganancia de peso a través de la promoción de la actividad física, en adultos de mediana edad.

Otro objetivo de este trabajo fue evaluar prospectivamente la asociación entre el tabaquismo y el cambio de peso corporal. En el estudio que realizamos con cuatro años de seguimiento se observó que los hombres y mujeres que fumaban basalmente, tanto si seguían fumando, como sobretodo si abandonaban el tabaquismo, presentaban mayor ganancia de peso que los nunca fumadores. Este aumento de peso en los participantes que dejaban de fumar era mayor cuantos más cigarrillos al día fumaban al entrar en la cohorte. En el caso de las mujeres se observó una mayor ganancia de peso durante el seguimiento en mujeres que eran exfumadoras en el momento de realizar el cuestionario basal respecto a las mujeres nunca fumadoras.

Williamson et al.¹⁹⁷ en una cohorte con unos 10 años de seguimiento también encontró tras el abandono del tabaquismo una ganancia media de peso de 2,8 kg en hombres, y de 3,8 kg entre las mujeres; en nuestra cohorte encontramos una ganancia media de peso de 1,6 kg para los hombres y de 1,5 kg para las mujeres tras 4,2 años de seguimiento. Diversos estudios han mostrado que se produce esta ganancia de peso tras dejar de fumar, aunque la magnitud de esta ganancia es variable de un estudio a otro.^{198 199} En

nuestra cohorte los participantes que más fumaban basalmente presentaban una mayor ganancia de peso al dejarlo. Esto coincide con los resultados de otros estudios.^{100 200} Algunos estudios han encontrado que los participantes más jóvenes ganan más peso,^{99 200 201} sin embargo, nuestro estudio no halló diferencias significativas en la ganancia de peso asociada al abandono del tabaco según la edad. Otros estudios han encontrado que la raza negra,¹⁰⁰ o un menor nivel socioeconómico²⁰¹ se asocia a mayor ganancia de peso tras el abandono del tabaquismo. Esta modificación del efecto por el nivel socioeconómico puede haber hecho que las ganancias de peso en nuestra cohorte sean algo menores que en otros estudios con participantes de un nivel socioeconómico no tal alto, dado que la cohorte SUN esta compuesta por graduados universitarios españoles, con alto nivel socioeconómico, muchos de los cuales son antiguos alumnos de una universidad privada y hay un alto porcentaje de profesionales con buen poder adquisitivo.¹⁴⁹

Los participantes de nuestra cohorte que eran basalmente exfumadores, pero que habían dejado de fumar en el año previo al cuestionario basal, tuvieron mayor ganancia de peso durante el seguimiento, que los exfumadores que lo habían dejado hacía más de un año antes del cuestionario basal. Esta mayor ganancia de peso durante el seguimiento sólo fue significativa en mujeres. Estos datos, están en concordancia con estudios que señalan que gran parte de la ganancia de peso, que ocurre tras dejar de fumar, ocurre en el primer año tras dejar el tabaco.⁹⁹ En nuestra cohorte ni el IMC basal ni la edad del participante se asociaban de forma significativa a una mayor o menor probabilidad de dejar el tabaquismo ni en hombres ni en mujeres. Esto difiere de un trabajo realizado en Alemania²⁰² en el que se halló que un mayor IMC se asociaba con una mayor probabilidad de dejar de fumar. Además en nuestra cohorte, se observó un mayor riesgo de comenzar a fumar o de recaída en el tabaquismo en personas con mayor IMC. Esto

sugiere una peligrosa asociación entre dos importantes factores de riesgo cardiovascular que debe tenerse en cuenta en las acciones preventivas.

Nuestro estudio no encontró ganancias de peso significativamente superiores en los participantes que comenzaban a fumar respecto a los nunca fumadores, si bien, el número de participantes que comenzaron a fumar durante el seguimiento fue muy pequeño. En la literatura algunos estudios prospectivos encuentran una menor ganancia de peso entre los participantes que empiezan a fumar,²⁰³ otros encuentran una menor ganancia en participantes de raza negra pero no encuentran diferencias en los de raza blanca.²⁰⁴ Los resultados no son plenamente consistentes pero hay trabajos que encuentran mayor ganancia en los participantes que comienzan a fumar.¹⁴⁴

En nuestra cohorte los participantes que fumaban basalmente y continuaban fumando durante el seguimiento presentaban mayor ganancia de peso que los nunca fumadores, resultado que concuerda con los de la cohorte del NHS.¹⁴⁴ Además, se observó que los participantes que fumaban más en el momento del cuestionario basal presentaban mayor IMC en dicho cuestionario que los que fumaban menos, tanto en hombres como en mujeres, lo que es concordante con otros estudios transversales que sugieren una grave asociación entre ambos factores con importantes repercusiones para el futuro de la epidemia cardiovascular.^{205 206} La razón para esta mayor ganancia de peso no es bien conocida, pero puede estar en relación con el hecho de que los fumadores importantes pueden tener otros hábitos de vida que favorezcan la ganancia de peso.²⁰⁷ Sin embargo, pese a haber encontrado esta asociación en el cuestionario basal y pese a que los fumadores durante el seguimiento ganaban significativamente más peso que los nunca fumadores, no encontramos una asociación clara entre el número de cigarrillos fumados basalmente y la ganancia de peso durante el seguimiento a diferencia de lo que se observó en la cohorte de las enfermeras.¹⁴⁴ Tanto los participantes, que dejaban de

fumar durante el seguimiento como los que seguían fumando presentaban mayor ganancia de peso respecto a los nunca fumadores. Curiosamente, esta mayor ganancia de peso fue significativa tras ajustar por otros factores de confusión, que podrían constituir explicaciones alternativas a la mayor ganancia de peso observada. Bien es cierto que la confusión residual podría explicar este fenómeno, pero quizás, el hecho de que el fumador sea menos consciente de su salud o tenga menor fuerza de voluntad para cuidar de ella, le hace también más vulnerable a una mayor ganancia de peso.²⁴ Dado que este “menor cuidado de la salud” es difícil de medir en un cuestionario, esta hipótesis de menor fuerza de voluntad podría explicar en parte nuestros resultados.

Se puede decir, por tanto, que el tabaquismo no es una forma efectiva de prevenir la obesidad y de hecho la aumenta, no solo en personas que abandonan el tabaquismo, sino también en fumadores importantes que continúan exponiéndose. Esta grave asociación entre tabaco y ganancia de peso tiene importantes consecuencias para la prevención cardiovascular.

El último objetivo fue evaluar la asociación entre el seguimiento de un patrón de Dieta Mediterránea y la incidencia de diabetes mellitus. Se observó tras 4,4 años de seguimiento que el patrón de Dieta Mediterránea se asociaba a una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2.

Es interesante que entre los participantes con una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea, hubiera una mayor prevalencia de factores de riesgo importantes de diabetes, como una mayor edad, un mayor IMC, una mayor historia familiar de diabetes, una mayor historia personal de hipertensión y una mayor proporción de exfumadores. Por lo tanto podría esperarse una mayor incidencia de diabetes entre estos participantes. Sin embargo, estos participantes con una mayor prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar diabetes, y con mayor adherencia a la dieta, tuvieron

una menor incidencia de diabetes, sugiriendo un potencial protector sustancial. Dado que el síndrome metabólico tiene una estrecha relación con la diabetes mellitus estos resultados apoyan los que encontramos previamente para el síndrome metabólico.¹³⁶ Asimismo, estos resultados están en concordancia con los encontrados en otra cohorte en la que los participantes habían tenido previamente un infarto de miocardio y en la que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea se asociaba con una reducción del riesgo de diabetes mellitus tipo 2.¹³⁹ Un ensayo clínico recientemente publicado encontró que los participantes diabéticos aleatorizados a Dieta Mediterránea tenían una menor glucemia en ayunas.²⁰⁸ Otro ensayo clínico cuyos participantes estaban diagnosticados de diabetes encontró una mejoría de la esteatosis hepática en aquellos aleatorizados a recibir Dieta Mediterránea.²⁰⁹ Por otro lado, se ha visto que la Dieta Mediterránea disminuye la mortalidad por cardiopatía isquémica,^{131 210 211} así como la incidencia de infarto de miocardio no fatal.¹⁵⁷ Además, tanto en estudios de cohortes²¹²⁻²¹⁴ como en ensayos clínicos²¹⁵ se observó que la adherencia a la Dieta Mediterránea disminuye la mortalidad en pacientes que tienen enfermedad coronaria.

Diversos mecanismos explicando el papel de la Dieta Mediterránea sobre la diabetes, han sido publicados.^{216 217} Dos ensayos clínicos encontraron que el aceite de oliva virgen disminuye la resistencia a la insulina y protege del síndrome metabólico.^{137 138} La resistencia a la insulina mejoró significativamente en los participantes aleatorizados a recibir una Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva virgen. El aceite de oliva es rico en ácidos grasos monoinsaturados y una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados es beneficiosa para personas con diabetes porque puede mejorar la sensibilidad a la insulina y mejorar el perfil lipídico más que dietas ricas en carbohidratos.^{218 219} Las personas que siguen una Dieta Mediterránea secretan más *glucagon-like peptide-1*,²²⁰ hallazgo que también se ha observado en animales.²²¹

Nuestro estudio presenta la limitación de que el número de nuevos casos de diabetes mellitus fue pequeño, a pesar de seguir a varios miles de personas durante más de cuatro años. Los participantes de nuestra cohorte presentan unos niveles absolutos elevados de consumo de alimentos típicos de la Dieta Mediterránea, incluso en aquellos con menor seguimiento (<3 puntos). Por ejemplo, en aquellos en la categoría más baja, el consumo absoluto (g/día) fue: de aceite de oliva (12), de vegetales (308), de frutas (176), cereales (77) y legumbres (17), dichos consumos podrían ser considerados saludables para un estudio epidemiológico estándar. Este consumo elevado de alimentos saludables en nuestra cohorte podría explicarse porque los participantes de la cohorte provienen de un país mediterráneo y tienen un alto nivel educativo. Por lo tanto, el bajo número de casos incidentes de diabetes mellitus no debería sorprendernos. Si la Dieta Mediterránea realmente protege de la diabetes, podríamos esperar una baja incidencia en una cohorte cuyos participantes tienen una edad media de 37,8 años. Este bajo número de casos incidentes de diabetes ha impedido valorar el papel específico de los diferentes grupos de alimentos porque hubiéramos necesitado realizar muchos ajustes por otros factores dietéticos (además de los factores de confusión ya incluidos en el modelo), y la potencia estadística para ajustar por tantas variables hubiera sido baja. Usar el patrón de Dieta Mediterránea permite evitar problemas de confusión ya que se incluyen los posibles factores de confusión nutricionales en la puntuación total. También permite capturar la posible interacción entre las variables incluidas.²²²

Es probable que la diabetes haya sido infradeclarada por los participantes, a pesar de su alto nivel educativo y tener un buen acceso a los servicios sanitarios (la mitad pertenecen al mundo sanitario). La proporción de participantes con una edad superior a los 65 años en las distintas categorías fue de: 0,6% (<3 puntos), 1,7% (3-6 puntos), 3,5% (>6 puntos). Esto indica que los participantes más mayores siguen más el patrón

de Dieta Mediterráneo. Si hubiera una infradeclaración selectiva de la diabetes en los participantes de mayor edad, esto constituiría una explicación no causal a nuestros resultados. Reconocemos que esto puede ocurrir, pero la proporción de infradeclaración de la diabetes en los participantes de mayor edad es probable que sea menor dado que reciben un seguimiento médico más estrecho y los análisis rutinarios suelen incluir la medición de la glucemia.

Finalmente, se puede afirmar que la obesidad y la diabetes son patologías con una prevalencia creciente en los últimos años. La práctica de ejercicio físico y la abstención tabáquica pueden ayudar a controlar la epidemia de obesidad y también contribuirían a la reducción poblacional de la diabetes mellitus. Asimismo, la Dieta Mediterránea, además de los previamente conocidos efectos protectores sobre la obesidad y el síndrome metabólico, ayuda a prevenir la aparición de diabetes mellitus.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es el hecho de haber usado datos auto-referidos para el estudio de la prevalencia de obesidad y de diabetes. Esto probablemente haya infraestimado la prevalencia de ambas patologías, sin embargo, no creemos que esto invalide el estudio de la tendencia temporal, la comparabilidad entre Comunidades Autónomas o la relación con sus determinantes. Además, el hecho de haber realizado un estudio de validación de estas variables tal y como específicamente se formulan en la ENS, constata empíricamente la validez de los datos auto-referidos.

Por otro lado, en cuanto al estudio SUN, aunque el cuestionario de ejercicio físico¹⁵⁴ y el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos¹⁵⁶ empleados han sido previamente validados en español, pueden presentar cierto error de medida. Este problema es inherente a cuestionarios de ejercicio o de epidemiología nutricional, ya

que estas variables, sobre todo la dieta, son unas de las más difíciles de medir en epidemiología, porque los individuos pueden cambiar su actividad física y su dieta de un día a otro. No obstante, nuestra cohorte presenta la ventaja de contar con un cuidadoso estudio previo de desarrollo y validación para el cuestionario que hemos utilizado. A pesar de esto, reconocemos que en alguna medida es posible que se haya podido introducir un sesgo de mala clasificación en la exposición. Dado el carácter prospectivo de este estudio puede pensarse con bastante confianza que este sesgo de mala clasificación será no diferencial y probablemente atenuará las asociaciones entre el ejercicio-sobrepeso, tabaquismo-sobrepeso o Dieta Mediterránea-diabetes. Asimismo, el posible error en la clasificación de la dieta podría provocar que tras ajustar por estas variables quedara cierta confusión residual. Bien es cierto, que esta confusión podría explicar parte de la asociación inversa encontrada, porque los participantes con mayor actividad física o menor tabaquismo tienen hábitos de vida más saludables. Sin embargo, creemos que esto es poco probable porque la mayoría de nuestras estimaciones crudas y ajustadas eran similares y encontramos resultados bastante parecidos usando diferentes aproximaciones en el análisis.

La ganancia de peso o el diagnóstico de sobrepeso/obesidad está basado en la auto-declaración de los participantes al responder los cuestionarios. Sin embargo, los resultados del estudio de validación del peso auto-referido en la cohorte SUN muestran que estos datos auto-referidos son suficientemente adecuados. De todas formas, la mala clasificación en el desenlace, al ser no diferencial, atenuaría las estimaciones, restando potencia estadística al estudio y pudiendo hacer que las asociaciones encontradas aparezcan como de menor magnitud a la real.

Dado que el estudio SUN es un estudio observacional no podemos establecer una relación definitiva de causalidad firme.²²³⁻²²⁵ Una posibilidad que nunca se puede

descartar en un estudio observacional es la existencia de confusión no controlada en el diseño o el análisis. En la cohorte SUN disponemos de una amplia información sobre los principales factores de riesgo para la ganancia de peso (dieta, actividad física, tabaquismo, edad). La inclusión en los modelos de estas variables que pueden estar en relación con un estilo de vida más o menos saludable puede ayudar también a controlar los posibles factores de confusión no medidos. Por otro lado, la magnitud de las asociaciones observadas es difícilmente explicable como consecuencia de la confusión residual derivada de la mala clasificación de factores de riesgo no bien medidos o desconocidos. Finalmente, al haber restringido el estudio a graduados universitarios se reduce mucho la confusión por nivel educativo. Aunque un nivel educativo similar no implica unos ingresos similares, se ha comprobado que el nivel educativo influye mucho en el nivel socioeconómico.²²⁶ Además los estudios que han tenido en cuenta la ocupación, los ingresos, el empleo y el nivel educativo han mostrado que la educación es el determinante más importante de las diferencias socioeconómicas en hábitos alimentarios y estilos de vida.²²⁷

Por otro lado, se podría pensar que los resultados presentados, al provenir de una cohorte muy seleccionada (graduados universitarios dispuestos a colaborar desinteresadamente en un estudio de este tipo), no son aplicables o generalizables a toda la población. Ciertamente, si nuestro objetivo principal fuera valorar la prevalencia de obesidad en la población general, habría sido un error fundamentarnos únicamente en los datos de esta cohorte. Sin embargo, el objetivo de nuestro análisis en la cohorte SUN fue estudiar el posible efecto causal de una exposición (ejercicio, tabaquismo o dieta) sobre un resultado o desenlace (ganancia de peso o diabetes mellitus tipo 2). Para ello, es más eficiente disponer de una población en la que los factores externos a los que se están estudiando se minimicen. Así, seleccionar una muestra en la que todos los

participantes tienen el mismo nivel educativo elimina la posibilidad de confusión por esta variable. Este es el clásico procedimiento de la restricción como herramienta para controlar la confusión en el diseño del estudio, mencionado en los textos más conocidos de epidemiología.²²⁸⁻²³⁰

Respecto al hecho de poder generalizar los resultados, debe considerarse que a no ser que se piense que los efectos del ejercicio físico, el tabaco o la dieta sobre el peso o la incidencia de diabetes mellitus dependen del nivel educativo, los resultados presentados en esta memoria podrán aplicarse también a otros colectivos que no dispongan de título universitario. Como afirma Rothman KJ²³¹ los estudios epidemiológicos generalmente son mejores si la selección de participantes busca hacer comparaciones válidas, de tal manera que al reducir el rango de características que son posibles factores de confusión o al seleccionar participantes que sean mejores colaboradores podemos aumentar la validez interna del estudio. En el campo de la epidemiología nutricional múltiples estudios de cohortes como el NHS o el HPFS, que en absoluto son representativas de la población, han contribuido poderosísimamente a nuestro conocimiento.

5.2. PUNTOS FUERTES

El haber usado dos fuentes independientes de datos, y con metodologías tan diferentes, para confirmar la tendencia de la prevalencia de obesidad o para comparar la prevalencia de obesidad entre Comunidades Autónomas apoya la solidez de los resultados obtenidos. El hecho de que las distintas ENS sigan una metodología similar o que los cuestionarios basales del SUN sean todos los años iguales aumenta la comparabilidad de los resultados entre los diferentes años.

El estudio SUN presenta importantes ventajas. La primera de ellas es su diseño prospectivo, con una evaluación de la exposición antes de la aparición del desenlace. De

hecho, esto evita que un sujeto que ha sido diagnosticado de obesidad modifique sus niveles de ejercicio, acercándose a unos niveles considerados saludables. Este problema sin embargo, puede estar presente en estudios transversales que evalúen la asociación entre la actividad física y el peso corporal.²³²

Por otro lado, el elevado nivel educativo de todos los participantes del estudio SUN aumenta su validez interna, disminuyendo (aunque no elimina por completo) la confusión asociada al estatus socioeconómico. Este factor, además, probablemente se asocia a una mayor calidad en la información proporcionada en los cuestionarios, tanto en la exposición principal como en las covariables y el desenlace.

Además, en el estudio SUN la tasa de retención es elevada, a los dos años es superior al 90% y a los cuatro años y seis se sitúa alrededor del 80%; esta elevada retención disminuye el riesgo de que se produzcan sesgos de selección.^{233 234}

Por otro lado, tanto el ENS como el SUN incluyen un elevado número de participantes y además en el caso del SUN, estos son seguidos durante un periodo de tiempo amplio.

Finalmente, al ser el estudio SUN una cohorte dinámica y con un tiempo elevado de seguimiento (actualmente hay ya participantes con ocho años de seguimiento), se podrán reevaluar estas hipótesis en un futuro cuando se disponga de más tiempo de seguimiento y de más participantes en la cohorte.

Conclusiones

PRIMERA

A pesar de la tendencia a infraestimar el verdadero peso e IMC, los datos auto-referidos de peso e IMC tras recoger el peso y la talla autodeclarados tal y como se formulan en la ENS, son una forma suficientemente adecuada de obtener información para la epidemiología analítica sobre estas variables, ya que tienen una aceptable sensibilidad, una buena especificidad e índice de concordancia Kappa y una excelente correlación, aunque siempre infraestiman la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

SEGUNDA

Aunque el diagnóstico auto-referido de diabetes mellitus tiende a infraestimar la prevalencia de esta patología, el diagnóstico auto-referido tras realizar la pregunta exactamente como se formula en la ENS, presenta una aceptable sensibilidad, una excelente especificidad y una buena concordancia según el índice Kappa.

TERCERA

La prevalencia global de obesidad y de diabetes mellitus ha aumentado en la población adulta española entre 1997 y 2003.

CUARTA

Las Comunidades Autónomas de Extremadura, Andalucía, Castilla-La Mancha, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Galicia son las que presentan una prevalencia de obesidad significativamente superior (tomando a Madrid como referencia) según la ENS.

QUINTA

Las Comunidades Autónomas de Canarias y Andalucía, presentan una prevalencia de diabetes significativamente superior (tomando a Madrid como referencia); por otro lado, La Rioja, Asturias, Cantabria, Navarra, Castilla y León y País Vasco presentan una prevalencia significativamente inferior de diabetes.

SEXTA

Se encontró una asociación inversa tras dos años de seguimiento, entre los cambios de actividad física durante el seguimiento de los participantes de la cohorte SUN y el peso corporal. No se observó asociación alguna entre la actividad física basal y el cambio de peso tras dos años de seguimiento.

SEPTIMA

El tabaquismo está asociado con la obesidad, de hecho tras cuatro años de seguimiento se observó un aumento de peso tanto en fumadores activos como en participantes que habían dejado de fumar, respecto a los nunca fumadores.

OCTAVA

La adherencia a un patrón de Dieta Mediterránea se ha asociado, tras 4,4 años de seguimiento, con una menor incidencia de diabetes mellitus.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Report series. Ginebra: OMS, 2000. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf (accedido 04-10-2008).
2. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125:460-6.
3. Organización Mundial de la Salud. Obesity and overweight - What are overweight and obesity? 2006. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (accedido el 04-10-2008).
4. 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;367:1747-57.
5. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S18-21.
6. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
7. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-22.
8. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
9. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. *Obes Rev* 2005;6:5-7.
10. Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev* 2005;6:11-2.
11. do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 2008;9:11-9.
12. Gutierrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1677-82.
13. Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado [carta]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:196-7.
14. Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev* 2004;5:171-2.

15. Eckel RH, York DA, Rossner S, Hubbard V, Caterson I, St Jeor ST, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 2004;110:2968-75.
16. US Preventive Task Force. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/cps3dix.htm#metabolic> (accedido el 04-10-2008).
17. Organización mundial de la salud. Obesity swallows rising share of GDP in Europe: up to 1% and counting. Disponible en: http://www.euro.who.int/mediacentre/PR/2006/20061101_5 (accedido el 04-10-2008).
18. Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. National medical spending attributable to overweight and obesity: how much, and who's paying? *Health Aff (Millwood)* 2003;Suppl Web Exclusives:W3-219-26.
19. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008;2008 Jul 24. [Epub ahead of print].
20. Organización Mundial de la Salud. The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Ginebra: OMS, 2002. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/en/> (accedido el 04-10-2008).
21. Unión Europea. Comisión Europea. Salud Pública. Diet, physical activity and health-EU Platform for action. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/platform_en.htm (accedido el 04-10-2008).
22. Moreno Esteban B, Charro Salgado A. Nutricion, actividad fisica y prevencion de la obesidad: (Estrategia NAOS).Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2006.
23. The catastrophic failures of public health (editorial). *Lancet* 2004;363:745.
24. Martinez-Gonzalez MA, de Irala J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)* 2005;124:656-60.
25. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 31-40.
26. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-96.
27. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996;143:228-39.

28. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004;123:686-91.
29. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al, editores. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004:125-56.
30. Martinez JA, Kearney JM, Kafatos A, Paquet S, Martinez-Gonzalez MA. Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:125-33.
31. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
32. Riesgo Vascular en Navarra (RVN). Viñes JJ, Guembe MJ, González Diego P, Amézqueta C, Sobejano I, Grijalba A, Moreno C, Serrano M. Pamplona: Gobierno de Navarra, Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2008; Monografía nº 4: 1-117.
33. Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Rastam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:197-208.
34. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr* 2002;5:561-5.
35. Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, Jurado C, de Dios J, Gómez-Gerique JA, et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006;53 (supl 1):86.
36. Gutierrez-Fisac JL, Lopez E, Banegas JR, Graciani A, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004;12:710-5.
37. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Muñoz M. Perfil nutricional de los ancianos institucionalizados en España. En Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL, editores. *Libro blanco de la alimentación del anciano en España*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
38. Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European Union survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr* 1999;2:79-86.
39. International Obesity Task Force. Prevalence data. Adult overweight and obesity in EU 27. Disponible en: <http://www.ietf.org/database/index.asp> (Accedido el 04-10-08)

40. Organización Mundial de la Salud. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Estambul: OMS, 2006. Disponible en: http://www.euro.who.int/obesity/conference/20061102_2 (Accedido el 04-10-2008)
41. International Obesity Task Force. Prevalence data. Trends in adult obesity prevalence in Europe. Disponible en: <http://www.ionf.org/database/index.asp> (Accedido el 04-10-08)
42. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.
43. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
44. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
45. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:201-8.
46. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-45.
47. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997;96:3248-50.
48. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
49. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.
50. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977;39:452-8.
51. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Ross GW, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:2370-6.
52. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539-45.

53. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-62.
54. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007;116:2933-43.
55. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
56. Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ* 2006;333:1009-11.
57. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1266-72.
58. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
59. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
60. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res* 1998;6 Suppl 1:8S-17S.
61. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-63.
62. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-10.
63. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8:605-19.
64. Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, Dewailly E, Blanchet C, Bergeron J, et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005;45:363-7.
65. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:253-63.
66. Ballard-Barbash R, Swanson CA. Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996;63:437S-41S.

67. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
68. Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004;50:2811-9.
69. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:622-7.
70. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.
71. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994;139:119-29.
72. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1705-11.
73. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
74. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
75. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
76. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
77. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
78. Everhart JE. Gallstones. En: Johanson JF. Gastrointestinal diseases: risk factors and prevention. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:145-72.
79. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
80. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr., Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360.
81. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.

82. Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA, Aguinaga I. Actividad física y salud. En: Piédrola Gil, Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona: Masson, 2001:935-44.
83. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. Ottawa, Office of the Canadian Minister of National Health and Welfare, 1974.
84. Organización Mundial de la Salud. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Ginebra: OMS, 2002. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/es/index.html> (accedido el 13-04-2008).
85. Bruch H. Obesity in children. *Am J Dis Child*. 1940;60:1082.
86. Johnson ML, Burke BS, Mayer J. The prevalence and incidence of obesity in a cross-section of elementary and secondary school children. *Am J Clin Nutr* 1956;4:231-8.
87. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. *Obes Rev* 2000;1:95-111.
88. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health* 2005;26:421-43.
89. Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1192-201.
90. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. Ginebra: OMS, 2002. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241562099.pdf> (Accedido el 12 de Septiembre de 2008).
91. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud, 2006. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=%2Ft15%2Fp419&O=inebase&N=&L> (Accedido el 12 de Septiembre de 2008).
92. Banegas JR, Diez Ganan L, Gonzalez Enriquez J, Villar Alvarez F, Rodriguez-Artalejo F. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)* 2005;124:769-71.
93. Burns DM. Nicotina Addiction. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine (16 edición). N York: McGraw-Hill, 2005:2573-2576.
94. Organización Mundial de la Salud. The Smokers Body Poster. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/general/en/> (Accedido el 13-10-2008)
95. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.

96. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. Rockville, MD: Office on Smoking and Health, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1990. (DHHS publication no. (CDC) 90-8416). Disponible en: http://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/C/T/_/nmbbct.pdf (accedido el 13-10-2008).
97. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* 1999;10:412-8.
98. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, La Vasque ME. Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature. *Psychol Bull* 1989;106:204-30.
99. O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:821-30.
100. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324:739-45.
101. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
102. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
103. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-S54.
104. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, et al. Diabetes prevalence in England, 2001--estimates from an epidemiological model. *Diabet Med* 2006;23:189-97.
105. Goday Arno A, Carrera Santaliestra MJ, Cano Pérez JF. Epidemiología de la diabetes. En: Gomis de Barbara R, Rovira Loscos A, Felú Albiñana JE, Oyarzábal Irigoyen M. Tratado SED de diabetes mellitus. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007;13-23. .
106. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Surveillance System. Prevalence of Diabetes. Disponible en: <http://www.cdc.gov/Diabetes/statistics/prev/national/tablepersons.htm> (Accedido el 15-10-2008).
107. Operational Research Department of the National Society to Prevent Blindness. Vision problems in the United States. A statistical analysis. New York: National Society to Prevent Blindness, 1980.

108. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3736-41.
109. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
110. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S11-4.
111. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-62.
112. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:614-9.
113. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
114. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
115. Liu S. Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *J Am Coll Nutr* 2002;21:298-306.
116. Miller JC. Importance of glycemic index in diabetes. *Am J Clin Nutr* 1994;59(3 Suppl):747S-752S.
117. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76:5-56.
118. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997;20:545-50.
119. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277(6):472-7.
120. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927-34.
121. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;310:560-4.

122. Greenberg JA, Boozer CN, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr* 2006;84:682-93.
123. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291(10):1213-9.
124. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-8.
125. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001;103:1823-5.
126. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond. *N Engl J Med* 2003;348:2595-6.
127. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006;9:105-10.
128. Serra-Majem L, Ngo de la Cruz J, Ribas L, Tur JA. Olive oil and the Mediterranean diet: beyond the rhetoric. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S2-7.
129. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-1406S.
130. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-60.
131. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
132. Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:350-8.
133. Becona E, Vazquez FL. Smoking cessation and weight gain in smokers participating in a behavioral treatment at 3-year follow-up. *Psychol Rep* 1998;82:999-1005.
134. Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sanchez MJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr* 2006;136:2934-8.
135. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008;9:582-93.

136. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007;30:2957-9.
137. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
138. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
139. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Sillelta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667-75.
140. Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Gomez-Gracia E, Martinez JA, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:362-70; quiz 394-5.
141. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:274-88.
142. Gutierrez-Fisac JL, Rodriguez Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Determinants of geographical variations in body mass index (BMI) and obesity in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:342-7.
143. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1165-70.
144. Colditz GA, Segal MR, Myers AH, Stampfer MJ, Willett W, Speizer FE. Weight change in relation to smoking cessation in women. *J Smoking Relat Dis* 1992;3:145-53.
145. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.
146. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
147. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
148. Martine-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A, De IJ, Marti A, Martinez JA. Mediterranean diet and stroke: objectives and design of the SUN project. Seguimiento Universidad de Navarra. *Nutr Neurosci* 2002;5:65-73.

149. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1417-22.
150. Sanchez-Villegas A, De Irala J, Martinez-Gonzalez MA, for the research team of the SUN project. Dieta mediterranea y enfermedad cardiovascular: resultados del estudio piloto del estudio piloto del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Rev Med Univ Navarra* 2002;46:9-16.
151. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004;351:2694-703.
152. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435-9.
153. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504.
154. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 2005;8:920-7.
155. Bes-Rastrollo M, Pérez Valdivieso JR, Sánchez-Villegas A, Alonso A, Martínez-González MA. Validación del peso e índice de masa corporal auto-declarados de los participantes de una cohorte de graduados universitarios. *Rev Esp Obes*. 2005;3:352-8.
156. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-9.
157. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* 2002;41:153-60.
158. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M. Role of fibre and fruit in the Mediterranean diet to protect against myocardial infarction: a case-control study in Spain. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:715-22.
159. Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
160. Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Serrano-Martinez M, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Martinez-Gonzalez MA. Type of alcoholic beverage and

- first acute myocardial infarction: a case-control study in a Mediterranean country. *Clin Cardiol* 2003;26:313-8.
161. Hernandez-Diaz S, Martinez-Losa E, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Dietary folate and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology* 2002;13:700-6.
 162. Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. En: Willett WC Nutritional epidemiology. 2ª ed. N. York: Oxford University Press, 1998:273-301.
 163. Gail MH, Benichou J. Encyclopedia of epidemiologic methods. N. York: Wiley, 2000.
 164. Tukey JW. Easy summaries - numerical and graphical. En: Exploratory data analysis. N. York: Addison-Wesley, 1977, pp 27-56.
 165. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. UD7: Diseños para el estudio de pruebas diagnósticas y factores pronósticos. En: Delgado-Rodriguez M, Doménech JM, Llorca J. Metodología de la investigación sanitaria. Barcelona: Signo, 2004.
 166. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346:1085-7.
 167. Luiz RR, Costa AJ, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* 2003;56:963-7.
 168. Llorca J, Delgado-Rodriguez M. Survival analytical techniques were used to assess agreement of a quantitative variable. *J Clin Epidemiol* 2005;58:314-5.
 169. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, López del Burgo C. Introducción a los modelos multivariados. En: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin Fajardo J. Bioestadística amigable. 2ª ed, Madrid: Diaz de Santos, 2006;685-750.
 170. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med* 1999;130:995-1004.
 171. McAdams MA, Van Dam RM, Hu FB. Comparison of self-reported and measured BMI as correlates of disease markers in US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:188-96.
 172. Quiles Izquierdo J, Vioque J. Validez de los datos antropométricos declarados para la determinación de la prevalencia de obesidad. *Med Clin (Barc)* 1996;106:725-9.
 173. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc* 2001;101:28-34.

174. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med* 2000;18:215-8.
175. Serra-Majem L, Garcia-Closas R, Ribas L, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Food patterns of Spanish schoolchildren and adolescents: The enKid Study. *Public Health Nutr* 2001;4:1433-8.
176. Sanchez-Villegas A, Martinez JA, De Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002;41:249-57.
177. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Forga L, Martinez JA, Causso-Lariena C, Martinez-Gonzalez MA. Trends of diabetes mellitus in Spain from 1987 to 2003. *Diabetologia* 2008;51:S149.
178. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
179. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1030-1040.
180. de Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Perez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med* 2001;18:235-41.
181. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1475-87.
182. Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM. Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:395-403.
183. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Jr., Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912-22.
184. Wagner A, Simon C, Ducimetiere P, Montaye M, Bongard V, Yarnell J, et al. Leisure-time physical activity and regular walking or cycling to work are associated with adiposity and 5 y weight gain in middle-aged men: the PRIME Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:940-8.
185. Waller K, Kaprio J, Kujala UM. Associations between long-term physical activity, waist circumference and weight gain: a 30-year longitudinal twin study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:353-61.

186. Ball K, Brown W, Crawford D. Who does not gain weight? Prevalence and predictors of weight maintenance in young women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1570-8.
187. Rainwater DL, Mitchell BD, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, MacCluer JW. Association among 5-year changes in weight, physical activity, and cardiovascular disease risk factors in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 2000;152:974-82.
188. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:279-86.
189. DiPietro L, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Blair SN. Improvements in cardiorespiratory fitness attenuate age-related weight gain in healthy men and women: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:55-62.
190. Petersen L, Schnohr P, Sorensen TI. Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:105-12.
191. Ekelund U, Brage S, Besson H, Sharp S, Wareham NJ. Time spent being sedentary and weight gain in healthy adults: reverse or bidirectional causality? *Am J Clin Nutr* 2008;88:612-7.
192. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:31-9.
193. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-7.
194. Hemmingsson E, Ekelund U. Is the association between physical activity and body mass index obesity dependent? *Int J Obes (Lond)* 2007;31:663-8.
195. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W, et al. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003;78:719-27.
196. Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
197. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324(11):739-45.

198. Klesges RC, Brown K, Pascale RW, Murphy M, Williams E, Cigrang JA. Factors associated with participation, attrition, and outcome in a smoking cessation program at the workplace. *Health Psychol* 1988;7:575-89.
199. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004;5:95-103.
200. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, Dilling H, Hapke U. No considerable long-term weight gain after smoking cessation: evidence from a prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:289-95.
201. Swan GE, Carmelli D. Characteristics associated with excessive weight gain after smoking cessation in men. *Am J Public Health* 1995;85:73-7.
202. Twardella D, Loew M, Rothenbacher D, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. The impact of body weight on smoking cessation in German adults. *Prev Med* 2006;42:109-13.
203. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989;261:1169-73.
204. Klesges RC, Ward KD, Ray JW, Cutter G, Jacobs DR, Jr., Wagenknecht LE. The prospective relationships between smoking and weight in a young, biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:987-93.
205. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1311-8.
206. Rasky E, Stronegger WJ, Freidl W. The relationship between body weight and patterns of smoking in women and men. *Int J Epidemiol* 1996;25:1208-12.
207. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87:801-9.
208. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
209. Fraser A, Abel R, Lawlor DA, Fraser D, Elhayany A. A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia* 2008;51:1616-22.
210. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-9.
211. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US

- population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:2461-8.
212. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005;165:929-35.
213. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol* 2007;22:871-81.
214. Iestra J, Knuops K, Kromhout D, de Groot L, Grobbee D, van Staveren W. Lifestyle, Mediterranean diet and survival in European post-myocardial infarction patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:894-900.
215. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
216. Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18:149-60.
217. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004;43 Suppl 1:I/26-30.
218. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S-582S.
219. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78:617S-625S.
220. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007;26:434-44.
221. Rocca AS, LaGreca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 2001;142:1148-55.
222. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004;19:9-13.
223. Smith GD. Reflections on the limitations to epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2001;54:325-31.
224. von Elm E, Egger M. The scandal of poor epidemiological research. *BMJ* 2004;329:868-9.

-
225. Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola BL, Goldman MB, Kalish LA, et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ* 2004;329:883.
226. Irala-Estevez JD, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prattala R, Martinez-Gonzalez MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:706-14.
227. Roos E, Prattala R, Lahelma E, Kleemola P, Pietinen P. Modern and healthy?: socioeconomic differences in the quality of diet. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:753-60.
228. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Design strategies to improve study accuracy. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3^a ed, Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008;168-82
229. De Irala J, Martínez-González MA, Toledo Atucha E, Basterra-Gortari FJ. Errores en la estimación de medidas de asociación en estudios epidemiológicos. En: De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. *Epidemiología Aplicada*. 2^a ed. Barcelona: Ariel, 2008:273-365.
230. Rothman KJ. Biases in study design. En: Rothman KJ, ed. *Epidemiology: An introduction*. New York: Oxford University Press; 2002:94-112.
231. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in epidemiologic studies. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3^a ed, Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins, 2008;128-47
232. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:635-41.
233. Alonso A, Segui-Gomez M, de Irala J, Sanchez-Villegas A, Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA. Predictors of follow-up and assessment of selection bias from dropouts using inverse probability weighting in a cohort of university graduates. *Eur J Epidemiol* 2006;21:351-8.
234. Alonso A, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Representativeness, losses to follow-up and validity in cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2007;22:481-2.