

Según nuestro conocimiento, este trabajo es el primer estudio de cohortes que analiza en un país mediterráneo de forma longitudinal algunas características inherentes al Patrón Dietético Mediterráneo tradicional en relación con uno de los problemas de Salud Pública más importantes en la actualidad: la obesidad y la ganancia de peso.

El presente estudio forma parte del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra), cohorte dinámica con una tasa de seguimiento a los dos años superior al 90%, concebida y diseñada para establecer asociaciones entre dieta y la ocurrencia de diversas enfermedades crónicas incluyendo el sobrepeso, la obesidad y el cambio de peso a lo largo del tiempo (95).

En primer lugar, antes de iniciar el estudio de los factores que pueden afectar a la ganancia de peso y a la aparición de obesidad, se valoró la validez del peso y del IMC auto-declarados por los participantes de la cohorte para poder asegurar una buena validez de los datos utilizados.

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 reales de los participantes y presentar sólo una diferencia absoluta de escasa magnitud, podrán ser utilizados en primer lugar, para medir los cambios que se produzcan en dichas variables como consecuencia de determinados estilos de vida. A su vez, el peso y el IMC también podrán ser considerados en ocasiones como factores de confusión y ajustar por ellos las estimaciones de riesgos relativos u otras medidas de asociación. Será más apropiado utilizar el IMC como variable cuantitativa continua (y no dicotomizarla

por ejemplo, en obesidad: sí/no) en el momento de ajustar para limitar la posible confusión residual.

Como en la mayoría de los artículos publicados hasta el momento (**114-120**), las mujeres presentan una mayor tendencia a infraestimar su verdadero peso, aunque en nuestro caso, las diferencias no fueron significativas. Del mismo modo, las personas con valores más elevados en el peso y/o valores inferiores en la talla fueron quienes presentaban unas estimaciones más desfavorables respecto a la validez de sus valores auto-declarados. Este hecho puede ser debido a un fenómeno de deseabilidad social (**124**).

El error relativo medio del peso es en términos absolutos ligeramente inferior al encontrado en otros estudios (**114, 121**). Estos mejores resultados pueden deberse, a que los participantes del SUN son voluntarios movidos por un sentido del altruismo (la participación no es remunerada ni incentivada), y muchos de ellos son profesionales sanitarios que, además de tener un mejor conocimiento de variables sanitarias, probablemente sean más conscientes de la importancia de la exactitud de sus datos declarados.

La ventaja del diseño que se ha seguido para realizar el estudio de validación se basa en que en el momento de rellenar el cuestionario los participantes no conocían que se iban a comparar posteriormente sus respuestas con las mediciones realizadas de forma objetiva. Esto hace suponer que la validez de la información no estará artificialmente elevada evitándose un sesgo de información o por otro lado, evitar un posible sesgo de selección en la muestra (**125, 126**). Esta idea está más desarrollada en el apartado de Discusión del Artículo 1 en la sección de Publicaciones.

Los estrechos límites de los intervalos de confianza de los parámetros estimados (índices Kappa, coeficientes de correlación) disminuyen la potencial limitación que podría achacarse a un pequeño tamaño muestral. Por otro lado, la selección no aleatorizada de la muestra podría ser criticable. Sin embargo, se recogieron el 100% de los participantes que habían sido atendidos, pesados y tallados en la institución sanitaria en un plazo inferior o igual a 3 meses después de la contestación de los cuestionarios por parte de los participantes. No obstante, la submuestra del estudio fue comparable con la totalidad de la cohorte y en todo caso con el subgrupo utilizado para el estudio de validación se deberían hallar peores estimaciones, ya que como se ha declarado en el apartado de resultados los participantes de la submuestra son de mayor edad, variable asociada a una mayor imprecisión en la auto-declaración del IMC.

A pesar de estas limitaciones, los excelentes valores para los estimadores de concordancia y correlación del peso e IMC auto-declarados con sus valores reales, sugieren que pueden usarse con confianza para valorar longitudinalmente cambios en el peso y en el IMC y ajustar por estas mismas variables las estimaciones epidemiológicas de medidas de asociación y efecto.

Otro de los objetivos del presente trabajo fue valorar la asociación entre la fibra y las frutas/verduras, característica típica de la Dieta Mediterránea tradicional, y la ganancia de peso en los participantes de la cohorte. Se utilizó un diseño transversal y se encontró una asociación inversa entre la ingesta de fibra y la ganancia de peso sobre todo entre los participantes varones, llegándose a alcanzar una reducción relativa del riesgo del 48% de ganar peso entre los hombres del quintil superior de ingesta de fibra. En la misma línea, se

observó que un incremento en el consumo de frutas y verduras estaba asociado con una reducción en el riesgo de ganancia de peso, aparentemente sólo entre los hombres. Esta asociación casi desapareció cuando se incluyó en el modelo multivariable la ingesta total de fibra. Este hallazgo sugiere que el efecto protector del consumo de frutas y verduras sobre la ganancia de peso probablemente se deba al alto contenido en fibra de este grupo de alimentos. En efecto, las principales fuentes de fibra en los participantes del SUN eran las frutas y verduras.

Estas observaciones están ampliamente de acuerdo con las observaciones de otros estudios longitudinales (**91, 127**). La fibra puede reducir la adiposidad del tejido adiposo abdominal a través de sus efectos en la sensibilidad de la insulina. En particular, la fibra soluble, podría activar la respuesta insulinémica y glicémica postprandial en el intestino delgado (**128**). Estas respuestas se relacionan con una disminución de la sensación de hambre y por consiguiente en una disminución de la ingesta de energía (**90, 128**). Además, muchos estudios a corto plazo sugieren que los alimentos ricos en fibra inducen una mayor sensación de saciedad (**91, 129**).

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que una Dieta Mediterránea típica, con un alta ingesta de fibra disminuye el riesgo de ganar peso en graduados universitarios adultos de mediana edad, con un efecto mayor para los hombres que para las mujeres, reforzando la importancia de promocionar en la población un incremento en la ingesta de fibra y en el consumo de frutas y verduras.

A pesar de que los beneficios derivados del consumo de aceite de oliva para la salud han sido sugeridos por diversos estudios (**64-66, 87**), existen

ciertos temores al recomendar el consumo de aceite de oliva a la población, incluso hay autores (88) que critican el actual consejo nutricional griego sobre el consumo de aceite de oliva, basado en la Pirámide de la Dieta Mediterránea (75).

En nuestro análisis de la cohorte SUN no hemos encontrado asociaciones significativas entre el consumo de aceite de oliva y una mayor ganancia de peso, ni existen hasta el momento evidencias científicas que las apoyen. Es más, las estimaciones puntuales para el cambio de peso que hemos encontrado, sugieren en todo caso, una asociación inversa. Por lo tanto, estos datos alejan los temores respecto a que la promoción de una Dieta Mediterránea rica en aceite de oliva aumente la prevalencia de obesidad. Cabe descartar también, el efecto de una posible sustitución del aceite de oliva por otras grasas, ya que al ajustar por la ingesta de otras grasas, los resultados no sufrieron cambios reseñables.

Adicionalmente, los resultados muestran que aunque los participantes que consumen altas cantidades de aceite de oliva (quintil superior) tienen una alta ingesta de grasa (alrededor del 41% del total de las calorías), su porcentaje de calorías procedente de grasas saturadas es menor, mientras que su consumo de verduras es mayor.

Estos resultados son consistentes con otros 3 estudios previos pero de carácter transversal en los que no se observó (o sólo se observó una asociación débil) entre el consumo de aceite de oliva y la obesidad (o la ganancia de peso). Trichopoulou et al. (130) no encontraron efectos significativos sobre el IMC cuando analizaron la ingestión de ácidos grasos monoinsaturados en un estudio transversal entre los varones griegos. Entre los

participantes de la Encuesta Nutricional Catalana (**68**) no se encontraron diferencias significativas entre el IMC y la prevalencia de obesidad en relación con el aceite de oliva. Finalmente González et al. (**131**) informaron de que el aceite de oliva no era un factor importante asociado con la obesidad en un análisis transversal de aproximadamente 40.000 participantes españoles de la cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC).

Es muy importante tener en cuenta la potencia estadística en este tipo de análisis cuyas hipótesis de partida son precisamente no encontrar asociaciones significativas. Para un riesgo relativo  $\geq 2$  en los análisis dicotómicos (sobrepeso/obesidad como desenlace) la potencia era superior al 95%. Sin embargo, la potencia sería del 53% para riesgos relativos de 1,5 y no se alcanzaría potencia estadística suficiente para valores inferiores de riesgo relativo. En cambio, cabe destacar que la potencia estadística es cercana al 100% cuando se tratan los valores de peso y consumo de aceite de oliva como variables continuas en los modelos de regresión lineal, tal como hemos hecho en nuestros análisis. Esto aleja mucho la probabilidad de que hayamos cometido un error tipo 2 (**132**).

Es conocido que en los países mediterráneos, entre ellos España, se está abandonando el Patrón Dietético Mediterráneo tradicional y se está sustituyendo, sobre todo entre las cohortes generacionales más jóvenes, por una dieta energéticamente más densa y pobre nutricionalmente (**80, 89**) en la que se incluye principalmente el consumo de “fast-food” y de grandes volúmenes de bebidas azucaradas-carbonatadas cuyo incremento en el

consumo ha sido asociado con la ganancia de peso y la obesidad en mujeres y niños americanos (122, 123, 133, 134).

Aunque el consumo de este tipo de bebidas y de productos “fast-food” encontrados en la cohorte es menor que los observados en los estudios norteamericanos, ya pudimos observar una asociación directa entre el consumo de bebidas azucaradas-carbonatadas y la ganancia de peso independientemente del consumo de “fast-food”. Esta asociación sólo quedó patente entre los participantes que habían incrementado su peso ( $\geq 3$  kg) durante los 5 años previos a cumplimentar la encuesta. Este efecto diferencial puede ser debido a factores genéticos o de estilo de vida presentes en los sujetos que no habían ganado peso haciéndolos menos susceptibles a ganarlo por el consumo de este tipo de bebidas. Apoya esta interpretación el hecho de que el consumo de bebidas azucaradas-carbonatadas en términos absolutos fue superior en aquellos participantes que habían ganado peso en los 5 años previos a la encuesta basal.

Son varias las hipótesis que explican la asociación entre la ganancia de peso y el consumo de bebidas azucaradas-carbonatadas. En primer lugar, hay estudios que indican que las calorías consumidas como hidratos de carbono en forma líquida no desplazan totalmente las calorías consumidas por alimentos sólidos, y de hecho podrían incrementar el consumo de otros alimentos (135, 136). Un meta-análisis de estudios llevados a cabo durante un periodo de 25 años demuestra que los humanos compensan peor las calorías consumidas en forma líquida (137). En consecuencia, el consumo de este tipo de bebidas podría ser un problema ya que presenta una fuente extra de energía ingerida en forma líquida.

Por otro lado, las bebidas azucaradas-carbonatadas y la comida “fast-food” son básicamente alimentos libres de fibra y por tanto, pierden las ventajas de una dieta rica en fibra (como la Dieta Mediterránea tradicional) para prevenir la ganancia de peso. Este es un aspecto que puede resultar decisivo, ya que existe mucha consistencia entre la asociación inversa fibra-obesidad (90).

Otro punto a tener en cuenta, es la calidad de los azúcares contenidos en las bebidas azucaradas-carbonatadas. El jarabe de fructosa es uno de los edulcorantes más frecuentemente añadidos a alimentos y bebidas, y el principal edulcorante presente en estos refrescos (138). La digestión, absorción y metabolismo de la fructosa es diferente al de la glucosa. El metabolismo hepático de la fructosa favorece la lipogénesis *de novo*. Además, a diferencia de la glucosa, la fructosa no estimula la secreción de insulina ni aumenta la producción de leptina (139, 140). Todos estos mecanismos se suman conduciendo a una mayor probabilidad de ganar peso.

Otro mecanismo potencial para explicar la asociación entre un alto consumo de bebidas azucaradas-carbonatadas y la ganancia de peso está basado en la correlación inversa hallada entre los productos lácteos y este tipo de bebidas especialmente entre niños y adolescentes (140-142). Hay diferentes estudios que sugieren que los productos lácteos son posibles factores protectores contra la obesidad (143-146). No obstante, aunque no podamos eliminar totalmente la confusión residual, la asociación entre las bebidas azucaradas-carbonatadas y la ganancia de peso no cambió cuando se ajustó por consumo total de leche, sugiriendo que este consumo no era la causa principal de la asociación observada.

La dieta está constituida por una variedad de alimentos y nutrientes que son consumidos en cantidades variables componiendo un patrón dietético en su conjunto. La gran variedad de alimentos, con sus combinaciones de nutrientes, que componen un patrón dietético determinado pueden interactuar entre sí teniendo efectos sinérgicos o antagónicos (**147-149**).

Desde nuestro conocimiento, éste es el primer trabajo que analiza el efecto de la adherencia al Patrón Dietético Mediterráneo (PDM) sobre el cambio de peso o IMC a partir de un estudio de cohortes prospectivo.

Los resultados obtenidos mostraron, resolviendo así con un mejor diseño las controversias previas, que el seguimiento del PDM clásico no está asociado a un aumento en la probabilidad de ganar peso o de presentar una mayor incidencia de sobrepeso u obesidad.

La literatura científica sobre el tema no es abundante. Hasta donde conocemos solo nos consta de la existencia de tres pequeños ensayos clínicos cuyos resultados son consistentes con nuestros hallazgos (**150-152**). En el primero de ellos (n=101) se encontró que la Dieta Mediterránea es una buena alternativa para perder peso comparada con una dieta baja en grasa, ambas controladas por energía (**150**). Fernández de la Puebla et al. (n=34) encontraron que el reemplazo de una dieta rica en grasa saturada por una Dieta Mediterránea disminuía la grasa total corporal en hombres hipercolesterolémicos (**151**). Flynn et al. (n=100) informaron que la Dieta Mediterránea era al menos tan efectiva como cualquier dieta publicada, en pacientes sometidos a un programa de pérdida de peso (**152**). Nuestros resultados son también consistentes con un reciente estudio epidemiológico español de carácter transversal (**94**), en el que los mismos autores

reconocieron que sus resultados eran poco concluyentes por carecer de un seguimiento que asegurase una adecuada secuencia temporal para valorar la relación entre Dieta Mediterránea y cambio en el peso corporal.

Si prestamos atención a los diferentes componentes utilizados para construir la puntuación para la adhesión al PDM, observamos que en este caso el aceite de oliva tampoco está asociado con la ganancia de peso.

Un hallazgo que podría parecer inesperado es la asociación de productos lácteos enteros con una menor probabilidad de ganancia de peso. No obstante, este hecho es consistente con recientes evidencias que afirman que el consumo de calcio puede actuar como posible factor protector contra la obesidad (153). Analizar solamente los lácteos enteros, como hemos hecho, aporta la ventaja de que éstos no presentan problemas de causalidad inversa, que sí podrían fácilmente aparecer al valorar los lácteos desnatados. Se piensa en que una ingesta dietética elevada de calcio podría repercutir actuando sobre los niveles intracelulares de este elemento en los adipocitos. También se ha considerado la posibilidad de que el efecto en la regulación del peso corporal sea mediado por otros componentes de los productos lácteos (143-146). Así, una dieta pobre en calcio podría condicionar un incremento de las concentraciones de hormonas calciotrópicas, vitamina D y parathormona (PTH), favoreciendo un incremento del calcio intracelular en el adipocito. Esta elevación de calcio en los adipocitos tendría como consecuencia activar la sintetasa de ácidos grasos, la enzima limitante de la lipogénesis *de novo* e inhibir la lipólisis conduciendo a un mayor grado de adiposidad (143-146). Además, otro mecanismo adicional por el cual el calcio dietético podría afectar a la adiposidad sería la posible interacción del calcio dietético en el tracto

gastrointestinal con las sales biliares y los triglicéridos. Esta interacción limitaría la absorción efectiva de grasa. No obstante, los efectos protectores frente a la obesidad observados para los productos lácteos son de mayor magnitud que los observados para la ingesta de calcio *per se*, tanto en modelos animales como en estudios realizados en humanos, por lo que se piensa también en otros mecanismos adicionales, posiblemente mediados por otros componentes bioactivos de los productos lácteos, entre estos, se encontraría por ejemplo la composición de algunas proteínas de la leche que contienen aminoácidos de cadena larga con posible acción en el reparto de energía procedente del tejido adiposo hacia el músculo esquelético para llevar a cabo la síntesis proteica **(146, 154, 155)**.

El consumo de frutos secos es otra característica importante del PDM. Los frutos secos tienen un alto contenido en grasas (45-75% de su energía). No obstante, los datos disponibles procedentes de estudios epidemiológicos muestran una asociación inversa o una ausencia de asociación entre el consumo de frutos secos y la probabilidad de ganar peso o ser obeso **(156, 157)**. Además, un estudio de intervención no encontró relación entre el consumo de frutos secos y el incremento en el peso corporal **(158)**. Varias razones pueden explicar dichas asociaciones. Los frutos secos pueden aumentar el gasto energético basal por su contenido rico en proteínas y ácidos grasos insaturados, además pueden incrementar la sensación de saciedad debido a su elevado contenido en fibra y proteínas **(159)**.

A la luz de nuestros resultados puede concluirse que es esencialmente el alto consumo de frutas y verduras y su alto aporte de fibra en los países

Mediterráneos lo que mejor podría explicar la ausencia de una indeseable tendencia a la obesidad al seguir el PDM clásico (**160**).

Entre las fortalezas del presente trabajo se incluyen: a) un diseño prospectivo que evita el posible efecto de la causalidad inversa (**161**) en las asociaciones declaradas; b) una validación previa de los métodos usados para la medición de las principales variables de exposición (dieta) usadas en los análisis (sólo un 3% de mala clasificación entre los quintiles extremos) (**100**), necesaria para que un cuestionario de frecuencia de consumo consiga estimar de modo fiable la dieta del encuestado; c) una constatación empírica de la validez del peso auto-declarado; d) el análisis de una cohorte altamente educada y motivada lo que incrementa la fiabilidad de sus respuestas; e) el hecho de que esta cohorte presente una cultura y un ambiente dietético distinto (**89**) de las cohortes que previamente han analizado estas asociaciones; f) la utilización con éxito de la cohorte para evaluar factores dietéticos asociados con la tensión arterial (**162**); g) un control por un número importante de confusores potenciales (**163**) y h) un gran tamaño de muestra. Aunque no podemos descartar la existencia de confusores no medidos (**163**), se han incluido en nuestros análisis los principales factores de riesgo conocidos para la ganancia de peso. Una medición imprecisa de la dieta podría potencialmente haber influido en las asociaciones observadas debido a la confusión residual (**164**) y aportar ajustes imprecisos en nuestras estimaciones (**165**, **166**). Lo mismo podría decirse respecto a la mala clasificación del cambio de peso (**161**). No obstante, los errores aleatorios de clasificación o de confusión residual en nuestros análisis deberían influir en una falta de asociación y no lo contrario.

Aunque no podemos establecer una relación de causalidad firme por tratarse de un diseño observacional (**167-169**), parece claro que el patrón de Dieta Mediterránea tradicional puede ser tomado como patrón dietético saludable en las políticas nutricionales de Salud Pública, sin temores a que se expanda la obesidad, como ya ha mencionado la estrategia NAOS del Ministerio de Sanidad y Consumo de nuestro país (**26**), alejando el temor de que el seguimiento de un PDM con un alto consumo en aceite de oliva pueda incrementar la ganancia de peso y la incidencia de obesidad, siempre y cuando el seguimiento del patrón dietético sea completo. De hecho, el consumo elevado de frutas y verduras con un aporte importante de fibra, se ha observado que tiene un papel protector frente a la obesidad y la ganancia de peso en una cohorte española y en cambio la adopción de un patrón importado de la cultura norteamericana (bebidas azucaradas-carbonatadas y “fast-food”) sí que explica el incremento de peso y la expansión del sobrepeso/obesidad.

En efecto, parece ser que la razón de las altas y crecientes prevalencias actuales de obesidad en los países del Mediterráneo se debe precisamente al abandono del PDM y a la adopción de patrones dietéticos cada vez más “americanizados”. En nuestra cohorte de graduados universitarios se ha constatado una asociación directa entre el consumo de bebidas azucaradas-carbonatadas y comida “fast-food”, hábitos dietéticos típicos de estos patrones “americanizados”, con la ganancia de peso a los dos años de seguimiento. Estos resultados deberían servir para activar la voz de alarma y evitar que la preocupante incidencia de sobrepeso y obesidad que ha acontecido en Norteamérica (**1, 13-17**) se repita en Europa (**19, 20**). Estos hallazgos son muy preocupantes precisamente por tratarse de una cohorte de alto nivel educativo,

donde suele ser menor la prevalencia de obesidad y los hábitos alimentarios insaludables (170, 171). Si esto se observa ya en los niveles educativos elevados, la situación muy probablemente será aún peor en las clases económicamente más desfavorecidas de nuestro país (172-174).

Otra posible causa de las altas cifras de obesidad en el Mediterráneo es la disminución de la actividad física (175), hipótesis apoyada por evidencias epidemiológicas que afirman que los estilos de vida sedentarios son los responsables de la epidemia de obesidad en los países mediterráneos (19, 176).

La existencia de una sabiduría popular sobre la importancia de la dieta ha pasado de generación en generación durante milenios (177). Si bien, el estudio científico sobre la dieta y la salud tiene sólo unas décadas de antigüedad, la importancia de la dieta para mantener la salud ya era conocida en la antigua Grecia. Como bien decía Hipócrates (460-377 aC.), padre de la Medicina occidental: “Si pudiéramos dar a cada individuo la cantidad justa de alimento y ejercicio, ni mucho ni poco, habríamos encontrado la manera más segura de alcanzar la salud” (177).

Parece por tanto necesario, potenciar a través de una estrategia poblacional (178) el PDM de nuestros antepasados para lograr la modificación del comportamiento en la alimentación, al fin y al cabo un proceso voluntario, educable y muy influenciado por factores sociales, económicos y culturales (179), para evitar que las tasas de obesidad y sobrepeso se disparen (180, 181). No es una tarea fácil por los múltiples factores e intereses involucrados (182), pero representa uno de los mayores retos del siglo XXI para la Medicina Preventiva y la Salud Pública.