

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**Facultad de Medicina**



**PATRONES DIETÉTICOS, SEDENTARISMO, ADIPOSIDAD Y  
RIESGO DE HIPERTENSION ARTERIAL**

**Estefanía A. Toledo Atucha**

**Pamplona 2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar y ante todo, me gustaría expresar mi gratitud a los participantes en el ensayo de campo PREDIMED y en la cohorte SUN, ya que sin su colaboración altruista hubiese sido imposible realizar esta tesis.

También quiero agradecer a mi director de tesis, el Prof. Dr. D. Miguel Ángel Martínez González, el esfuerzo y dedicación que ha mostrado para la consecución de este trabajo.

Asimismo, quisiera reconocer al equipo investigador del ensayo PREDIMED y de la cohorte SUN y a todo el personal del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra la oportunidad de realizar este trabajo.

Igualmente, he de agradecer a la Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Navarra la formación que me están brindando durante mi residencia.

Además, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han estado ahí en todo momento, ayudándome y alentándome para que consiguiese realizar este trabajo.

Finalmente, agradezco al Instituto de Salud Carlos III, al Gobierno de Navarra y a las demás entidades financiadoras por su contribución a este trabajo.

A todos ellos, ¡gracias!

*A mis padres*

## ÍNDICE

|                                                                                                          |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                              | <b>1</b>      |
| 1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL:<br>UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....           | 2             |
| 2. PATRONES DIETÉTICOS, ADIPOSIDAD Y SEDENTARISMO<br>COMO DETERMINANTES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL..... | 7             |
| 2.1. Patrones dietéticos.....                                                                            | 7             |
| 2.2. Adiposidad.....                                                                                     | 20            |
| 2.3. Sedentarismo.....                                                                                   | 24            |
| 3. PERTINENCIA DEL ESTUDIO.....                                                                          | 24            |
| <br><b>II. OBJETIVOS.....</b>                                                                            | <br><b>26</b> |
| <br><b>III. MÉTODOS.....</b>                                                                             | <br><b>27</b> |
| 1. EL ENSAYO DE CAMPO <i>PREDIMED</i> .....                                                              | 28            |
| 1.1. Objetivos generales del ensayo aleatorizado <i>PREDIMED</i> .....                                   | 28            |
| 1.2. Marco.....                                                                                          | 28            |
| 1.3. Diseño del estudio.....                                                                             | 29            |
| 1.3.1. Selección de participantes.....                                                                   | 29            |
| 1.3.1.1. Reclutamiento.....                                                                              | 29            |
| 1.3.1.2. Criterios de inclusión.....                                                                     | 29            |
| 1.3.1.3. Criterios de exclusión.....                                                                     | 30            |
| 1.3.1.4. Retirada del estudio.....                                                                       | 31            |
| 1.3.2. Grupos de intervención.....                                                                       | 31            |
| 1.3.3. Revisiones de los participantes.....                                                              | 32            |
| 1.3.3.1. Evaluación precibado.....                                                                       | 32            |
| 1.3.3.2. Visita de cribado.....                                                                          | 33            |
| 1.3.3.3. Aleatorización.....                                                                             | 33            |
| 1.3.3.4. Visita basal (año 0).....                                                                       | 34            |
| 1.3.3.5. Visitas de seguimiento anuales.....                                                             | 34            |
| 1.3.4. Variables: recogida y mediciones.....                                                             | 35            |
| 1.3.4.1. Cuestionarios.....                                                                              | 35            |

|          |                                                                    |    |
|----------|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.4.2. | Derivaciones de alimentos y nutrientes.....                        | 35 |
| 1.3.4.3. | Recogida de otras covariables.....                                 | 36 |
| 1.3.4.4. | Mediciones de presión arterial.....                                | 37 |
| 1.4.     | Muestra para el presente análisis.....                             | 38 |
| 1.5.     | Aspectos éticos.....                                               | 38 |
| 1.6.     | Análisis estadístico.....                                          | 38 |
| 1.6.1.   | Ajuste de alimentos y nutrientes por consumo energético total..... | 39 |
| 1.6.2.   | Análisis descriptivo.....                                          | 40 |
| 1.6.3.   | Estudio analítico.....                                             | 40 |
| 1.7.     | Financiación.....                                                  | 41 |
| 1.8.     | Software estadístico.....                                          | 42 |
| 2.       | EL ESTUDIO SUN (Seguimiento Universidad de Navarra).....           | 42 |
| 2.1.     | Objetivos generales del estudio SUN.....                           | 42 |
| 2.2.     | Diseño del estudio.....                                            | 42 |
| 2.2.1.   | Selección de participantes.....                                    | 42 |
| 2.2.1.1. | Reclutamiento.....                                                 | 42 |
| 2.2.1.2. | Criterios de inclusión.....                                        | 43 |
| 2.2.2.   | Seguimiento de los participantes.....                              | 43 |
| 2.2.3.   | Recogida de variables.....                                         | 43 |
| 2.2.3.1. | Cuestionarios.....                                                 | 43 |
| 2.2.3.2. | Definición operativa de los patrones dietéticos.....               | 43 |
| 2.2.3.3. | Información sobre la adiposidad.....                               | 56 |
| 2.2.3.4. | Información sobre la actividad física.....                         | 56 |
| 2.2.3.5. | Recogida de otras covariables.....                                 | 56 |
| 2.2.3.6. | Determinación del desenlace: incidencia de HTA.....                | 57 |
| 2.3.     | Muestra para el presente análisis.....                             | 57 |
| 2.4.     | Aspectos éticos.....                                               | 58 |
| 2.5.     | Análisis estadístico.....                                          | 58 |
| 2.5.1.   | Ajuste de alimentos y nutrientes por consumo energético total..... | 58 |
| 2.5.2.   | Estudio descriptivo.....                                           | 58 |
| 2.5.3.   | Estudio analítico.....                                             | 59 |
| 2.6.     | Financiación.....                                                  | 60 |
| 2.7.     | Software estadístico.....                                          | 60 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>IV. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                                                                                                              | <b>61</b>  |
| 1. CONSUMO DE LÁCTEOS Y CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL.....                                                                                                                                                                                 | 62         |
| 2. ASOCIACIÓN ENTRE DIVERSOS PATRONES DIETÉTICOS Y LA<br>INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....                                                                                                                                       | 66         |
| 3. ASOCIACIÓN ENTRE LA ADIPOSIDAD Y LA ACTIVIDAD FÍSICA<br>Y LA INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....                                                                                                                                | 73         |
| <b>V. DISCUSIÓN.....</b>                                                                                                                                                                                                                | <b>77</b>  |
| Fortalezas del estudio.....                                                                                                                                                                                                             | 83         |
| Limitaciones del estudio.....                                                                                                                                                                                                           | 84         |
| Implicaciones para la Salud Pública.....                                                                                                                                                                                                | 88         |
| <b>VI. CONCLUSIONES.....</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>90</b>  |
| <b>VII. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>                                                                                                                                                                                              | <b>92</b>  |
| <b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                                                                                                                                                                                          | <b>94</b>  |
| <b>IX. ANEXO 1: Publicaciones.....</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>115</b> |
| Toledo E <i>et al.</i> Low fat dairy products and blood pressure: follow-up of 2290<br>older persons at high cardiovascular risk participating in the PREDIMED<br>study. <i>Br J Nutr.</i> 2008; May 20:1-9. [Epub ahead of print]..... | 118        |
| Toledo E <i>et al.</i> Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension:<br>6-year follow-up of the SUN prospective cohort. <i>Enviado a Public Health<br/>Nutr.</i> .....                                               | 126        |
| Toledo E <i>et al.</i> Should we lower the limit for normal body mass index?<br>Evidence from the SUN cohort. <i>Enviado a Med Clin (Barc)</i> .....                                                                                    | 158        |
| <b>X. ANEXO 2: Consentimiento informado y cuestionarios del estudio<br/>PREDIMED.....</b>                                                                                                                                               | <b>184</b> |
| <b>XI. ANEXO 3: Carta de invitación y cuestionarios del estudio SUN.....</b>                                                                                                                                                            | <b>198</b> |

## **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Según el Informe *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 Report)*<sup>1</sup>, se define la hipertensión arterial (HTA) como cifras de presión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mm Hg y/o de presión arterial diastólica iguales o superiores a 90 mm Hg (Tabla 1).

**Tabla 1: Clasificación de la presión arterial para adultos (1).**

| Clasificación de la PA | PAS, mm Hg |   | PAD, mm Hg |
|------------------------|------------|---|------------|
| Normal                 | <120       | y | <80        |
| Prehipertensión        | 120-139    | o | 80-89      |
| HTA estadio 1          | 140-159    | o | 90-99      |
| HTA estadio 2          | ≥160       | o | ≥100       |

PA: presión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Se estima que actualmente en el mundo hay unos mil millones de hipertensos<sup>1</sup> y que el riesgo de desarrollar hipertensión a lo largo de su vida para una persona de 55 años es del 90%<sup>2</sup>.

Además, la HTA es el factor de riesgo individual que más muertes causa en el mundo, siendo responsable de 7.600.000 muertes al año<sup>3</sup>. Considerando la carga de enfermedad atribuible que tiene la HTA, se ha calculado que la HTA es responsable del 6% de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVADs) a nivel mundial, lo que equivale a 92,4 millones de AVADs, siendo el segundo factor de riesgo que más AVADs origina<sup>3</sup>.

Un estudio que trató de valorar la posible existencia de diferencias en las cifras de presión arterial medias en varios países europeos (Alemania, Finlandia, Suecia, Inglaterra, España e Italia) y en EEUU y Canadá, encontró que la PA media era superior en los países europeos y que la prevalencia de HTA era un 60% superior en éstos<sup>4</sup>.

En este último trabajo, los datos para España procedían de un estudio de ámbito nacional con participantes de edades comprendidas entre los 35 y los 64 años realizado en 1990. La prevalencia de HTA en este colectivo español era de 45,1% y las prevalencias de HTA sistólica aislada y de HTA diastólica aislada eran de 12% y 8,7%, respectivamente. Además, un 33,7% de la población estaba en el rango de lo que actualmente se denomina prehipertensión y tan sólo el 23,4% de la población se situaba en el rango de lo que actualmente se considera normal<sup>5</sup>.

En un metanálisis de los estudios de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular realizados en España, se concluyó que el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en la población española era la HTA en los mayores de 65 años (66,7%) y que el 34% de la población española padecía HTA. Además, llamaba la atención que un porcentaje importante de la población tuviese niveles muy altos de presión arterial, por encima de 160/95 mm Hg. En ese metanálisis, se concluía que sólo el 44,5% de los hipertensos españoles conocían su situación y sólo un 16% tenían controlada su PA en valores por debajo de 140/90 mm Hg<sup>6</sup>.

Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2006, el porcentaje de la población española de 16 años o más que ha sido diagnosticada por un médico de HTA es del 20,74% (18,69% en hombres y 22,72% en mujeres)<sup>7</sup>.

En Navarra, en concreto, en una muestra representativa de la población de entre 35 y 84 años se halló una prevalencia global de HTA del 50,9% en hombres y del 39,4% en mujeres<sup>8</sup>.

Respecto a la incidencia, hay menos datos en España y no existe un estudio sobre muestra alguna representativa de población general. En el estudio DRECE II, se observó una densidad de incidencia bruta de 18 casos por cada 1000 participantes-año entre las personas sin riesgo cardiovascular según criterios de la Sociedad Española de Arteriosclerosis<sup>9</sup>. En la cohorte SUN, compuesta exclusivamente por graduados universitarios de entre 25 y 65 años, se encontró una incidencia bruta de hipertensión de 8,2 (intervalo de confianza al 95% (IC95%): 6,7 a 10,1) en mujeres (edad media, 33 años) y 21,8 (IC95%: 18,6 a 25,4) en hombres (edad media, 38 años) por 1000 personas-año<sup>10</sup>.

La asociación entre la HTA y el riesgo de enfermedad cardiovascular es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo<sup>1</sup>.

La relación entre la mortalidad cerebrovascular y las cifras de presión arterial es fuerte y positiva en todas las edades sin que se evidencie un umbral. En las edades medias, una disminución de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica o de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica supone una reducción relativa del riesgo de más del 50% para ictus en personas de 40 a 49 años. Aunque la fuerza de esta asociación disminuya con la edad, conserva su significación en personas de 80 a 89 años y, debido a la mayor frecuencia de ictus en edades avanzadas de la vida, una disminución de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica se asocia con una diferencia anual del riesgo absoluto unas diez veces mayor en personas de entre 80 y 89 años que en personas de entre 50 y 59 años<sup>11</sup>. Esta disminución de las cifras de presión arterial supone una reducción a la mitad del riesgo de enfermedad isquémica coronaria. Asimismo, una reducción de 20 mm Hg en las cifras de presión arterial sistólica supone una reducción en torno al 75% en la mortalidad de enfermedad cardíaca hipertensiva y en torno al 50% de la mortalidad por insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico, aterosclerosis y muerte súbita. Incluso para la mortalidad por causas no vasculares, se ha observado que una reducción de 20 mm Hg en las cifras de presión arterial sistólica implica una reducción de la mortalidad del 12%. Asimismo se ha estimado que el número necesario para tratar –entendiendo como tratar, lograr una disminución de 12 mm Hg en la presión arterial sistólica- para evitar un caso de enfermedad cardiovascular oscilaba entre 7 y 20 personas, dependiendo del estadio de HTA y de la comorbilidad. Si lo que se buscaba evitar era una muerte por cualquier causa, este número necesario para tratar se situaba entre 9 y 60 personas<sup>12</sup>.

Con pequeñas disminuciones de las cifras de presión arterial se obtendrían grandes mejoras a nivel poblacional. Una reducción de 2-5 mm Hg en las cifras de presión arterial media de la población implicaría un descenso de la mortalidad por ictus, por enfermedad coronaria y total de 6-14%, 4-9% y 3-7%, respectivamente<sup>13</sup>. Una reducción de la media de presión arterial en 1 a 4 mm Hg en la población española conllevaría un descenso en la prevalencia de la HTA que pasaría del 43% al 36-38%. Más aún, las personas con cifras de presión arterial normales pasarían de suponer un 23% de la población a suponer un 28-

29% de la misma<sup>5</sup>. Son motivos suficientes como para que no se pueda considerar que es *clínicamente insignificante* una reducción de la media de la presión arterial de una magnitud que esté en el rango de 1 a 3 mm Hg. En España, se ha calculado que una disminución media de la presión arterial en 1-4 mm Hg supondría una disminución de entre el 12,4% y el 15,4% en la prevalencia de HTA<sup>5</sup>.

Se ha estimado que más de la mitad de los ictus y algo menos del 50% de la enfermedad isquémica cardíaca que ocurren a nivel mundial son atribuibles a la presión arterial elevada. A su vez, cerca de la mitad de la carga de enfermedad que suponen estas patologías se da en personas que presentan cifras de presión arterial en el rango de hipertensión pero la otra mitad se da en sujetos clasificables como prehipertensos<sup>14</sup>.

Un estudio realizado con los resultados de prevalencia de los distintos estadios de la clasificación de la presión arterial en España encontró que se podía relacionar el 42% de las muertes por cardiopatía isquémica, el 46,4% de las muertes cerebrovasculares y 25,5% de las muertes totales con la HTA en varones y mujeres de entre 35 y 64 años. En las personas con cifras de presión arterial en el rango de prehipertensión, el 8,3% de las muertes por cardiopatía isquémica, el 10,2% de las muertes cerebrovasculares y el 6,2% de las muertes totales se relacionaron con la prehipertensión. A nivel global, estas cifras suponían que el 50,1% de las muertes coronarias, el 56,4% de las muertes cerebrovasculares y el 31,7% de todas las muertes de varones y mujeres de entre 35 y 64 años se podían relacionar con la presión arterial elevada<sup>15</sup>. Debe tenerse en cuenta que las fracciones o proporciones atribuibles poblacionales no sólo dependen del riesgo relativo, sino de la prevalencia de la exposición. Al ser la prevalencia de prehipertensión muy elevada, aunque su riesgo relativo no sea muy alto, se dispara su fracción atribuible poblacional.

En un estudio publicado recientemente, se presentó la mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial en la población española mayor de 49 años<sup>16</sup>. Los autores hallaron que más de 44.000 muertes ocurridas en 2004 fueron atribuibles a la presión arterial elevada, lo que representaba un 54% de la mortalidad cardiovascular total habiendo sido las enfermedades cardiovasculares la primera causa de mortalidad en ese año<sup>17</sup>. Del total de muertes de causa cardiovascular ocurridas en las personas de 50 a 59 años, el

66,8% de ellas estuvieron relacionadas con la presión arterial elevada, porcentaje que suponía el 53,3% en los sujetos mayores de 60 años<sup>16</sup>.

Sin embargo, en otro estudio realizado con datos españoles, el riesgo atribuible a la HTA para la cardiopatía isquémica fue menor pero llegaba al 15,5% en hombres y al 20,1% en mujeres<sup>18</sup>.

Considerando la mortalidad global –y no sólo la cardiovascular- atribuible a la presión arterial en España, se ha hallado que más de 17000 muertes ocurridas en 2002 se podían relacionar con la presión arterial elevada, lo que suponía aproximadamente el 30% de las muertes totales ocurridas durante ese periodo<sup>19</sup>.

Generalmente, al evaluar el efecto de distintas exposiciones sobre la presión arterial, se valora el efecto sobre la presión arterial sistólica o sobre la presión arterial diastólica; sin embargo, se observó que el índice de medida de la presión arterial con mayor capacidad de predicción de las tasas de mortalidad por ictus y por enfermedad isquémica cardiaca es la media de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica<sup>11</sup>.

En 2005, las enfermedades del sistema circulatorio supusieron una pérdida de casi 200.000 años potenciales de vida en España<sup>20</sup>. Considerando el importante impacto que la HTA tiene sobre la incidencia de estas enfermedades y que el riesgo de desarrollar HTA en personas de edad media y edad avanzada es del 90%<sup>21</sup>, resulta obvia la gran relevancia y trascendencia de su epidemiología, prevención y control. La búsqueda de aproximaciones en la prevención primaria es prioritaria para afrontar este problema. Esto requiere en primer lugar identificar los determinantes de la hipertensión.

Se han hallado numerosos factores que pueden influir sobre las cifras de PA. Algunos de ellos no son modificables, pero otros sí lo son y por eso cobra gran interés valorar estos últimos para poder así prevenir sus consecuencias<sup>13, 21-23</sup>.

## 2. PATRONES DIETÉTICOS, ADIPOSIDAD Y SEDENTARISMO COMO DETERMINANTES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### 2.1. Patrones dietéticos

Existen numerosos estudios que han valorado la relación entre hábitos alimentarios y los niveles de presión arterial o el riesgo de HTA y en las guías de prevención de enfermedad vascular se promueve la adopción de una dieta saludable<sup>13, 21-27</sup>.

Así, se estudió la relación entre el calcio de la dieta –probablemente un correlato de la ingesta de lácteos- y la presión arterial encontrándose una asociación inversa en la Cohorte de las Enfermeras<sup>28</sup>. Éste hallazgo se replicó, entre otros<sup>29-34</sup>, en un análisis transversal de la Cohorte de los Profesionales Sanitarios<sup>29</sup> y en un estudio holandés<sup>35</sup> pero no en el seguimiento longitudinal de los Profesionales Sanitarios ni posteriormente en la Cohorte de las Enfermeras<sup>36</sup> ni en *The Chicago Western Electric Study*<sup>37</sup>. En el estudio de *Rotterdam* sólo se constató este efecto en el subgrupo de hipertensos<sup>30</sup>. Varios metanálisis que analizaron el efecto del enriquecimiento de la dieta con suplementos de calcio no encontraron evidencia suficiente para recomendar estos suplementos a nivel poblacional<sup>38, 39</sup>.

La evidencia disponible para el magnesio –hay que tener en cuenta que, de nuevo, los lácteos son una fuente importante de magnesio- apunta hacia un posible papel protector de este mineral<sup>28-30, 33, 35, 36</sup>, si bien se encuentran ciertas inconsistencias<sup>37, 40</sup>. Un metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados realizado en 2006 no halló un papel protector de los suplementos de magnesio sobre las cifras de presión arterial<sup>39</sup>.

Por otro lado, y a pesar de que algunos estudios no hayan encontrado un efecto del potasio de la dieta<sup>28</sup>, se ha constatado una asociación inversa de este nutriente con el nivel de presión arterial<sup>30, 34, 35, 41</sup> y éste es uno de los determinantes nutricionales de la presión arterial universalmente aceptado<sup>1</sup> junto con el sodio, que ejerce un papel perjudicial<sup>1, 13, 31, 39, 42-44</sup>.

También el consumo de frutas y verduras se ha relacionado de forma inversa con las cifras de presión arterial en *The Chicago Western Electric Study*<sup>45</sup>, en la Cohorte de las Enfermeras<sup>28</sup>, en la cohorte mediterránea SUN<sup>46</sup> y en *The Ohasama Study*<sup>41</sup>. En un ensayo

de campo con una duración de 6 meses se observó que un aumento en el consumo de fruta y verdura se asoció a descensos en las cifras de presión arterial sistólica y de presión arterial diastólica<sup>47</sup>. Además, la ingesta de proteínas de origen vegetal se ha asociado a un menor riesgo de HTA en diversos estudios<sup>48, 49</sup>.

La fibra dietética es otro nutriente que parece proteger frente a una elevación de las cifras de presión arterial y frente a la HTA, tal y como se encontró en la Cohorte de las Enfermeras<sup>28</sup> y en la cohorte SUN<sup>48</sup>; sin embargo, la evidencia disponible es aún insuficiente y así aparece reflejado en las guías<sup>13</sup>.

Ya en los años sesenta y setenta se había observado que el efecto de los diversos tipos de grasa de la dieta no era homogéneo y se recomendaba sustituir las grasas saturadas por grasas poliinsaturadas. En los años ochenta, cambiaron las recomendaciones dietéticas y se empezaron a aconsejar dietas ricas en hidratos de carbono<sup>50</sup>; sin embargo, considerando el efecto de diversos tipos de grasa sobre las cifras de presión arterial, en la cohorte mediterránea SUN, se ha evidenciado que el aceite de oliva<sup>51</sup> puede desempeñar un papel protector sobre la incidencia de HTA. Ya en la década de los noventa se había observado que niveles plasmáticos bajos de ácido linoleico o de la razón ácidos grasos poliinsaturados/saturados se asociaban a mayor riesgo de HTA tras un seguimiento a 6 años. Con niveles elevados de ácido palmítico y araquidónico pasaba lo mismo<sup>52</sup>. Más aún, en un reciente metanálisis se evidenció que dietas ricas en grasa *cis* monoinsaturada se podían asociar a menores cifras de presión arterial que dietas ricas en carbohidratos<sup>53</sup>.

En cuanto al alcohol, parece asociarse a un aumento en las cifras de presión arterial<sup>54</sup>, especialmente a dosis elevadas<sup>55</sup>. Un metanálisis encontró una reducción media en 3,31 mm Hg y 2,04 mm Hg en la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, respectivamente, asociados a una disminución en el consumo de alcohol, siendo la asociación dosis-dependiente<sup>56</sup>.

En los últimos años se ha comenzado a tener en consideración la idea que el ser humano no consume alimentos y nutrientes aislados sino que lo hace englobándolos en una dieta variada y que alimentos y nutrientes pueden tener efectos sinérgicos o antagónicos cuando se consumen conjuntamente<sup>57</sup>. Además, si bien el efecto de un nutriente aislado

pueda ser demasiado pequeño como para poder ser detectado, el efecto acumulativo de múltiples nutrientes incluidos en un patrón dietético puede ser suficiente para poder ser apreciado. Por otro lado, un alto nivel de correlación entre algunos nutrientes puede dificultar su estudio por separado ya que la variación independiente de los nutrientes puede estar reducida si se introducen de modo aislado en el modelo. Más aún, un análisis basado en el estudio de las asociaciones de un elevado número de nutrientes o alimentos puede mostrar asociaciones estadísticamente significativas debidas simplemente al azar. Cabe señalar también que si la ingesta de determinados nutrientes se asocia con determinados patrones dietéticos, el análisis de un nutriente aislado puede estar confundido por el efecto del patrón dietético en su conjunto. Finalmente, el estudio de patrones dietéticos puede tener implicaciones relevantes en Salud Pública porque patrones globales de alimentación pueden ser fácilmente interpretables por la población. Por todo ello, resulta de interés estudiar no sólo nutrientes y alimentos sino patrones de alimentación considerados en su conjunto<sup>57, 58</sup>.

Un paradigma de patrón global alimentario es el que se conoce como “dieta mediterránea” y cuyos beneficios sobre las enfermedades cardiovasculares se han evidenciado desde los años setenta<sup>59</sup>. De hecho, varios estudios prospectivos han encontrado que una mayor adecuación a este patrón de dieta se asocia de forma significativa con una reducción de la mortalidad total y de la mortalidad cardiovascular<sup>60, 61</sup>.

No obstante, la asociación de la dieta mediterránea con la HTA no es tan evidente. En un estudio transversal con más de 20.000 personas<sup>62</sup>, se halló una asociación inversa entre la adhesión al patrón de dieta mediterránea y las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Por el contrario, otro estudio también transversal publicado en 2008, evidenció una asociación directa entre este tipo de dieta y las cifras de presión arterial sistólica en mujeres mayores de 60 años<sup>63</sup>. La naturaleza transversal del diseño de ambos estudios supone una fuerte limitación. El máximo grado de evidencia disponible a este respecto procede del ensayo de campo *PREvención con DIeta MEDiterránea –PREDIMED-*, el ensayo de campo más grande realizado en España con personas de alto riesgo vascular y del que sólo existen aún datos a corto plazo en una submuestra de participantes<sup>64</sup>. Tras una intervención de tres meses, los participantes aleatorizados a los grupos de dieta tipo

mediterránea presentaron menores cifras de presión arterial que los sujetos asignados a recibir una dieta baja en grasa. A pesar de observarse estos resultados tras tres meses de seguimiento en participantes mayoritariamente hipertensos –el 80,6% de los voluntarios eran hipertensos–, no se dispone de evidencia acerca del efecto de una dieta de estas características sobre la incidencia de HTA a más largo plazo en personas libres de HTA.

Además del patrón de dieta mediterránea, se ha valorado la asociación de otras dietas recomendadas con las cifras de presión arterial y con la HTA<sup>65, 66</sup>. Así, se estudió la asociación entre diversos patrones dietéticos y las cifras de presión arterial en una muestra del *National Health and Nutrition Examination Survey*, estudio en el que se vio que la adecuación a las recomendaciones dietéticas realizadas a los estadounidenses en 1990 no se asociaba con las cifras de presión arterial aunque el *Recommended Food Score* y el *Dietary Diversity Score* sí lo hacían de forma inversa con las cifras de presión arterial<sup>66</sup>. Posteriormente, Fogli-Cawley *at al.* estudiaron la asociación entre un índice elaborado para recoger las recomendaciones dietéticas de las últimas guías elaboradas para la población estadounidense<sup>67</sup> y observaron que dicho índice se asociaba de forma inversa y estadísticamente significativa con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, si bien la asociación con la prevalencia de HTA no fue estadísticamente significativa<sup>65</sup>.

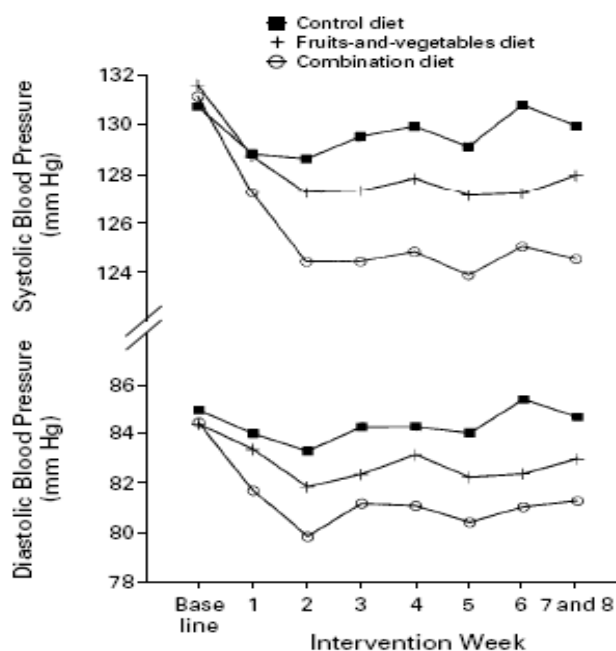
Dentro de los numerosos estudios que han valorado la relación entre hábitos alimentarios y niveles de presión arterial o riesgo de HTA, destaca el ensayo aleatorizado *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*<sup>43, 68, 69</sup>. El ensayo *DASH* representó un importante punto de inflexión en la epidemiología nutricional, pues utilizó por primera vez patrones dietéticos completos con un diseño aleatorizado. Comparó tres dietas en 459 participantes con niveles medios-altos de presión arterial inicial (Tabla 2). Una dieta rica en frutas y verduras conseguía mejores resultados en cuanto a la reducción de las cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica que la dieta típicamente americana del grupo control. Pero los mejores resultados fueron los logrados con la dieta “de combinación”. La dieta “de combinación” descrita en la Tabla 2 es la que posteriormente se ha denominado dieta *DASH*<sup>68, 69</sup>. El mayor consumo de lácteos bajos en grasa en la dieta de “combinación” con respecto a la dieta rica en frutas y verduras fue uno de los aspectos clave del cambio dietético a los que se podría atribuir el efecto de la intervención sobre la presión arterial (Figura 1).

**Tabla 2: Comparación del cambio en las cifras de presión arterial en las tres dietas del ensayo DASH<sup>43, 68, 69</sup>.**

| Grupo de asignación             | Componentes de la dieta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Cambio en PA en 8 semanas (mm Hg) |                       |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PAS                               | PAD                   |
| Grupo control                   | Dieta típicamente americana.<br>Ingesta de potasio y magnesio cercano al percentil 25 del consumo en EEUU.                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0<br>(ref.)                       | 0<br>(ref.)           |
| Dieta rica en frutas y verduras | Dieta rica en frutas y verduras.<br>Dieta más pobre en aperitivos y dulces que la típicamente americana.<br>Ingesta de potasio y magnesio cercana al percentil 75 del consumo en EEUU.<br>Ingesta elevada de fibra.                                                                                                                                                                | -2,8<br>(-4,7 a -0,9)             | -1,1<br>(-2,4 a 0,3)  |
| Dieta "de combinación"          | Dieta rica en frutas, verduras y <u>lácteos bajos en grasa</u> .<br>Consumo elevado de cereales integrales, carne de ave, pescado y frutos secos.<br>Menor consumo de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas que la dieta típicamente americana.<br>Ingesta de magnesio, potasio y calcio cercana al percentil 75 del consumo en EEUU.<br>Ingesta elevada de fibra y proteínas. | -5,5<br>(-7,4 a -3,7)             | -3,0<br>(-4,3 a -1,6) |

PA: presión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

**Figura 1. Cambios en la presión arterial sistólica y diastólica en el ensayo DASH<sup>68</sup>**



**Figure 1. Mean Systolic and Diastolic Blood Pressures at Base Line and during Each Intervention Week, According to Diet, for 379 Subjects with Complete Sets of Weekly Blood-Pressure Measurements.**

El grupo *DASH* realizó un segundo ensayo<sup>43</sup> para valorar el efecto de una dieta pobre en sodio sobre la presión arterial y su efecto combinado con la ya comentada dieta *DASH*. Los participantes fueron aleatorizados a recibir una dieta control o la dieta *DASH*. Se hizo un diseño cruzado para probar tres dietas con niveles altos, intermedios o bajos de sodio. La reducción de sodio conllevó una disminución en las cifras de presión arterial en ambas dietas. La asignación a la dieta *DASH* conllevó unas menores cifras de presión arterial sistólica en todos los niveles de ingesta de sodio (diferencias de -5,9; -5,0 y -2,2 mm Hg en los niveles alto, intermedio y bajo de ingesta de sodio, respectivamente) mientras que sólo conllevó menores cifras de presión arterial diastólica en los grupos de una ingesta de sodio elevada e intermedia (diferencia de -2,9 y -2,5 mm Hg, respectivamente). El efecto observado derivado de la aplicación de ambas intervenciones conjuntamente fue menor que el esperado según un modelo de efectos aditivos. El efecto de la combinación de ambas dietas fue mayor en participantes hipertensos y en mujeres. Se ha estimado que una dieta tipo *DASH* unida a una restricción de sodio a 1600 mg podría obtener la misma efectividad que el tratamiento farmacológico antihipertensivo convencional<sup>1</sup>.

El ensayo *WELL*<sup>70</sup>, dirigido a valorar el efecto de dos dietas adelgazantes sobre la presión arterial, consiguió descensos de 5,5 y 4,4 mm Hg en la presión arterial sistólica y en la presión arterial diastólica, respectivamente, tras 12 semanas de intervención. Ambas dietas únicamente se diferenciaban en un aumento del consumo de lácteos bajos en grasa (regalaban yogures desnatados o queso descremado a los participantes del grupo que luego experimentó mayor reducción en las cifras de presión arterial) y una menor ingesta de grasas saturadas. Éstos fueron los aspectos clave del cambio dietético a los que se podría atribuir el efecto de la intervención.

El estudio *PREMIER*<sup>71</sup> también valoró la dieta *DASH*, pero esta vez con un seguimiento de dieciocho meses en vez de ocho semanas en participantes con prehipertensión. La modificación en estilos de vida junto con la dieta *DASH* disminuyó el riesgo de desarrollar HTA, si bien las diferencias en la reducción en las cifras de presión arterial en el grupo control, el de modificación de estilos de vida y el de modificación de estilos de vida junto con dieta *DASH* no resultaron significativas.

Asimismo, en el estudio *EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Potsdam* se evaluó de forma prospectiva con un seguimiento de dos a cuatro años la conformidad al patrón de dieta tipo *DASH* y el riesgo de desarrollar HTA<sup>72</sup>. Si bien se observó una asociación protectora para el tercer cuartil de adecuación al patrón, dicha asociación no se mantuvo para el último cuartil y la tendencia lineal observada no fue estadísticamente significativa.

Para valorar los efectos a largo plazo de la relación entre patrones dietéticos basados en la dieta *DASH* se realizó un estudio de cohortes en Francia con más de 4.500 sujetos de entre 35 y 63 años y con una mediana de tiempo de seguimiento de más de cinco años<sup>73</sup>. Se vio que la dieta tipo *DASH* se asociaba de forma inversa con las cifras de presión arterial en el análisis transversal inicial y con menores incrementos en las cifras de presión arterial a lo largo del seguimiento.

En la cohorte *CARDIA* (adultos jóvenes)<sup>74</sup> un consumo elevado de lácteos se asoció inversamente al riesgo de HTA en personas con sobrepeso u obesidad. Con un seguimiento de diez años, hubo una asociación inversa en este subgrupo de personas con una tendencia lineal estadísticamente significativa.

En el seguimiento a quince años de esta misma cohorte<sup>75</sup>, no se mantuvo el efecto protector de los lácteos en su conjunto sobre la elevación de la presión arterial. Un análisis por subgrupos de los diversos productos lácteos reveló que la asociación protectora tan sólo se evidenciaba para la leche y para los postres lácteos.

En un estudio de cohortes con seguimiento a ocho años de niños se dividió a los participantes en cuatro grupos según consumiesen <sup>a)</sup>una dieta pobre en frutas y verduras y pobre en lácteos, <sup>b)</sup>una dieta rica en frutas y verduras y pobre en lácteos, <sup>c)</sup>una dieta pobre en frutas y verduras y rica en lácteos o <sup>d)</sup>una dieta rica en frutas y verduras y rica en lácteos<sup>76</sup>. Aquellos niños que tenían un consumo mayor de frutas y verduras o mayor de lácteos, presentaron un menor incremento anual de presión arterial sistólica y unas menores cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica en la adolescencia. En los niños que consumían cantidades elevadas tanto de lácteos como de frutas y verduras, el efecto observado fue aún mayor; sin embargo, el efecto conjunto de los lácteos

y las frutas y verduras fue menor que la adición de los efectos por separado. Los autores no encontraron resultados diferenciales para lácteos enteros y lácteos bajos en grasa. Al introducir en el modelo la variable cambio de peso a lo largo del tiempo, el efecto observado para los lácteos y las frutas y verduras se atenuó parcialmente. Los autores lo achacaron a que podría ser un eslabón intermedio en la relación causal entre la alta ingesta de frutas y verduras y/o lácteos y la modificación de la presión arterial.

En la cohorte SUN, cuando se valoró (por primera vez en un estudio de cohortes) específicamente el consumo de lácteos bajos en grasa en relación con la incidencia de HTA, se halló un papel protector tras un seguimiento medio de 27 meses. Este efecto se observó sólo para el consumo de lácteos bajos en grasa y no para el consumo de lácteos enteros<sup>77</sup>. Cuando se estudió la asociación entre el calcio dietético y la incidencia de hipertensión, se observó una asociación inversa tan sólo para el calcio procedente de los lácteos bajos en grasa.

Estos hallazgos recibieron una confirmación posteriormente en el estudio transversal *National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*<sup>78</sup>. Se encontró una asociación inversa entre el consumo de lácteos y la presión arterial sistólica estadísticamente significativa. Asimismo, se observó una asociación inversa entre el consumo de lácteos y la presión arterial diastólica; sin embargo, esta asociación no alcanzó significación estadística. La confirmación que este trabajo proporciona a los hallazgos de la cohorte SUN se basa en que se halló una modificación del efecto (interacción significativa) por el nivel de consumo de ácidos grasos saturados. En aquellas personas con menor ingesta de ácidos grasos saturados, la asociación inversa entre consumo de lácteos y cifras de presión arterial sistólica se acrecentó aún más. Los autores interpretaron que el efecto beneficioso sobre la presión arterial se debía al consumo de lácteos desnatados y no así al de lácteos enteros. Al estudiar el efecto del calcio dietético sobre la prevalencia de HTA, se observó una relación inversa. Sin embargo, al introducir la ingesta de lácteos en el modelo, esta asociación desapareció, análogamente a lo que sucedía con la cohorte SUN.

Recientemente, estos resultados diferenciales para los lácteos enteros y los lácteos bajos en grasa fueron confirmados en un estudio realizado con más de 28.000 mujeres de edad igual o superior a los 45 años en el que se observó que el consumo de lácteos bajos en

grasa, el consumo de calcio de origen dietético y el consumo de vitamina D de origen dietético se asociaban con un menor riesgo de HTA; en el caso de los lácteos enteros o de los suplementos de calcio o de vitamina D no se observaron diferencias significativas<sup>79</sup>.

En la ya descrita cohorte francesa que valoró los efectos a largo plazo de la relación entre patrones dietéticos basados en la dieta *DASH* se analizó también la asociación entre el consumo de lácteos y las cifras de presión arterial<sup>73</sup>. En el análisis transversal inicial, se observó un efecto beneficioso de los lácteos sobre las cifras de presión arterial diastólica. En cambio, al final del seguimiento (n=2341), no se mantenía la asociación inversa entre consumo de lácteos y las cifras de presión arterial sistólica o presión arterial diastólica.

Se han realizado numerosos ensayos para valorar el efecto de suplementos de calcio sobre las cifras de presión arterial. Algunos de ellos, aunque no todos, han encontrado un posible efecto protector de suplementos con este mineral sobre las cifras de presión arterial en adolescentes (tienen un mayor requerimiento de calcio) con niveles bajos de ingesta de calcio<sup>80, 81</sup>.

Un ensayo de campo aleatorizado y doble ciego recientemente publicado en el que se comparaba la administración de suplementos de calcio y vitamina D3 frente a placebo en más de 36.000 mujeres durante una media de siete años no encontró diferencias en el cambio de las cifras de presión arterial ni en la incidencia de hipertensión entre las mujeres normotensas al inicio del estudio<sup>82</sup>.

Un metanálisis sobre suplementos de calcio y presión arterial realizado en 1996 concluyó que, aunque existían diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las cifras de presión arterial sistólica, éstas eran de escasa magnitud. Esto último, unido al hecho de no hallar diferencias significativas en las cifras de presión arterial diastólica, hizo concluir a los autores que no había evidencia para recomendar los suplementos de calcio, al menos en poblaciones con una ingesta adecuada de este mineral. Los autores tampoco encontraron una modificación del efecto en función de la presencia o ausencia de HTA al inicio del estudio. Señalaron, sin embargo, que la duración de las intervenciones había sido en general breve, de modo que no se podían obtener conclusiones acerca del efecto a largo plazo de estos suplementos<sup>83</sup>.

Una revisión *Cochrane* acerca del efecto de los suplementos de calcio en la HTA primaria halló una reducción estadísticamente significativa sólo en las cifras de presión arterial sistólica (diferencia media: -2,5 mm Hg; IC 95%: -4,5 a -0,6) y no en las cifras de presión arterial diastólica (diferencia media: -0,8 mm Hg; IC 95%: -2,1 a 0,4). Debido a la pobre calidad de los estudios incluidos y a la heterogeneidad entre los mismos, los autores concluyeron que la evidencia a favor de una posible asociación causal entre los suplementos de calcio y la reducción en las cifras de presión arterial era débil y posiblemente debida a sesgos, ya que los estudios de baja calidad tendían generalmente a sobrestimar los efectos de la intervención<sup>81</sup>.

Pero, además de que la evidencia epidemiológica sugiere que los lácteos bajos en grasa pueden tener una gran relevancia para reducir las cifras de presión arterial elevadas y prevenir el desarrollo de HTA, esta asociación es biológicamente plausible ya que los lácteos contienen diversos nutrientes que pueden influir sobre las cifras de la presión arterial.

Uno de estos nutrientes es el calcio. Se ha postulado que existen varios mecanismos por los que el calcio de la dieta puede afectar a la presión arterial. Por un lado, el calcio iónico puede reducir las cifras de presión arterial actuando a nivel central. El calcio activa la tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de catecolaminas y en la producción de dopamina dependiente de calcio/calmodulina a nivel de la vía nigroestriatal. Un aumento del calcio implica por tanto un aumento en la producción de catecolaminas en los núcleos nigroestriado lateral y accumbens. Estas catecolaminas, principalmente dopamina, actuarían sobre el tronco del encéfalo o sobre el hipotálamo para inhibir el sistema nervioso simpático y producir así, finalmente, un descenso de la presión arterial. En cuanto a la acción del calcio iónico a nivel periférico, un aumento de su concentración plasmática eleva la presión arterial porque estimula la contracción del músculo liso. Los calcioantagonistas, utilizados en el tratamiento de pacientes hipertensos, bloquean el mecanismo periférico del calcio y se verían potenciados si una alta ingesta de calcio consiguiese mantener unos niveles de calcemia en el rango más alto dentro de la normalidad, lo que mantendría el efecto hipotensor central<sup>84</sup>.

Además, una dieta rica en calcio parece aumentar la excreción urinaria de sodio, limitar la acción de la desoxicorticosterona sobre el balance de sodio, mejorar la relajación del músculo liso vascular y atenuar su contractilidad, esto último por una hiperpolarización mediada por la apertura de canales de potasio activados por el calcio, por un incremento de la sensibilidad al óxido nítrico en el músculo liso arterial y por una disminución en la producción de aniones superóxido y prostaglandinas vasoconstrictoras. Además, niveles elevados de ingesta de calcio producen una inhibición de la hormona paratiroidea y de la síntesis de vitamina D. Estas dos últimas contribuyen a incrementar las concentraciones intracelulares de calcio y así la contracción de las células musculares lisas de la vasculatura<sup>85</sup>. Sin embargo, y como ya se ha comentado, un metanálisis reciente sobre el posible efecto beneficioso de los suplementos de calcio sobre las cifras de presión arterial concluyó con cierto escepticismo a este respecto al considerar que la evidencia era pobre y estaba probablemente sesgada<sup>81</sup>. Más aún, como ya se ha expuesto previamente, se han dado a conocer recientemente los resultados de un gran ensayo de campo en el que no se encontró asociación entre los suplementos calcio y vitamina D3 con las cifras de presión arterial<sup>82</sup>.

Pero aunque persistan las dudas sobre el papel del calcio en suplementos, la leche contiene además una gran variedad de péptidos algunos de los cuales son capaces de unirse a cationes bivalentes como el calcio y el hierro, modificando así su biodisponibilidad en función de que se ingieran como suplemento dietético o en la leche<sup>86</sup>.

En la leche se encuentran además lactosa, citratos, proteínas y péptidos capaces de mejorar la biodisponibilidad del calcio así como de magnesio, manganeso, cinc, selenio, cobre y hierro<sup>86</sup>.

La leche aporta también magnesio, mineral capaz de inhibir la contracción del músculo liso y que tiene una importante acción vasodilatadora<sup>85</sup>.

Los lácteos son por otra parte una fuente importante de potasio que disminuye la presión arterial por varios mecanismos. A nivel renal, facilita la natriuresis y disminuye la excreción de calcio<sup>87</sup>. Asimismo, actúa sobre la regulación nerviosa del sistema nervioso simpático atenuando el *turnover* hipotalámico y renal de noradrenalina<sup>88</sup> y amortiguando la

respuesta presora a noradrenalina y angiotensina II. El potasio también ejerce su acción a nivel endotelial por hiperpolarización, incremento de la sensibilidad a óxido nítrico, disminución de la síntesis de prostaglandinas vasoconstrictoras<sup>87</sup> e inhibición de la contracción del músculo liso<sup>85</sup>. Esto es coherente con cierta evidencia epidemiológica, en la que cabe destacar que en el ensayo *DASH* se objetivó una disminución de la presión arterial con dietas ricas en potasio<sup>68</sup>.

La angiotensina, formada por la renina a partir de angiotensinógeno y potenciada por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), produce un efecto rápido vasoconstrictor a nivel arteriolar y, en menor medida, a nivel venoso. Pero, por otro lado, tiene un efecto que puede durar días y que consiste en la disminución de la excreción renal de sodio y agua. Este último efecto lo desempeña de forma directa a nivel renal o indirecta al desencadenar la liberación de aldosterona<sup>85</sup>. Es bien conocido el papel de los inhibidores de la ECA (IECA) como tratamiento antihipertensivo de eficacia demostrada.

Las cininas son polipéptidos que se forman a partir de globulinas alfa-2 del plasma o de líquidos tisulares por acción de enzimas proteolíticas. Tienen acción vasodilatadora a nivel arteriolar y aumentan la permeabilidad capilar. La bradikina también se inhibe por acción de la ECA<sup>85, 89</sup>.

La digestión de las proteínas de la leche por proteasas gatrointestinales, bacterianas o vegetales, libera péptidos, muchos de los cuales inhiben la ECA y la liberación de endotelina para lo que han de llegar a sus lugares diana sin ser degradados<sup>90, 91</sup>. Las casokininas y las lactokininas son proteínas inhibidoras de la ECA (serían IECA naturales) que derivan de la caseína y del suero de la leche, respectivamente<sup>92, 93</sup>. Estos péptidos no tienen la misma potencia que los fármacos IECA pero por ser sustancias naturales podrían tener un efecto beneficioso sobre la prevención o el tratamiento de la hipertensión sin presentar efectos secundarios<sup>89, 90</sup>.

El efecto de dos tripéptidos lácteos, isoleucina-prolina-prolina y valina-prolina-prolina sobre la presión arterial ha sido objeto recientemente de un metanálisis<sup>94</sup>. Se observó que estos péptidos se asociaban de forma inversa con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica y que estos efectos se acrecentaban en el subgrupo de personas hipertensas.

La endotelina es un péptido liberado por el endotelio con alto poder vasoconstrictor<sup>85</sup>. Se ha visto que una inhibición específica de su receptor disminuye la presión arterial<sup>95</sup>. Si se inhibe la acción de la ECA, aumenta la concentración intracelular de bradikinas, lo que inhibe a su vez la secreción de endotelina-1<sup>96</sup>. La lactokinina Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg (ALPMHIR) ha demostrado tener capacidad de inhibir la liberación de endotelina-1<sup>91</sup>.

Además, otros péptidos lácteos han mostrado tener actividad agonista sobre receptores opioides, de modo que los lácteos también podrían modificar la presión arterial por este mecanismo<sup>97</sup>.

Todo esto explicaría un efecto preventivo de la HTA asociado a un mayor consumo de lácteos. Pero, ¿por qué esperar que tal efecto sólo esté presente en productos lácteos bajos en grasa? Esto puede deberse a que la grasa contenida en los lácteos enteros puede contrarrestar el posible efecto hipotensor de estos péptidos. La grasa de los lácteos corresponde sobre todo a ácido palmítico, en cuyo metabolismo se puede formar ácido palmitoleico. La incubación de células endoteliales en presencia de ácido palmítico produce una inhibición de la producción de óxido nítrico dosis-dependiente<sup>98</sup>. Podemos definir una vasodilatación dependiente del endotelio medible tras estimulación con metacolina (la metacolina estimulará la óxido nítrico-sintasa) y una vasodilatación independiente del endotelio medible tras estimulación con nitroprusiato sódico. Con estos dos parámetros obtendremos el índice de función endotelial a partir del cociente de la vasodilatación dependiente del endotelio entre la vasodilatación independiente del endotelio donde veremos reflejada la actividad de la óxido nítrico-sintasa endotelial en relación a la vasodilatación general. Los niveles elevados de ácido palmitoleico se han asociado a una peor función endotelial y, por tanto, a mayor exposición a ácido palmitoleico sería esperable una mayor presión arterial<sup>99</sup>.

Los niveles plasmáticos de diversos lípidos son reflejo, entre otros, de la relación de los diversos ácidos grasos en la dieta. En una cohorte con seguimiento a seis años<sup>52</sup>, se halló que niveles plasmáticos superiores de ácido palmítico y de ácido palmitoleico se asociaban con un mayor riesgo de HTA. En el caso del ácido palmítico, la asociación

desaparecía al ajustar por la presión arterial sistólica basal. Se observó asimismo que una ratio de ácidos grasos poliinsaturados a ácidos grasos saturados elevada protegía del desarrollo de HTA. Teniendo en cuenta que los lácteos enteros son fuente de ácidos grasos saturados, que el ácido graso predominante es el palmítico y que el ácido palmítico puede ser metabolizado a ácido palmitoleico, el perfil lipídico de los lácteos enteros puede ser perjudicial para la presión arterial y contrarrestar así los posibles efectos beneficiosos antes revisados.

Existen, por tanto, argumentos para mantener la hipótesis de que el consumo de productos lácteos bajos en grasa debe formar parte de una dieta que prevenga la HTA. La promoción de un patrón dietético que contenga lácteos bajos en grasa puede ser relevante poblacionalmente para prevenir la HTA.

Si bien hasta el siglo XX no se han estudiado todas estas asociaciones entre la dieta y la presión arterial, en el siglo VI a.C. ya se postulaba que la dieta es un determinante de la salud. Así, podemos leer en textos hipocráticos que “[...] ni la medicina habría sido descubierta si a los enfermos les hubieran convenido en sus dietas y alimentación las cosas que comen y beben los sanos”<sup>100</sup>. Lo que sin embargo ha permanecido olvidado durante mucho tiempo ha sido que la original palabra griega *δίαιτα* tiene un significado más amplio y significa *régimen de vida*<sup>101</sup>. Y es que un elemento clave en este significado amplio de *dieta* es el de la frugalidad. Esto es lo que probablemente llevó también a Hipócrates a exclamar: “¡Decir que hay gente que come hasta dos veces al día y lo considera normal!”<sup>102</sup>. Estos antecedentes históricos tan antiguos nos pueden llevar a sospechar que otros aspectos (delgadez, frugalidad en la comida o actividad física) quizás sean más importantes que la composición de la dieta para prevenir la HTA.

## 2.2. Adiposidad

Si bien la frugalidad de la dieta y el mantenimiento del peso corporal como régimen de vida a adoptar se conocen desde la Antigüedad y son fundamentales para prevenir enfermedades, estos aspectos no se habían incorporado a los mensajes de Salud Pública hasta hace pocos años<sup>27, 103</sup>.

En la Conferencia Internacional sobre el Control del Peso, se llegó a la conclusión de que la definición más simple y aceptada de peso ideal venía determinada por el índice de masa corporal que se calcula a partir del peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado<sup>104, 105</sup>. Es una medida fácil de calcular, independiente de la talla en adultos y capaz de explicar un porcentaje importante de la variabilidad observada en el porcentaje de grasa corporal -el verdadero parámetro de adiposidad- y muestra una fuerte correlación con mediciones de la masa grasa por densitometría. Su principal limitación es que no distingue entre masa magra y masa grasa<sup>106</sup>.

Aunque se ha observado que con pequeños incrementos del peso corporal aumentan los riesgos derivados del exceso de peso<sup>107</sup>, la medición de la adiposidad se ha clasificado frecuentemente en un escaso número de categorías. Según el consenso SEEDO recientemente publicado, la obesidad en adultos se puede definir en grados en función del índice de masa corporal (Tabla 3)<sup>24</sup>.

**Tabla 3: Clasificación de la obesidad para adultos en función del índice de masa corporal<sup>24</sup>.**

| <b>Categoría</b>                 | <b>Valores límite del IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Peso insuficiente                | < 18,5                                           |
| Normopeso                        | 18,5 – 24,9                                      |
| Sobrepeso grado I                | 25,0 – 26,9                                      |
| Sobrepeso grado II (preobesidad) | 27,0 – 29,9                                      |
| Obesidad de tipo I               | 30,0 – 34,9                                      |
| Obesidad de tipo II              | 35,0 – 39,9                                      |
| Obesidad de tipo III (mórbida)   | 40,0 – 49,9                                      |
| Obesidad de tipo IV (extrema)    | ≥ 50                                             |

IMC: índice de masa corporal

Siguiendo esta clasificación, la obesidad incrementa el riesgo de muchas condiciones patológicas tales como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad coronaria, el ictus, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el cáncer en varias localizaciones, la infertilidad e impotencia, la artrosis, diversas hepatopatías y las enfermedades de la vesícula biliar<sup>108</sup> y se ha asociado a un incremento de la mortalidad. Así, en una cohorte de más de 500.000 personas se evidenció que el exceso de peso, incluido el sobrepeso, se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad en la edad

adulta<sup>109</sup>. En otra cohorte de más de un millón de personas, se observaron resultados consistentes<sup>110</sup>.

La categorización del índice de masa corporal en bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad se basó en estudios que relacionaban el exceso de grasa corporal con la mortalidad; sin embargo, esos estudios presentaban ciertas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la causalidad inversa podría explicar el exceso de mortalidad que se observaba en los sujetos de menor peso corporal, ya que una condición clínica subyacente podría ser la causa de una disminución de peso y ser esa condición clínica, y no el menor peso, lo que verdaderamente conllevaría el incremento en la mortalidad. Por otro lado, podrían existir factores de confusión que sesgasen las observaciones. Así, el tabaquismo podría asociarse a un menor peso y a una mayor mortalidad, haciendo parecer que un menor peso implica una mayor mortalidad. El ajuste estadístico por el hábito tabáquico podría resultar insuficiente ya que detalles tales como la profundidad de la inhalación y la susceptibilidad genética podrían influir sobre la asociación entre el peso corporal y la mortalidad. Otros factores que podrían confundir la asociación comentada serían el alcoholismo y la actividad física. Por último, muchos estudios que versaban sobre el exceso de grasa y la mortalidad ajustaban de forma incorrecta por algunos efectos fisiológicos del exceso de grasa (serían eslabones intermedios en la cadena causal y, por tanto, no factores de confusión) eliminando así artificialmente parte del efecto perjudicial de la adiposidad<sup>111-113</sup>.

Los estudios que presentan algunos de los problemas metodológicos descritos suelen encontrar asociaciones en forma de J o de U para el exceso de adiposidad y el riesgo de mortalidad. Pero una vez eliminados dichos sesgos, la relación se vuelve lineal y positiva<sup>114-119</sup>.

La categorización del índice de masa corporal ha creado unas categorías dentro de las cuales se ha observado que el riesgo de mortalidad asociado al incremento de adiposidad no es homogéneo. Algunos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia que el riesgo de mortalidad se ve incrementado ya dentro del rango que se denomina habitualmente “normopeso”<sup>115, 116, 120-122</sup>, aunque estos resultados no han podido ser replicados en todos

los estudios<sup>114</sup>. Es por ello que algunos autores proponen disminuir el límite superior del normopeso para situarlo en un índice de masa corporal de  $23 \text{ kg/m}^2$  en vez de  $25 \text{ kg/m}^2$ <sup>111</sup>.

Sin embargo, la obesidad no determina sólo un aumento de la mortalidad sino también, como ya se ha comentado, un aumento en la incidencia de numerosas patologías crónicas. Aunque algunas de estas condiciones no son causa de muerte inmediata, sí suponen un aumento del gasto sanitario y merman la calidad de vida de quienes las sufren. Además, el estudio de la incidencia de las enfermedades permite evitar el sesgo de causalidad inversa (enfermedad subclínica como causa de delgadez) que presentan algunos estudios que tienen como desenlace sólo la mortalidad. En definitiva, si el exceso de adiposidad implica una mayor mortalidad, esto se debe a que la adiposidad conlleva una mayor incidencia de una o más condiciones patológicas. Por todo ello, la estimación del impacto de la obesidad restringida solamente a la mortalidad no refleja de modo adecuado el impacto completo de la carga que supone la obesidad para los individuos y para la sociedad, resultando por ello trascendental no dejar de lado el estudio del riesgo que la obesidad supone para la incidencia de patologías crónicas no mortales<sup>111, 112</sup>.

Así, en un estudio realizado con más de 29.000 hombres y casi 12.000 mujeres deportistas, se observó que aquellas personas con un índice de masa corporal superior o igual a  $20 \text{ kg/m}^2$  y menor de  $22,5 \text{ kg/m}^2$  presentaban un riesgo 45% superior de HTA que aquellas con un índice de masa corporal menor de  $20 \text{ kg/m}^2$ <sup>123</sup>.

Más aún, en la Cohorte de las Enfermeras, estudio que recogía la información sobre más de 82.000 mujeres, se constató que tanto el exceso de peso como pequeñas ganancias de peso incrementaban el riesgo de HTA<sup>124</sup>.

Desde un punto de vista biológico, resulta plausible que el exceso de adiposidad conlleve mayores cifras de presión arterial. Con el aumento de la adiposidad, puede aumentar la resistencia vascular periférica que resulta a su vez en un aumento de la presión arterial. Además, la obesidad aumenta la superficie corporal, la masa magra y, sobre todo, la masa grasa, lo que implica un mayor consumo de oxígeno y un aumento del volumen circulante<sup>106</sup>. Por otro lado, la obesidad puede producir HTA por un aumento de la reabsorción tubular de cloruro sódico ya que conlleva una compresión de la médula renal,

un incremento de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona y una mayor actividad del sistema nervioso simpático<sup>125</sup>. Asimismo, el exceso de adiposidad desencadena un estado de hiperinsulinismo por resistencia a la insulina, lo que a su vez influye sobre la función endotelial ya que disminuye la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>126</sup> y promueve la proliferación de las células musculares lisas<sup>127</sup>. A pesar de que por mucho tiempo se consideró que el tejido adiposo era inerte, ahora se sabe que secreta sustancias como la leptina, hormona que a su vez puede elevar las cifras de presión arterial a través de la activación del sistema nervioso simpático<sup>125, 128</sup>.

Además de la dieta y la obesidad, otro factor de estilo de vida que va ineludiblemente unido al exceso de adiposidad es el sedentarismo.

### **2.3. Sedentarismo**

En las recomendaciones actuales acerca de la actividad física, se aconseja practicar al menos 150 minutos semanales de actividad física moderada-intensa o 75 minutos semanales de actividad física vigorosa, preferiblemente repartida a lo largo de toda la semana. Para obtener un mayor beneficio sobre la salud, se recomienda doblar la cantidad de tiempo dedicada al ejercicio físico<sup>129</sup>.

En un estudio de cohortes realizado con más de 50.000 mujeres y con un seguimiento a seis años se observó que el sedentarismo se asociaba a un riesgo incrementado de obesidad, con independencia de la actividad física<sup>130</sup>.

Tradicionalmente se ha considerado que el sedentarismo condiciona la obesidad y, a través de ella, una mayor mortalidad<sup>131</sup>. No obstante, estudios epidemiológicos han constatado que la obesidad y la actividad física se relacionan de forma independiente con la enfermedad coronaria y la mortalidad<sup>132-135</sup>.

## **3. PERTINENCIA DEL ESTUDIO**

En resumen, y ante la evidencia expuesta, parece que pudiera existir una asociación diferencial entre los lácteos enteros y los lácteos bajos en grasa y la incidencia de HTA, si

bien aún no se ha estudiado la asociación entre ambos tipos de productos lácteos y las cifras de presión arterial con un diseño longitudinal en una cohorte de alto riesgo vascular. En dicha población, una disminución de las cifras de presión arterial podría derivar en una importante reducción de la carga de enfermedad derivada de este parámetro biológico.

Más aún, aunque se ha observado que determinados patrones pudieran tener un impacto relevante sobre las cifras de presión arterial a corto plazo, aún no existen grandes estudios prospectivos que hayan valorado a largo plazo el efecto de diversos patrones dietéticos sobre la incidencia de HTA sobre una cohorte inicialmente sana.

Por último, la evidencia parece indicar que el riesgo derivado de un índice de masa corporal aumentado comienza ya dentro del rango de lo que habitualmente se considera “normal”, aunque no existen aún estudios prospectivos en España que hayan valorado el efecto del índice de masa corporal normal sobre la incidencia de una patología crónica como la HTA a largo plazo. Además, sería interesante conocer si el efecto es debido al índice de masa corporal elevado o al sedentarismo, ya que ambos factores están estrechamente relacionados.

## **II.OBJETIVOS**

Ante el resumen de la evidencia expuesto, los objetivos que nos planteamos fueron:

Objetivos generales:

1. Estudiar la asociación entre el consumo de lácteos enteros y el consumo de lácteos bajos en grasa sobre las cifras de presión arterial con un análisis longitudinal en una población de alto riesgo vascular.
2. Valorar la asociación entre diversos patrones dietéticos y la incidencia de la HTA a largo plazo.
3. Evaluar la asociación entre adiposidad e incidencia de HTA a largo plazo.
4. Describir la asociación entre actividad física, sedentarismo e incidencia de HTA a largo plazo.

Objetivos específicos:

1. Estimar la asociación entre el consumo de lácteos enteros o el consumo de lácteos bajos en grasa sobre las cifras medias de presión arterial y sus cambios a doce meses de seguimiento en la población del ensayo de campo *PREDIMED*.
2. Evidenciar la asociación entre diversos patrones dietéticos basados en hipótesis sobre dieta saludable y, por tanto, definidos a priori, sobre la incidencia de HTA en la cohorte *SUN* a seis años de seguimiento.
3. Poner de manifiesto la asociación a seis años de seguimiento entre distintas categorías del índice de masa corporal y la incidencia de HTA en la cohorte *SUN* y valorar así el punto de corte óptimo para definir el índice de masa corporal más saludable.
4. Examinar la asociación entre el sedentarismo o diversos grados de actividad física y la incidencia de HTA a seis años de seguimiento en la cohorte *SUN*.

### **III. MÉTODOS**

## 1. EL ENSAYO DE CAMPO *PREDIMED*

### 1.1. Objetivos generales del ensayo aleatorizado *PREDIMED*

El estudio *PREDIMED* (*PRE*vencción con *DI*eta *MEDiterránea*) pretende valorar la eficacia de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos (alimentos de gran contenido lipídico) en la prevención primaria de las enfermedades crónicas. Se basa por tanto en un enfoque opuesto al paradigma de la alimentación baja en grasas.

Como objetivo a largo plazo del ensayo de campo se evaluará la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de una variable resultado compuesta por un agregado que incluye la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal y el accidente vascular cerebral. Otras variables que se consideran como resultados con carácter secundario son la incidencia de cáncer (mama, colorrectal, pulmón y gástrico), la incidencia de diabetes y la mortalidad global. También se valoran efectos sobre la presión arterial, la obesidad, la glucemia, el perfil lipídico y marcadores sistémicos de enfermedad cardiovascular<sup>64</sup>.

### 1.2. Marco

El estudio *PREDIMED* es un ensayo de campo (prevención primaria) con grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado con eventos cardiovasculares como evento principal.

El reclutamiento de los pacientes comenzó en 2003 y se prevé que finalice en diciembre de 2008. Actualmente, se han reclutado más de 7.100 participantes. El seguimiento medio de los pacientes será de cuatro años y los resultados se esperan para el 2010.

### 1.3. Diseño del estudio

#### 1.3.1. Selección de participantes

##### 1.3.1.1. Reclutamiento

En el estudio *PREDIMED* colaboran médicos de atención primaria, lo que garantiza una alta tasa de participación. Ya que los médicos son los responsables de la asistencia médica ordinaria de los potenciales participantes y son conocedores de sus factores de riesgo, no existe un posible conflicto ético en relación a la confidencialidad en la selección de participantes adecuados para el estudio. El proceso comienza con la obtención de los nombres de los pacientes de las historias clínicas. La mayoría de los centros de salud participantes en el ensayo (>90%) tiene un sistema de informatización de las historias clínicas, lo que facilita la selección de sujetos. La experiencia acumulada durante el periodo en que se ha desarrollado el reclutamiento de participantes indica que la forma más sencilla de elección de sujetos de alto riesgo es obtener una base de datos con todas las personas con diabetes, hipertensión y dislipemia. En los casos en los que no hay un registro informatizado, los médicos de atención primaria elaboran una lista con los posibles candidatos. A continuación, se revisan las historias clínicas para excluir a los que no cumplen los criterios de inclusión. Las personas candidatas son contactadas por vía telefónica e invitadas a una visita de cribado para valorar su elegibilidad, momento en el que se explican los objetivos y características del estudio y se les solicita el consentimiento informado. Más del 95% de los candidatos elegibles contactados por esta vía aceptan regresar para la revisión basal.

##### 1.3.1.2. Criterios de inclusión

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

- Diabetes mellitus tipo 2 (paciente tratado con insulina / hipoglucemiantes orales; o bien glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl o un test de tolerancia oral a la glucosa con glucemias  $\geq 200$  mg/dl en dos determinaciones; o bien glucemia esporádica  $\geq 200$  mg/dl con síntomas de diabetes).

- Reúnan TRES o más de los siguientes factores:
  - o Tabaquismo (fumadores de más de 1 cigarrillo al día). A efectos de criterio de inclusión en este estudio se considerarán como fumadores aquellas personas que hayan dejado de fumar en el último año.
  - o Hipertensión arterial: sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que sigan tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.
  - o Hipercolesterolemia: sujetos con cifras de LDL-colesterol  $\geq 160$  mg/dl sin tratamiento o aquéllos que sigan un tratamiento hipolipemiente independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.
  - o Cifras de HDL-colesterol  $< 40$  mg/dl, con o sin tratamiento hipolipemiente (en caso de HDL-colesterol  $> 60$  mg/dl, se restará uno al número total de factores de riesgo vascular presentes).
  - o Sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>).
  - o Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (familiares de primer orden varones  $< 55$  años o mujeres  $< 65$  años).

Los participantes en el estudio se estratifican por sexo y edad ( $< 70$  años o  $\geq 70$  años) para realizar una aleatorización estratificada.

Asimismo, el participante debe firmar voluntariamente el impreso de consentimiento informado, después de que se le haya explicado la naturaleza del estudio y antes de la aleatorización o de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo.

#### 1.3.1.3. Criterios de exclusión

Se excluirán todos aquellos sujetos que no cumplan con los requisitos del protocolo o que presenten alguno de los siguientes criterios:

- Poco interés o motivación para cambiar los hábitos alimentarios. Se excluirán aquellos pacientes que no se encuentran en el estadio de preparación o acción para el cambio de hábitos dietéticos según el modelo de estados de cambio de Prochaska y DiClemente.
- Imposibilidad de seguir una dieta controlada (incluidos los motivos religiosos) o de poder tragar los alimentos (por ejemplo, trastornos de la deglución).

- Pacientes institucionalizados o que no realizan una vida autónoma.
- Pacientes sin residencia fija en los últimos años o con imposibilidad de poder acudir a los controles trimestrales.
- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a algún componente del aceite de oliva virgen o de los frutos secos.
- Enfermedad médica grave que limite su capacidad de participación en un estudio de intervención dietética (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales con intolerancia a las grasas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas o tumorales) o que se le suponga una esperanza de vida inferior a un año.
- Pacientes con un índice de masa corporal  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ .
- Enfermos inmunodeprimidos o con infección por el VIH.
- Enfermos alcohólicos crónicos o adictos a drogas.
- Pacientes que han recibido fármacos en fase de investigación durante el último año.

Los pacientes con patología inflamatoria aguda (por ejemplo, neumonía) podrán participar en el estudio transcurridos 3 meses de la curación de su enfermedad.

#### 1.3.1.4. Retirada del estudio

Todos los participantes tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello les suponga perjuicio alguno. Los investigadores pueden retirar a un sujeto del estudio si consideran que es necesario por cualquier motivo, como reacciones adversas u otros motivos. Si un sujeto se retira prematuramente del estudio se anotarán en el cuaderno de recogida de datos los motivos que han llevado a la suspensión del estudio.

#### 1.3.2. Grupos de intervención

En el ensayo aleatorizado *PREDIMED* se incluyen participantes de alto riesgo cardiovascular pero exentos al inicio de eventos cardiovasculares que son asignados al azar a uno de tres grupos de intervención:

- a) Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen (se le proporciona un litro de aceite de oliva virgen a la semana para asegurar un consumo de al menos 40 g/d)

- b) Dieta mediterránea suplementada con frutos secos: 15 g/día de nueces, 7,5 g/día avellanas y 7,5 g/día de almendras (se proporciona abastecimiento suficiente para asegurar un consumo de al menos 30 g/día de frutos secos)
- c) Alimentación baja en grasa según las recomendaciones tradicionales del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*<sup>136</sup>

Todos los participantes reciben una intervención individual y una intervención grupal trimestral. El aceite de oliva virgen es donado por *Hojiblanca* y la *Fundación Patrimonio Nacional Olivarero* (Donación anual: 100.000 litros de aceite de oliva virgen extra), las nueces por la *California Walnut Comission* (USA), las almendras por *Borges SA* y las avellanas por *Morella Nuts*. Es decir, todos los gastos correspondientes a los alimentos que se regalan a los participantes asignados a los grupos a) y b) no se cargan sobre el proyecto. No existe conflicto de interés con las empresas que proporcionan estos alimentos ya que <sup>1)</sup>la iniciativa de este ensayo partió de los investigadores y no de la industria, <sup>2)</sup>se estableció claramente desde el inicio que la decisión de publicar los resultados encontrados se tomaría por los investigadores sin contar en absoluto con la opinión de la industria alimentaria que proporciona estos alimentos y <sup>3)</sup>la fuente principal de financiación del ensayo no es la industria, sino una agencia pública, la más importante en nuestro país: el Instituto de Salud Carlos III. El Instituto de la Grasa (CSIC, Sevilla) controla la composición y contenido de polifenoles del aceite y la composición de los frutos secos para asegurar que los alimentos suministrados son homogéneos en todos los centros del *PREDIMED*.

### **1.3.3. Revisiones de los participantes**

#### **1.3.3.1. Evaluación precibado**

La elegibilidad de los participantes en el ensayo se determina por la revisión de su historial médico. Después, los participantes elegibles son contactados por vía telefónica para saber si pueden y si quieren participar en el ensayo. Los que responden afirmativamente son citados para una primera visita. Se recogen los datos de las tasas de participación.

### 1.3.3.2. Visita de cribado

Esta visita, de una duración de 15-30 minutos, la realiza el médico de atención primaria en el centro de salud y permite verificar si la persona contactada realmente cumple los criterios de inclusión y de exclusión. Incluye:

- a) La administración cara a cara de un cuestionario con 26 items para establecer las condiciones médicas y los factores de riesgo relacionados con la elegibilidad.
- b) Revisión del último ECG disponible en la historia clínica. Si no se ha realizado ninguno en el último año, se hace uno durante la visita.
- c) Si la persona candidata cumple todos los requisitos, se le da a firmar el documento de consentimiento informado tras haberle explicado todos los procedimientos en los que consiste el ensayo, las distintas opciones que le pueden corresponder (determinadas por la asignación al azar) y las exigencias de dedicación de tiempo que conllevará su participación. El documento de consentimiento informado incluye dos apartados, uno para la participación en el ensayo de campo y para los análisis bioquímicos y otro para conceder el consentimiento respecto a la obtención y uso de las muestras de ADN.
- d) Se les proporciona también en ese momento una serie de documentos y cuestionarios para llevar a casa:
  - una explicación escrita detallada del ensayo.
  - un cuestionario de frecuencia de consumo con 137 items que recopila además información sobre suplementos minerales y vitamínicos (cuestionario previamente validado en España<sup>137</sup>).
  - la versión del cuestionario de Minnesota de actividad física validada en España<sup>138, 139</sup>.
- e) Se instruye al paciente para que recoja muestras de las uñas de los pies y las traiga en la siguiente visita (visita basal, ver más adelante).
- f) Se programa el día y hora de la visita basal (año 0) y se le dice a la persona candidata que debe acudir en ayunas a esa visita.

### 1.3.3.3. Aleatorización

Tras la visita de cribado, las personas elegibles son asignadas por medio de una aleatorización centralizada a uno de los tres grupos de intervención usando secuencias

numéricas generadas al azar por ordenador. La asignación se estratificó en bloques de 50 personas por nodo reclutador, sexo y grupo etario ( $< 70$  y  $\geq 70$  años).

El personal de enfermería del estudio asigna a cada participante a su respectivo grupo de intervención según las tablas de asignación aleatoria del orden de reclutamiento. Estas tablas se han realizado centralizadamente en el nodo coordinador y proporcionan una secuencia al azar estratificada para cada grupo reclutador. El personal de enfermería del estudio es independiente de la plantilla de enfermería del centro de salud. De este modo, no se involucran en la asistencia ordinaria de los participantes y su primer y exclusivo papel es el de obtener los datos para el ensayo *PREDIMED*.

#### 1.3.3.4. Visita basal (año 0)

Esta consulta tiene lugar en el centro de salud, dura 1 hora e incluye:

- a) Una entrevista personal: la dietista explica de nuevo detalladamente en qué consiste el ensayo.
- b) La dietista revisa (y completa con la persona candidata) el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y el de actividad física.
- c) Enfermería registra el peso, la talla, el perímetro de la cintura y la presión arterial y estima el índice de presión arterial tobillo/brazo según el manual operativo del ensayo *PREDIMED*.
- d) Enfermería realiza una venopunción, obtiene y manipula muestras de sangre y prepara las alícuotas especificadas de suero, plasma y *buffycoat*.
- e) Se recoge una muestra de orina y muestras de uñas de los pies.
- f) Se completa un cuestionario general de 47 ítems sobre toma de medicación actual y factores de riesgo. La información adicional necesaria para la implementación de estos cuestionarios la obtiene enfermería de las historias clínicas.

#### 1.3.3.5. Visitas de seguimiento anuales

Las siguientes consultas se limitan a visitas de seguimiento anuales que incluyen las mismas exploraciones realizadas basalmente salvo el cuestionario general que es sustituido por un cuestionario de seguimiento. Se trata de una versión adaptada del cuestionario usado en otros estudios epidemiológicos en los que se registran eventos cardiovasculares

tales como el *REGICOR*, *IBERICA* y *RESCATE*<sup>140</sup>. Los eventos primarios y secundarios son evaluados en cada visita de seguimiento.

### 1.3.4. Variables: recogida y mediciones

#### 1.3.4.1. Cuestionarios

Se han introducido ya cuatro cuestionarios.

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos está inspirado en el de Willett y fue validado en España por Martín-Moreno<sup>137</sup>. El cuestionario de Minnesota de actividad física fue validado en España por Elosua<sup>138, 139</sup> y el cuestionario de seguimiento es una versión adaptada de cuestionarios usados en otros estudios epidemiológicos en los que se han registrado eventos cardiovasculares, tales como *REGICOR*, *IBERICA* y *RESCATE*<sup>140</sup> (ver Anexo 2).

#### 1.3.4.2. Derivaciones de alimentos y nutrientes

La visita basal y las visitas anuales de seguimiento incluyen cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos previamente validados en España<sup>137</sup>, que contienen 137 ítems y dejan además preguntas abiertas para información sobre suplementos dietéticos.

El cuestionario se basa en las raciones típicas de consumo en nuestro país y ofrece nueve opciones para la frecuencia de ingesta en el año previo para cada alimento (abarcando desde nunca o casi nunca a  $\geq 6$  veces/día).

En una submuestra de participantes en el ensayo *PREDIMED* se ha realizado un estudio de validación del cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos<sup>141</sup>.

Se recoge información sobre lácteos en quince preguntas del cuestionario [leche entera, leche semidesnatada, leche descremada, leche condensada, nata o crema de leche, batidos de leche, yogurt entero, yogurt descremado, petit Suisse, requesón o cuajada, queso

en porciones o cremoso, otros quesos (curados, semicurados), queso blanco o fresco, helados y natillas, flan y pudding]. En el estudio de validación del cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, el coeficiente de correlación intraclass para el grupo de productos lácteos fue de 0,89 entre dos cuestionarios semi-cuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos realizados con un año de separación y de 0,84 entre el segundo cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y los cuatro registros dietéticos de tres días cada uno realizados a lo largo de un año<sup>141</sup>.

Los nutrientes han sido derivados por una dietista especializada en epidemiología nutricional a partir de tablas españolas de composición de alimentos<sup>142, 143</sup>.

#### 1.3.4.3. Recogida de otras covariables

Todos los procesos de mediciones clínicas se realizan de acuerdo con los protocolos establecidos en el manual de operaciones del ensayo *PREDIMED*.

En la visita basal y en las visitas de seguimiento se miden el peso y la altura con pesos calibrados y un tallímetro de pared respectivamente. A partir de ellos se define el índice de masa corporal como el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros) al cuadrado<sup>104</sup>.

Se ha cuantificado la cantidad e intensidad de la actividad física media durante un año. En el cuestionario de Minnesota de actividad física se recogen 67 actividades distintas y se estima a partir del gasto energético de estas actividades la tasa metabólica media al año que se expresa en kJ/día.

En cada visita se registra la medicación que está tomando el participante. En el presente estudio se ha considerado la prescripción de hipotensores con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de los receptores AT1 de angiotensina II), hipotensores que actúan a otro nivel [antiadrenérgicos de acción periférica (alfa- y/o betabloqueantes), vasodilatadores arteriolares (incluyendo los calcioantagonistas), diuréticos, nitratos], antiinflamatorios no esteroideos, fármacos que puedan elevar la calcemia (suplementos de calcio y vitamina D), fármacos que puedan disminuir la calcemia (bifosfonatos y

calcitonina) y suplementos de potasio. Para cada uno de estos grupos de fármacos se ha creado una variable dicotómica para poder incluirlas en los análisis en los que sea pertinente y ajustar por ellos.

En la visita basal se pregunta al paciente si ha recibido un diagnóstico previo de diabetes mellitus. Se han considerado como diabéticos para el análisis aquellos participantes con una respuesta afirmativa en esta pregunta o que reciban tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidindionas, acarbosa, goma guar y miglitol) o insulina. La variable ha sido dicotomizada para incluirla en los análisis.

Asimismo, en la visita basal se recoge el diagnóstico previo de hipercolesterolemia. Se ha considerado como hipercolesterolémicos a aquellos participantes que refieren serlo o recibir tratamiento con hipolipemiantes (fibratos, resinas intercambiadoras de aniones, ácido nicotínico y derivados, estatinas e inhibidores de la absorción de colesterol) o que presentan esta información en su historia clínica. Esta variable ha sido dicotomizada según el participante se ajuste a esta característica o no.

En las visitas se recoge el hábito tabáquico de los participantes que se ha categorizado como nunca fumador, ex fumador o fumador actual.

Además, en la visita basal se pregunta a los participantes el nivel educativo más alto que hayan alcanzado.

#### 1.3.4.4. Mediciones de presión arterial

La presión arterial la mide personal entrenado (enfermeras del *PREDIMED*) realizando una medición triple con un oscilómetro semiautomático (Omron HEM-705CP, Hoofddorp, Holanda) en posición de sedestación tras cinco minutos de reposo por la mañana. La presión arterial sistólica se toma en las arterias braquial, tibial posterior y dorsal del pie y se usa el eco doppler para calcular el índice de presión arterial tobillo-brazo.

#### 1.4. Muestra para el presente análisis

En el presente análisis se utilizaron los datos del estudio *PREDIMED* a modo de un estudio de cohortes para valorar el efecto de los lácteos bajos en grasa sobre la presión arterial con un seguimiento de doce meses.

Se contó con la información de los primeros 2.392 participantes del *PREDIMED* de los que se disponía de cuestionarios basales y al año. Una descripción más detallada de estos participantes se encuentra con más detalle en la publicación realizada en *British Journal of Nutrition* (ver Anexo 1).

Se consideraron como ingestas energéticas extremas una ingesta menor a 500 kcal/d para mujeres y 800 kcal/d para hombres y una ingesta superior a 3500 kcal/d para mujeres y 4000 kcal/d para hombres. Se eliminaron 62 sujetos por ingestas energéticas extremas según las recomendaciones de W.C. Willett<sup>144</sup>.

Respecto a las cifras de presión arterial, 16 participantes (0,7%) tenían valores faltantes para la presión arterial sistólica y/o diastólica iniciales y 17 (0,7%) para la presión arterial sistólica y/o diastólica al año de seguimiento.

Finalmente, el tamaño de muestra efectivo para el análisis fue de 2.290 sujetos, ya que, como se ha dicho, algunos presentaban valores faltantes o erróneos para las variables descritas.

#### 1.5. Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los Centros participantes y fue redactado de acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>145</sup>.

#### 1.6. Análisis estadístico

Los sujetos se dividieron en quintiles de acuerdo a su consumo basal de lácteos bajos en grasa o enteros ajustados por energía para evitar asumir una relación lineal de éstos con las cifras de presión arterial y disminuir en lo posible la influencia de participantes con valores extremos<sup>144</sup>.

La presión arterial se trató como variable cuantitativa. Se empleó la media de las distintas mediciones de presión arterial sistólica y diastólica de cada visita y se calculó la media entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

Para realizar los análisis de tendencia lineal, se asignó a cada quintil el valor de su mediana y se trató la variable resultante como cuantitativa.

#### **1.6.1. Ajuste de alimentos y nutrientes por consumo energético total**

Con el fin de presentar el consumo de los diversos nutrientes y alimentos de forma no correlacionada con la ingesta energética total, se ajustó la ingesta de los nutrientes y alimentos por el método de los residuales recomendado por W.C.Willett<sup>144</sup>. Este método permite separar la variabilidad en la ingesta de nutrientes o alimentos del consumo que se debe a un mayor consumo alimentario en general de la variabilidad específica en el alimento o nutriente de interés.

El ajuste por ingesta energética se hizo de forma independiente para hombres y mujeres.

La ingesta ajustada por energía se obtuvo a partir de los residuales de un modelo de regresión lineal simple que se definió con la ingesta energética total como variable independiente y la ingesta total del nutriente o del alimento como variable dependiente. Ya que los residuales tienen media cero y toman valores negativos, se añadió una constante para facilitar la interpretación de sus valores como ingesta real de un nutriente o alimento, pero ajustado por energía total. Como constante se utilizó la ingesta del nutriente o alimento predicha por el modelo de regresión para una ingesta energética igual a la media de la población del estudio.

Cuando la variabilidad en la ingesta del nutriente o alimento no resulta homogénea en los distintos niveles de la variable independiente (heteroscedasticidad), se produce una trasgresión de los supuestos del modelo de regresión. Es por esto que se comparó la variabilidad de los nutrientes y alimentos en los quintiles extremos de la ingesta energética total. En caso de existir heteroscedasticidad, persistiría una confusión de los valores de los residuales por la ingesta energética total. Por ello, en los nutrientes en los que se observó heteroscedasticidad, se realizaron transformaciones logarítmicas para crear residuales con

una varianza homogénea en los distintos niveles de la variable independiente (la ingesta energética total).

### 1.6.2. Análisis descriptivo

Se calcularon la media y desviación estándar de las posibles variables de confusión cuantitativas para cada quintil de lácteos bajos en grasa y de lácteos enteros y se calcularon los valores  $p$  de tendencia lineal<sup>146</sup>.

Para las posibles variables de confusión categóricas se calcularon el porcentaje de sujetos en cada quintil de ingesta de lácteos ajustado por energía y los valores  $p$  de tendencia lineal.

### 1.6.3. Estudio analítico

Se estudió la asociación del consumo de lácteos bajos en grasa y lácteos enteros ajustados por energía y la media de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Para ello, se utilizaron diversos modelos de regresión lineal múltiple<sup>146, 147</sup>.

En las distintas regresiones múltiples, las variables de ajuste cuantitativas se introdujeron categorizadas en quintiles para evitar asumir una relación lineal con las cifras de presión arterial. Para aquellas variables con algún valor faltante, se creó una categoría para estos valores. En todos los casos se consideró como nivel de referencia el quintil inferior.

Se estimaron las medias de la presión arterial media en los diversos quintiles de consumo de lácteos bajos en grasa y lácteos enteros. A continuación, se construyeron modelos de regresión lineal múltiple ajustando por edad, sexo, variables que se acepta que están relacionadas con las cifras de presión arterial (IMC, actividad física media diaria a lo largo del último año, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, ingesta energética total, ingesta de alcohol y sodio, tratamiento antihipertensivo y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos), otras covariables dietéticas que se han identificado como factores de confusión en algunos estudios (ingesta de potasio, calcio, magnesio, proteínas y ácidos grasos saturados procedentes de fuentes distintas a los lácteos bajos en grasa o enteros – según el análisis del que se tratase- e ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, fibra, fruta

y verdura) y otras variables que pudieran ser factores de confusión en la asociación entre lácteos bajos en grasa y cifras de presión arterial (tratamiento con fármacos que puedan elevar la calcemia y con fármacos que puedan disminuir la calcemia)<sup>148</sup>. El tabaquismo, en principio, no se asume que sea un determinante causal de la presión arterial; sin embargo, se ajustó por tabaco ya que es un marcador de estilo de vida y así se contribuía a ajustar por factores de confusión relacionados con el estilo de vida que no se hubiesen medido.

En los modelos en que se valoró como variable de desenlace la presión arterial a los doce meses de seguimiento, se incluyó el ajuste por la variable “grupo de intervención”, ya que esta variable determina el cambio que se da en el perfil nutricional por la participación en el ensayo y diferencia a los sujetos que reciben las distintas intervenciones.

Para poder realizar las pruebas de tendencia lineal multivariantes se asignaron a los quintiles de lácteos bajos en grasa o enteros sus medianas de consumo y se trató la variable así resultante como cuantitativa continua.

En el análisis transversal inicial se valoró la posible interacción entre los quintiles extremos de lácteos bajos en grasa (comparación entre quintiles extremos) y el consumo de grasas saturadas. Para ello, se dicotomizó la ingesta de grasas saturadas por su mediana, se introdujo un término multiplicativo en el modelo de regresión lineal y se consideró el test de máxima verosimilitud.

### 1.7. Financiación

El ensayo de campo *PREDIMED* está financiado por fuentes públicas: el Instituto de Salud Carlos III-RETIC (Ministerio de Sanidad y Consumo) N° Expediente: RD06/0045/0000, Red G03/140 y CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03). La Fundación Patrimonio Olivarero Nacional, la *California Walnut Commission* (USA), *Borges SA* y *Morella Nuts* han donado solamente el aceite de oliva virgen, las nueces, las almendras y las avellanas, respectivamente, y no tienen ninguna otra participación en la financiación. Estas empresas no han desempeñado ningún papel en el diseño del estudio ni en la recogida, análisis o interpretación de los datos.

### **1.8. Software estadístico**

Todos los análisis se ha realizado con SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## **2. EL ESTUDIO SUN (Seguimiento Universidad de Navarra)**

### **2.1. Objetivos generales del estudio SUN**

Fue diseñado a finales de los años noventa en colaboración con la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard, empleando una metodología similar a la de dos grandes cohortes americanas, el *Nurses Health Study (NHS)* y el *Health Professionals Follow-Up Study (HPFUS)*<sup>149, 150</sup> para dar respuesta a la ausencia de evidencia existente sobre los beneficios de la dieta mediterránea.

El estudio *SUN* se inició en la Universidad de Navarra y ha ido integrando desde su comienzo otras universidades: Las Palmas, Santiago de Compostela, Jaén, Cantabria y Zaragoza.

### **2.2. Diseño del estudio**

#### **2.2.1. Selección de participantes**

##### **2.2.1.1. Reclutamiento**

La cohorte *SUN* es una cohorte con reclutamiento permanentemente abierto.

La cohorte está formada exclusivamente por graduados universitarios ya que la información aportada por este colectivo es más válida y fiable y su tasa de retención es mayor, especialmente en estudios que requieren la autocumplimentación de cuestionarios<sup>151</sup>.

El reclutamiento de los participantes se realizó a partir de agrupaciones como la Asociación de Graduados de la Universidad de Navarra *Alumni Navarrenses*; Colegio de Enfermería de Navarra; aseguradora sanitaria de la Clínica Universitaria de Navarra (Asistencia Clínica Universitaria, ACUNSA); asociaciones provinciales de médicos, enfermeras, farmacéuticos, odontólogos e ingenieros y otros colegios profesionales de

diversas provincias españolas. Las personas pertenecientes a estos colectivos recibieron una carta de invitación a la participación en el estudio junto con el cuestionario basal y un sobre de respuesta a franquear en destino (ver Anexo 3).

#### 2.2.1.2. Criterios de inclusión

El único criterio de inclusión es haber obtenido una titulación universitaria.

La cumplimentación y el envío de los cuestionarios cumplimentados se interpretan como el consentimiento informado a la participación en el estudio.

### 2.2.2. Seguimiento de los participantes

El seguimiento de los participantes se realiza mediante cuestionarios enviados por correo cada dos años junto con un sobre de respuesta a franquear en destino (ver Anexo 3). Con el fin de aumentar la tasa de retención, se envía hasta un total de cinco cuestionarios a los participantes que no responden a los cuestionarios de seguimiento.

### 2.2.3. Recogida de variables

#### 2.2.3.1. Cuestionarios

El primer cuestionario es el más detallado y contiene 554 ítems (ver Anexo 3). En dicho cuestionario se recaba información acerca de las características sociodemográficas y de estilos de vida, así como información relacionada con la dieta y con el estado de salud.

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos está inspirado en el de Willett y fue validado en España por Martín-Moreno<sup>137</sup>. El cuestionario de actividad física también había sido validado previamente<sup>152</sup>.

#### 2.2.3.2. Definición operativa de los patrones dietéticos

Como ya se ha comentado, en el cuestionario basal se incluye un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado en España<sup>137</sup>, en el que se recogen 136 preguntas y se dejan preguntas abiertas para información sobre suplementos dietéticos.

El cuestionario se basa en las raciones típicas de consumo en nuestro país y ofrece nueve opciones para la frecuencia de ingesta en el año previo para cada alimento (abarcando desde nunca o casi nunca a  $\geq 6$  veces/día).

Los nutrientes han sido derivados por una dietista especializada en epidemiología nutricional a partir de tablas españolas de composición de alimentos<sup>142, 143</sup>.

Las recomendaciones de algunos de los patrones dietéticos empleados en este trabajo varían según los requerimientos energéticos de las personas. Es por esto que en primer lugar se calcularon dichos requerimientos energéticos. Para ello, se estimó la tasa metabólica basal de los participantes a partir de su peso, aplicando ecuaciones específicas para su edad y su sexo<sup>144, 153, 154</sup>. A esta tasa metabólica basal se añadió a continuación el consumo energético derivado de la actividad física en el tiempo libre.

a) Patrón de Dieta Mediterránea de Trichopoulou *et al.* (PDM-T)<sup>60</sup>

En la construcción de esta escala intervienen nueve componentes: verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carne y productos cárnicos, productos lácteos, alcohol, y la razón de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados. A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 ó 1, empleando como punto de corte las medianas específicas según el sexo de los participantes para todos los componentes excepto para el alcohol. Así, para los cinco componentes considerados característicos del patrón de dieta mediterránea (verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado), a los sujetos cuyo consumo fue igual o mayor a la mediana específica de consumo según el sexo se les asignó el valor 1, mientras que a aquellos cuyo valor estuvo por debajo de la mediana se les asignó el valor 0. Para los componentes considerados alejados del patrón de dieta mediterránea (carnes y productos cárnicos y lácteos), los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica según sexo recibieron 1 punto, y a aquellos cuyo consumo fue igual o superior al de la mediana se les asignó el valor 0. Para el consumo de alcohol, se asignó el valor 1 a los hombres cuyo consumo estuvo entre 10 y 50 g/día y a las mujeres cuyo consumo estuvo entre 5 y 25 g/día. Finalmente, la razón de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados se empleó para evaluar la calidad de la ingesta de grasas, asignándose un

valor de 0 a los participantes cuya razón de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados fue menor que la mediana específica según el sexo y un valor de 1 a los participantes en los que esta razón fue igual o mayor que la mediana. Si los participantes reunían todas las características de la dieta mediterránea, se les otorgaba la puntuación más alta (9 puntos), reflejando el máximo nivel de seguimiento de esta dieta. Si no reunían ninguna característica, la puntuación obtenida fue la mínima (0 puntos), reflejando un seguimiento nulo. Este índice de dieta mediterránea se categorizó como bajo (puntuación de 0 a 2), moderado (puntuación de 3 a 6) y alto (puntuación de 7 a 9).

b) Patrón de Dieta Mediterránea Modificado (PDMM)

Este índice se realizó desarrollando un escala a priori (rango: 0 a 9) empleando el aceite de oliva en vez de la razón de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados de la escala original. Además, restringimos la puntuación negativa otorgada a los lácteos a tan sólo los lácteos enteros. Se asignó un valor de 0 ó de 1 a cada componente indicado empleando las medianas específicas de ambos sexos como punto de corte, excepto para el alcohol. Para los componentes supuestamente beneficiosos (verduras, legumbres, frutas, cereales, pescado y aceite de oliva) los participantes con un consumo inferior a la mediana recibieron 0 puntos y se les asignó 1 en caso de ser éste superior al punto de corte fijado. Para los componentes presuntamente perjudiciales (carne o productos cárnicos y lácteos enteros), los participantes con un consumo inferior a la mediana recibieron 1 punto y 0 en caso contrario. Asimismo, disminuimos los límites de la ingesta de alcohol considerados como adecuados respecto al PDM-T y consideramos tan sólo el alcohol que se derivase del consumo de vino tinto. Los hombres recibieron 1 punto si su consumo de alcohol proveniente del vino tinto se situaba entre los 5 g/día y los 30 g/día, al igual que las mujeres si su consumo de alcohol proveniente del vino tinto estaba entre los 2,5 g/día y los 15 g/día. Finalmente, los pacientes se categorizaron en índice bajo (0-2 puntos), intermedio (3-6 puntos) o alto (7-9 puntos) de adecuación al PDMM.

c) Patrón de Dieta Mediterránea Modificado y Actualizado (PDMMA)

La información dietética en la cohorte *SUN* se actualiza tras dos años de seguimiento con preguntas breves en las que los participantes declaran si han aumentado, mantenido o disminuido el consumo de grupos de alimentos clave. Con esta información actualizada calculamos el PDMMA. En el caso de la fruta, de las verduras, del pescado del alcohol o del aceite de oliva, sumamos un punto adicional por cada ítem si el participante había

aumentado su consumo y restamos un punto en cada uno de estos ítems si el paciente declaraba haber disminuido su consumo. Para cualquier descenso en el consumo de productos lácteos, carnes o cárnicos, mantequilla o dulces, sumamos otro punto. Incrementos en el consumo de productos lácteos, carnes o cárnicos, mantequilla o dulces restaban un punto a la puntuación inicial. Así, el PDMMA presentaba un rango posible de -8 a +17 puntos.

d) Índice de adecuación mediterránea [*Mediterranean Adequacy Index (MAI)*]<sup>155</sup>

El MAI fue propuesto por Alberti-Fidanza y Fidanza para poder describir la adecuación de diversas poblaciones a patrones dietéticos de referencia especialmente en estudios longitudinales. Es el cociente entre la suma del porcentaje de energía aportado por alimentos característicos de la dieta mediterránea (cereales, legumbres, patatas, verduras, frutas, pescado, vino y aceite de oliva virgen) dividida entre la suma del porcentaje de energía aportado por alimentos supuestamente perjudiciales (leche, queso, carne, huevos, grasa animal y margarinas, bebidas azucaradas, pasteles y tartas y galletas). A continuación, los participantes fueron agrupados por cuartiles.

e) Índice de calidad de dieta mediterránea [*Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)*]<sup>156</sup>

Este índice fue creado por Scali para obtener una estimación del seguimiento de una dieta mediterránea. Para el cómputo de esta escala, se tuvieron en cuenta siete ítems a los que se asignaron 0, 1 ó 2 puntos según su consumo diario fuese óptimo (0 puntos), subóptimo (1 punto) o inadecuado (2 puntos); es decir, un valor mayor implica menor seguimiento de la dieta mediterránea. El reparto de los puntos en los siete nutrientes, alimentos y grupos de alimentos fue el siguiente: para la grasa saturada, 0 puntos si la ingesta era inferior al 10% de la ingesta energética total, 1 punto si se situaba entre el 10% y el 13% de la misma y 2 puntos si suponía más del 13% de la ingesta energética total; para el colesterol, se asignaron 0 puntos si la ingesta era inferior a 300 mg, 1 punto si ésta estaba entre 300 y 400 mg y 2 puntos si superaba los 400 mg; para la carne y los productos cárnicos, el consumo óptimo fue el inferior a 25 g (0 puntos), el subóptimo el que se encontraba entre 25 y 125 g y el inadecuado el superior a 125 g; en el caso del aceite de oliva, se sumaron 0 puntos si el consumo era superior a 15 ml, 1 punto si se hallaba entre los 5 y los 15 ml y 2 puntos si era inferior a 5 ml; en cuanto al pescado, se otorgaron 0 puntos si el consumo era superior a 60 g, 1 punto si entraba en el rango de 30 a 60 g y 2

puntos, si era inferior a 30 g; el consumo de cereales se consideró óptimo (0 puntos) si era superior a 300 g, subóptimo (1 punto) si se situaba entre los 100 y los 300 g e inadecuado (2 puntos) si no alcanzaba los 100 g; por último, se consideró que el consumo de frutas y verduras era óptimo (0 puntos) si superaba los 700 g, subóptimo (1 punto) si se hallaba entre los 400 y los 700 g e inadecuado (2 puntos) si no llegaba a los 400 g. Finalmente, los pacientes fueron categorizados según el MDQI fuese bueno (0 a 4 puntos), medio-a-bueno (5-7 puntos), medio-a-pobre (8-10 puntos) y pobre (11 a 13 puntos).

f) Patrón de Dieta Mediterránea de Sánchez-Villegas *et al.* (PDM-SV)<sup>157</sup>

En primer lugar se ajustó al consumo de legumbres, cereales (incluyendo el pan y las patatas), fruta, verduras, carne y productos cárnicos y lácteos por la ingesta energética total empleando para ello el método de los residuales<sup>144</sup>. A continuación, se estandarizó el consumo ajustado y se expresó como un valor z. Seguidamente, se transformó la distribución del consumo de alcohol para centrarla en 30 g/día en los hombres y en 20 g/día en las mujeres y el consumo de alcohol se expresó también según sus valores z. Asimismo, se estandarizaron las ingestas de la razón de ácidos grasos monoinsaturados a ácidos grasos saturados y la ingesta de grasa tipo *trans*. Los valores z de las legumbres, los cereales, las frutas, las verduras, el alcohol y la razón de ácidos grasos monoinsaturados a saturados se sumaron y se les restaron los valores z para el consumo de grasa tipo *trans*, carnes y productos cárnicos y lácteos. Finalmente, se calculó el índice expresado como porcentaje relativo y se categorizó la variable según cuartiles.

g) Puntuación de Dieta Mediterránea de Panagiotakos *et al.* (PDM-P)<sup>158</sup>

Esta última puntuación para la dieta mediterránea se basa en la consideración de 11 componentes diferentes y en la frecuencia de raciones consumidas en un tiempo determinado, asignando de 0 a 5 puntos a cada uno de los ítems considerados. Las categorías de consumo consideradas para los cereales integrales, las patatas, las frutas, las verduras, las legumbres, el pescado, la carne roja y sus derivados, la carne de ave y los lácteos enteros fueron nunca, 1-4, 5-8, 9-12, 13-18 y >18 mensuales, puntuando los cereales integrales, las patatas, las frutas, las verduras, las legumbres y el pescado de forma positiva y la carne roja y sus derivados, la carne de ave y los lácteos enteros negativamente. Asimismo, se asignaron de 0 a 5 puntos según el consumo de aceite de oliva a lo largo de la semana ocurriese nunca, rara vez, <1 vez, 1-3 veces, 3-5 veces o diariamente. Finalmente, se asignaron al consumo de bebidas alcohólicas 5 puntos si el

consumo era <300 ml/día, 4 puntos si estaba entre 300 y 400 ml/día, 3 puntos si se hallaba entre 400 y 500 ml/día, 2 puntos si entraba en el rango de 500 a 600 ml/día, 1 punto si se situaba entre 600 ml/día y 700 ml/día y 0 puntos si era superior a 700 ml/día o igual a 0 ml/día. Se crearon terciles de la variable resultante.

h) Patrón tipo *DASH*<sup>43, 68, 69, 159</sup>

Definimos una escala de adherencia al patrón de dieta tipo *DASH* de seis puntos. Asignamos 0 ó 1 punto a cada uno de seis componentes de la dieta *DASH* según los resultados del ensayo *DASH* y de las recomendaciones dietéticas del proyecto *DASH*<sup>43, 68, 69, 159</sup>. Así, el consumo diario de cinco o más piezas de fruta, cuatro o más raciones de verduras, dos o tres raciones de lácteos bajos en grasa, media ración o menos de dulces, una o más raciones de cereales integrales y el consumo semanal de una a tres raciones de pollo, pavo, conejo, liebre o pescado semanal se consideraron como óptimos y recibieron un punto cada uno.

i) Índice de Calidad Dietética Internacional [*Diet Quality Index-International* (DQI-I)]<sup>160, 161</sup>

Se trata de una escala que oscila entre 0 y 100 puntos que se constituye a partir de diecisiete componentes agrupados en cuatro categorías. En la categoría variedad (0 a 20 puntos), la variedad en el consumo de grupos de alimentos diferentes se puntuó de 0 a 15 puntos y la variedad dentro del grupo de alimentos proteicos se puntuó de 0 a 5. En la categoría adecuación (0 a 40 puntos), el consumo de verduras, frutas, cereales, fibra, proteínas, hierro, calcio y vitamina C se puntuó de 0 a 5 puntos. En la categoría de moderación (0 a 30 puntos) se puntuó de 0 a 6 puntos el consumo de grasa total, grasa saturada, colesterol, sodio y alimentos con calorías vacías. Finalmente, en la categoría de balance conjunto (0 a 10 puntos), se puntuó la razón de macronutrientes (hidratos de carbono : proteínas : grasa) de 0 a 6 puntos y la razón de ácidos grasos (ácidos grasos poliinsaturados : ácidos grasos monoinsaturados : ácidos grasos saturados) de 0 a 4 puntos.

j) Patrón de dieta recomendado [*Recommended Food Score* (RFS)]<sup>162, 163</sup>

Se asignó un punto a cada uno de los alimentos recomendados que se consumiesen al menos una vez por semana: verduras (quince variedades), fruta (diecinueve variedades), proteínas (cuatro variedades), cereales (una variedad), lácteos (cuatro variedades). Se obtuvo así una puntuación que iba de 0 a 43.

- k) Índice cuantitativo para la diversidad dietética según la ingesta energética total [*Quantitative Index for Dietary Diversity (% energy)* (QIDD-k)]<sup>164</sup>

Este indicador se obtiene a partir de la ecuación  $\ln QIDD-k = \log[(1 - \sum_j^n prop(j)^2) / (1 - 1/n)]$ , donde *prop(j)* es la proporción de grupo(s) de alimentos *j* que contribuye a la ingesta energética total, *n* es el número de grupos de alimentos y *j*=1,2,...,*n*. Los grupos de alimentos (número de alimentos dentro de ellos), medidos como el porcentaje de ingesta calórica total que aportan, fueron: cereales (cinco); frutos secos y semillas (dos); patatas (dos); azúcar, bollería y pastelería (quince); legumbres (cuatro); verduras (nueve), frutas (dieciocho), pescado y moluscos (siete), carne y productos cárnicos (diecisiete); huevos (uno); lácteos (quince); aceites y grasas (quince); aderezos y especias (tres); bebidas alcohólicas y otras bebidas (catorce); y productos procesados y otros (cinco).

- l) Índice cuantitativo para la diversidad dietética en gramos [*Quantitative Index for Dietary Diversity (g)* (QIDD-g)]<sup>164</sup>

Este indicador se obtiene a partir de la ecuación  $\ln QIDD-k = \log[(1 - \sum_j^n prop(j)^2) / (1 - 1/n)]$ , donde *prop(j)* es la proporción que representan los diversos grupo(s) de alimentos *j* que contribuyen a la ingesta total, *n* es el número de grupos de alimentos y *j*=1,2,...,*n*. Los grupos de alimentos (número de alimentos dentro de ellos), medidos en gramos, fueron: cereales (cinco); frutos secos y semillas (dos); patatas (dos); azúcar, bollería y pastelería (quince); legumbres (cuatro); verduras (nueve), frutas (dieciocho), pescado y moluscos (siete), carne y productos cárnicos (diecisiete); huevos (uno); lácteos (quince); aceites y grasas (quince); aderezos y especias (tres); bebidas alcohólicas y otras bebidas (catorce); y productos procesados y otros (cinco).

- m) Índice de dieta saludable [*Healthy Eating Index* (HEI)]<sup>165</sup>

Se trata de una puntuación calculada a partir de diez componentes (puntuados de 0 a 10) basada en la pirámide de alimentación y las *Dietary Guidelines for Americans* de 1990. Los componentes considerados fueron cereales, verduras, fruta, lácteos, carne, grasa total, grasa saturada, colesterol, sodio y variedad (número de alimentos diferentes consumidos a lo largo de tres días).

n) Índice alternativo de dieta saludable [*Alternative Healthy Eating Index (AHEI)*]<sup>166</sup>

McCullough *et al.* propusieron el *AHEI* en un intento de mejorar el *HEI* original. En este índice se consideran ocho componentes (verduras, fruta, frutos secos y soja, razón de carnes blancas a carnes rojas, fibra cereal, grasa tipo *trans*, razón de ácidos grasos poliinsaturados a ácidos grasos saturados y alcohol) que se puntúan de 0 a 10 según se cumplan o no las recomendaciones dietéticas y una puntuación adicional de 5 puntos según el consumo de complejos multivitamínicos.

o) Índice de adecuación a las recomendaciones dietéticas para americanos [*Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (DGA)*]<sup>67, 167</sup>

En 2005, el *U.S. Department of Agriculture* publicó la sexta edición de las Recomendaciones Dietéticas para los Americanos<sup>67</sup>. Ya que esta guía incorporaba cambios relevantes respecto a ediciones anteriores, Fogli-Cawley *et al.* propusieron esta escala para tratar de recoger los aspectos fundamentales de la nueva versión. Se trata de una escala construida a partir de veinte items, once de ellos haciendo referencia al consumo de determinados grupos de alimentos (verduras de hoja verde oscura, verduras ricas en carotenoides, legumbres, otras verduras, verduras con alto contenido en almidón, frutas, variedad (basado en la puntuación para frutas y verduras), carnes y legumbres, lácteos, cereales y energía discrecional) y otros nueve haciendo referencia a la elección de alimentos y nutrientes saludables (cereales integrales, fibra, grasa total, grasa saturada, grasa tipo *trans*, colesterol, lácteos bajos en grasa, sodio y alcohol). Los umbrales de puntuación variaron según las necesidades energéticas de los participantes<sup>168</sup>.

p) Índice de Actitud frente a la Dieta (IAD)

En el cuestionario basal del SUN, se incluye una serie de preguntas cortas acerca de las actitudes hacia una dieta saludable. Las preguntas son:

- ¿Procuras tomar mucha fruta?
- ¿Procuras tomar muchas verduras?
- ¿Procuras tomar mucho pescado?
- ¿Sueles comer entre comidas (picotear)?
- ¿Evitas el consumo de mantequilla?
- ¿Procuras reducir el consumo de grasa?
- ¿Procuras reducir el consumo de carne?

- ¿Procuras reducir el consumo de dulces?
- ¿Con qué frecuencia haces comidas fuera de casa?

Si los participantes se inclinaban por el consumo de fruta, verduras o pescado, reducían el consumo de mantequilla, grasa y el picoteo y comían menos de una vez a la semana fuera de casa, recibieron un punto por cada uno de estos atributos; en caso contrario, no recibieron ningún punto para el atributo correspondiente. Así, esta escala oscilaba entre 0 y 9 puntos.

**Tabla 4. Cálculo de los índices dietéticos**

| Índice                                         | Referencia                                    | Cálculo del índice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patrón de Dieta Mediterránea (PDM-T)           | Trichopoulou <i>et al.</i> <sup>60</sup>      | Suma 1 punto si el consumo es $\geq$ mediana específica por sexo para verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado; 1 puntos si el consumo es $<$ mediana específica por sexo para carnes y productos cárnicos y lácteos; 1 puntos si el consumo de alcohol estuvo entre 10 y 50 g/d en hombres y entre 5 y 25 g/d en mujeres.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Índice de adecuación mediterránea (MAI)        | Alberti-Fidanza <i>et al.</i> <sup>155</sup>  | MAI=(% energía de cereales + legumbres + patatas + verduras + fruta y frutos secos + pescado + vino + aceite de oliva virgen) / (% energía de leche + queso + carne + huevos + grasa animal y margarinas + bebidas azucaradas + tartas y pasteles + galletas)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Índice de calidad de dieta mediterránea (MDQI) | Scali <i>et al.</i> <sup>156</sup>            | 7 items puntuados con 0-2 puntos: grasa saturada, colesterol, carne, aceite de oliva, pescado, cereales y verduras, y fruta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Patrón de dieta mediterránea (PDM-SV)          | Sánchez-Villegas <i>et al.</i> <sup>157</sup> | Adecuación (porcentaje) <sub>i</sub> = $[(\sum z_i - \sum z_{\min}) \times 100] / (\sum z_{\max} - \sum z_{\min})$ , donde $z_i$ se obtuvo a partir de la suma de todos los valores $z$ para los componentes característicos de la dieta mediterránea (legumbres, cereales, fruta, verduras, alcohol, ácidos grasos monoinsaturados/ácidos grasos saturados) a la que se restaron los valores $z$ de las grasas <i>trans</i> , carne y productos cárnicos, y lácteos (todos los alimentos y nutrientes habían sido previamente ajustados por la ingesta energética total empleando el método de los residuales). |
| Puntuación de dieta mediterránea (PDM-P)       | Panagiotakos <i>et al.</i> <sup>158</sup>     | 11 items puntuados de 0-5 puntos según su frecuencia de consumo: cereales no refinados (+), patatas (+), frutas (+), verduras (+), legumbres (+), pescado (+), carnes rojas y productos cárnicos (-), lácteos enteros (-), empleo de aceite de oliva para cocinar (+), consumo moderado de alcohol (+).                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**Tabla 4 (continuación). Cálculo de los índices dietéticos**

| Índice                                                     | Referencia                                                                     | Cálculo del índice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patrón tipo <i>DASH</i>                                    | Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Recommendations <sup>159</sup> | 6 ítems que sumaban 1 punto si se cumplían las frecuencias de consumo de alimentos recomendadas: fruta ( $\geq 5$ piezas/día), verduras ( $\geq 4$ raciones/día), lácteos bajos en grasa (2-3 raciones/día), dulces ( $\leq 0,5$ ración/día), cereales integrales ( $\geq 1$ ración/día), pollo + pavo + conejo + liebre + pescado (1-3 raciones/semana).                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Índice de calidad dietética internacional ( <i>DQI-I</i> ) | Kim <i>et al.</i> <sup>160</sup>                                               | 17 componentes en 4 grupos:<br>- Variedad: variedad del consumo de grupos de alimentos diferentes (0-15 puntos), variedad dentro del grupo de alimentos proteicos (0-5 points)<br>- Adecuación: verduras, frutas, cereales, fibra, proteínas, hierro, calcio, vitamina C (0-5 puntos cada uno)<br>- Moderación: grasa total, grasa saturada, colesterol, sodio, alimentos con calorías vacías (0-6 puntos cada uno)<br>- Balance conjunto: razón de macronutrientes (carbohidratos:proteínas:grasa) (0-6 puntos), razón de ácidos grasos (ácidos grasos poliinsaturados: monoinsaturados:saturados) (0-4 puntos) |
| Patrón de dieta recomendado ( <i>RFS</i> )                 | Kant <i>et al.</i> <sup>162</sup><br>McCullough <i>et al.</i> <sup>163</sup>   | 1 punto (para cada uno) si se consumían los siguientes alimentos al menos unavez por semana: verduras (15 variedades), fruta (19 variedades), alimentos proteicos (4 variedades), cereales (1 variedad), lácteos (4 variedades)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Tabla 4 (continuación). Cálculo de los índices dietéticos**

| Índice                                                                                               | Referencia                            | Cálculo del índice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Índice cuantitativo para la diversidad dietética según la ingesta energética total ( <i>QIDD-k</i> ) | Katanoda <i>et al.</i> <sup>164</sup> | <p><math>\ln QIDD-k = \log[(1 - \sum_j^n \text{prop}(j)^2)/(1 - 1/n)]</math>, donde <i>prop(j)</i> es la proporción de grupos de alimentos <i>j</i> que contribuyen a la ingesta calórica total, <i>n</i> es el número de grupos de alimentos, y <i>j</i>=1,2,...,<i>n</i>.</p> <p>Los grupos de alimentos (número de alimentos en cada uno de ellos) medidos como porcentaje de ingesta calórica total que se consideraron fueron: cereales (5), frutos secos y semillas (2), patatas (2), azúcar y pastelería (15), legumbres (4), verduras (9), frutas (18), pescado y moluscos (7), carnes (17), huevos (1), lácteos (15), aceites y grasas (15), aderezos y especias (3), bebidas alcohólicas y otras bebidas (14) y productos procesados y otros (5).</p> |
| Índice cuantitativo para la diversidad dietética en gramos ( <i>QIDD-g</i> )                         | Katanoda <i>et al.</i> <sup>164</sup> | <p><math>\ln QIDD-k = \log[(1 - \sum_j^n \text{prop}(j)^2)/(1 - 1/n)]</math>, donde <i>prop(j)</i> es la proporción de grupos de alimentos <i>j</i> que contribuye a la ingesta energética total (g), <i>n</i> es el número de grupos de alimentos, y <i>j</i>=1,2,...,<i>n</i>. (mismos grupos de alimentos que en el anterior)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Índice de dieta saludable ( <i>HEI</i> )                                                             | Kennedy <i>et al.</i> <sup>165</sup>  | <p>10 componentes puntuados de 0-10 puntos cada uno según la pirámide de alimentación y las <i>Dietary Guidelines for Americans</i> (1990): cereales, verduras, fruta, lácteos, carne, grasa total, grasa saturada, colesterol, sodio y variedad (número de alimentos diferentes consumidos a lo largo de tres días).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tabla 4(continuación). Cálculo de los índices dietéticos**

| Índice                                                                                | Referencia                                | Cálculo del índice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Índice alternativo de dieta saludable ( <i>AHEI</i> )                                 | McCullough <i>et al.</i> <sup>166</sup>   | 8 componentes puntuados de 0-10 puntos: verduras, fruta, frutos secos y soja, razón de carnes blancas a carnes rojas, fibra cereal, grasa tipo <i>trans</i> , razón de ácidos grasos poliinsaturados a saturados y alcohol. El uso de complejos vitamínicos recibió una puntuación adicional de 5 puntos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Índice de adecuación a las recomendaciones dietéticas para americanos ( <i>DGAI</i> ) | Fogli-Cawley <i>et al.</i> <sup>167</sup> | Diversos índices según los requerimientos energéticos. 11 items para alimentos (0-1 puntos cada uno): verduras de hoja verde oscura, verduras ricas en carotenoides, legumbres, otras verduras, verduras con alto contenido en almidón, frutas, variedad (basado en la puntuación para frutas y verduras) carnes y legumbres, lácteos, cereales y energía discrecional; y 9 items (1 punto para cada uno) para la elección de alimentos y nutrientes saludables: cereales integrales, fibra, grasa total, grasa saturada, grasa tipo <i>trans</i> , colesterol, lácteos bajos en grasa, sodio y alcohol. |

#### 2.2.3.3. Información sobre la adiposidad

En el cuestionario inicial se pregunta por el peso y la altura. A partir de ellos se define el índice de masa corporal como el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros) al cuadrado<sup>104</sup>. La información autorreferida de peso y altura fue previamente validada en una submuestra de esta cohorte<sup>169</sup>. En dicho estudio de validación, el error relativo medio para el peso fue de -1,45% (IC 95%: -2,03% a -0,86%) y el coeficiente de correlación entre el peso medido y el declarado fue de 0,991 (IC 95%: 0,986-0,994).

El índice de masa corporal se categorizó en cuatro y en siete categorías para los estudios descriptivo y analítico, respectivamente.

#### 2.2.3.4. Información sobre la actividad física

En el cuestionario inicial se pregunta por el tiempo semanal dedicado a 17 actividades deportivas diferentes (desde nunca hasta  $\geq 11$  horas semanales) y el número de meses al año en el que se practican dichas modalidades deportivas (<3 meses a >6 meses)<sup>152</sup>.

El tiempo dedicado a cada una de estas actividades se multiplicó por la tasa metabólica basal (*MET score*) según guías internacionales<sup>170</sup>. Se sumó este producto obtenido para todas las actividades para obtener así el promedio de actividad física semanal (MET-h/semana).

Se crearon cuatro categorías para la actividad física.

#### 2.2.3.5. Recogida de otras covariables

En la recogida de información inicial, se registra el sexo y la edad de los participantes.

También se pregunta por el hábito tabáquico que se ha categorizado como nunca fumador, ex fumador o fumador actual.

En el cuestionario basal se recoge el diagnóstico previo de hipercolesterolemia. Se ha considerado como hipercolesterolémicos a aquellos participantes que responden

afirmativamente cuando se les pregunta si han sido diagnosticados de hipercolesterolemia o que reciben tratamiento con hipolipemiantes. Esta variable ha sido dicotomizada según el participante se ajuste a esta característica o no. Además, se indaga acerca de los antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.

Asimismo, en el cuestionario basal se inquiriere sobre los antecedentes familiares de HTA. Se creó una variable dicotómica en función de que hubiera o no estos antecedentes en padre, madre o hermanos.

#### 2.2.3.6. Determinación del desenlace: incidencia de HTA

El desenlace se definió como la autodeclaración de un diagnóstico incidente de HTA en cualquiera de los tres cuestionarios de seguimiento considerados (a dos, cuatro y seis años). El diagnóstico autodeclarado de HTA fue previamente validado en una submuestra de esta cohorte<sup>171</sup>, estudio en el que las tasa de confirmación fuer del 82,3% (IC 95%: 72,8 a 92,8) para los que referían ser hipertensos y del 85,4% (IC 95%: 72,4 a 89,1) para los que referían no serlo.

### 2.3. Muestra para el presente análisis

Hasta julio de 2008, la cohorte *SUN* había reclutado 20.095 participantes. Con el objetivo de poder garantizar un seguimiento mínimo de dos años, se tuvieron en consideración sólo los 15.829 participantes reclutados con anterioridad a octubre de 2005. De estos 15.829 participantes, contamos con información acerca del seguimiento en 13.898 de ellos, lo que supone una tasa de retención del 88%.

Se consideró como ingestas energéticas extremas, una ingesta menor a 500 kcal/d para mujeres y 800 kcal/d para hombres y una ingesta superior a 3500 kcal/d para mujeres y 4000 kcal/d para hombres. Se eliminaron 1.505 sujetos por ingestas energéticas extremas<sup>144</sup>.

Por todo ello, el tamaño de muestra efectivo para los análisis fue de 11.162 participantes. Entre éstos, 5.279 tenían seguimiento a seis años, 2.573 a cuatro y 3.310 a

dos. Este seguimiento diferencial se debe a que sus fechas de entrada en la corte son distintas (cohorte dinámica) y no a pérdidas en el seguimiento.

## **2.4. Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Clínica de la Universidad de Navarra.

## **2.5. Análisis estadístico**

Los sujetos se dividieron según la adecuación a los diversos patrones dietéticos estudiados, según su índice de masa corporal y según su nivel de actividad física en los respectivos análisis.

Respecto a la incidencia de HTA, se tuvo en cuenta el momento del diagnóstico.

### **2.5.1. Ajuste de alimentos y nutrientes por consumo energético total**

Con el fin de presentar el consumo de los diversos nutrientes y alimentos de forma no correlacionada con la ingesta energética total, se ajustó la ingesta de los nutrientes y alimentos por el método de los residuales<sup>144</sup>.

Aquí remitimos al apartado *1.6.1 Ajuste de alimentos y nutrientes por consumo energético total* con el fin de evitar la redundancia.

### **2.5.2. Estudio descriptivo**

Se calcularon la media y desviación estándar de las posibles variables de confusión cuantitativas según la adecuación a diversos patrones dietéticos, según el índice de masa corporal de los participantes y según su nivel de actividad física y se calcularon los valores  $p$  de tendencia lineal<sup>146</sup>.

Para las posibles variables de confusión categóricas se calculó el porcentaje de sujetos en cada categoría de adecuación a diversos patrones dietéticos, de índice de masa corporal de los participantes y de nivel de actividad física y los valores  $p$  de tendencia lineal.

### 2.5.3. Estudio analítico

Ya que en el estudio del desenlace en todos los modelos considerados se tuvo en cuenta tanto el desarrollo de HTA como el tiempo en que había tardado en desarrollarse, se construyeron modelos multivariantes de Cox para valorar la asociación entre las diversas variables y la incidencia de HTA<sup>146, 147</sup>.

En el caso de las asociaciones entre los diversos patrones dietéticos y la incidencia de HTA, se construyeron modelos ajustados por edad y por sexo y modelos con un ajuste adicional por variables consideradas como potenciales factores de confusión de dicha asociación: índice de masa corporal, historia familiar de HTA, ingesta energética total, actividad física, hábito tabáquico e hipercolesterolemia. En el caso concreto de la asociación entre el patrón de dieta tipo *DASH* y la incidencia de HTA se construyó un modelo ajustado por alcohol, además de por las variables enunciadas<sup>148</sup>. Para poder realizar las pruebas de tendencia lineal multivariantes se emplearon las escalas de los patrones dietéticos de forma cuantitativa.

A la hora de estudiar las asociaciones entre el índice de masa corporal y la incidencia de HTA y la actividad física y el mismo desenlace, construimos modelos ajustados por edad, sexo, actividad física –al estudiar la asociación con el índice de masa corporal- o índice de masa corporal –para el análisis de la asociación con la actividad física<sup>148</sup>.

La categorización de variables cuantitativas adolece de una serie de inconvenientes. En primer lugar parte de un modelo poco realista de relaciones de dosis-respuesta y de tendencia, ya que generalmente se asumen puntos de corte arbitrarios. Además, no hace un uso eficiente de la información dentro de cada categoría. Más aún, este método puede distorsionar la asociación observada entre exposición y desenlace. Una posible solución a estos problemas podría ser la creación de categorías estrechas pero esto lleva implícita una disminución de potencia estadística. Por todo ello, nos propusimos emplear *splines* cúbicos para estudiar las asociaciones entre el índice de masa corporal y el desarrollo de HTA y la actividad física y el mismo desenlace y así solventar dichas limitaciones<sup>172-175</sup>.

## **2.6. Financiación**

El trabajo realizado con los datos del estudio *SUN* ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias proyectos PI070240, PI081943 y RD 06/0045).

## **2.7. Software estadístico**

Todos los análisis se ha realizado con SPSS versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y SAS versión 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary NC).

## **IV. RESULTADOS**

## 1. CONSUMO DE LÁCTEOS Y CIFRAS DE PRESIÓN ARTERIAL (ver Toledo E, *et al. Br J Nutr* en Anexo 1)

Para el presente estudio se contó con datos de 2.290 participantes del estudio *PREDIMED* reclutados entre los años 2003 y 2006.

Los 2.290 participantes incluidos en el estudio fueron seguidos durante doce meses.

Las características de los sujetos del estudio según los quintiles de ingesta de lácteos bajos en grasa al inicio del seguimiento aparecen resumidas en la Tabla 5. Existieron claras diferencias en cuanto a la distribución por sexo y el hábito tabáquico, ya que las mujeres y los nunca fumadores consumían más lácteos bajos en grasa. Además, entre los participantes con mayor consumo de lácteos bajos en grasa, la ingesta energética total y el consumo de alcohol, de calcio y de proteínas de fuentes distintas a los lácteos bajos en grasa de la dieta fueron menores.

**Tabla 5: Características basales de los 2.290 participantes en el ensayo *PREDIMED* (media (desviación estándar) o porcentaje) según quintiles de consumo basal de lácteos bajos en grasa**

|                                                           | Quintiles de consumo basal de lácteos bajos en grasa |         |         |         |         |        |         |         |         |         |           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|-----------|
|                                                           | Q1                                                   |         | Q2      |         | Q3      |        | Q4      |         | Q5      |         | p de      |
| Tamaño muestral                                           | (n=458)                                              |         | (n=458) |         | (n=458) |        | (n=458) |         | (n=458) |         | tendencia |
| Lácteos bajos en grasa (g/d)                              | 3.1                                                  | (17.1)  | 141.1   | (53.3)  | 236.7   | (26.8) | 406.1   | (80.1)  | 631.6   | (139.4) | lineal    |
| Lácteos totales (g/d)                                     | 262.1                                                | (216.0) | 238.0   | (121.4) | 295.4   | (67.6) | 460.9   | (119.9) | 664.9   | (146.1) |           |
| Lácteos enteros (g/d)                                     | 261.1                                                | (218.3) | 99.0    | (123.3) | 60.6    | (63.9) | 56.8    | (84.2)  | 34.9    | (55.9)  |           |
| Edad (años)*                                              | 67.2                                                 | (6.4)   | 66.7    | (6.1)   | 67.0    | (6.1)  | 67.7    | (5.9)   | 68.1    | (5.9)   | 0.001     |
| Sexo (% mujeres)                                          | 37.3                                                 |         | 44.3    |         | 55.4    |        | 64.9    |         | 73.8    |         | <0.001    |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup> | 29.6                                                 | (3.5)   | 29.5    | (3.5)   | 29.9    | (3.6)  | 29.7    | (3.7)   | 30.0    | (4.3)   | 0.04      |
| Nivel educativo (%) <sup>‡</sup>                          |                                                      |         |         |         |         |        |         |         |         |         |           |
| ≥ secundaria                                              | 25.8                                                 |         | 26.4    |         | 26.4    |        | 21.8    |         | 21.0    |         | 0.03      |
| Actividad física (kJ/d)                                   | 1102                                                 | (1018)  | 1109    | (1015)  | 1073    | (957)  | 1018    | (929)   | 1049    | (956)   | 0.17      |
| Fumadores (%)                                             |                                                      |         |         |         |         |        |         |         |         |         |           |
| Ex fumadores                                              | 32.3                                                 |         | 28.4    |         | 26.6    |        | 19.0    |         | 17.0    |         | <0.001    |
| Fumadores actuales                                        | 20.1                                                 |         | 15.9    |         | 14.4    |        | 12.0    |         | 10.0    |         | <0.001    |
| Dislipidemia (%) <sup>§</sup>                             | 63.1                                                 |         | 66.4    |         | 68.1    |        | 65.7    |         | 71.6    |         | 0.02      |
| Diabetes mellitus (%)                                     | 48.5                                                 |         | 47.8    |         | 52.6    |        | 48.9    |         | 52.4    |         | 0.23      |

**Tabla 5 (continuación): Características basales de los 2.290 participantes en el ensayo *PREDIMED* (media (desviación estándar) o porcentaje) según quintiles de consumo basal de lácteos bajos en grasa**

|                                                        | Quintiles de consumo basal de lácteos bajos en grasa |         |         |         |         |         |         |         |         |         |           |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
|                                                        | Q1                                                   |         | Q2      |         | Q3      |         | Q4      |         | Q5      |         | p de      |
|                                                        | (n=458)                                              |         | (n=458) |         | (n=458) |         | (n=458) |         | (n=458) |         | tendencia |
| Lácteos bajos en grasa (g/d)                           | 3.1                                                  | (17.1)  | 141.1   | (53.3)  | 236.7   | (26.8)  | 406.1   | (80.1)  | 631.6   | (139.4) | lineal    |
| Hipertensión (%)                                       | 83.2                                                 |         | 79.9    |         | 81.9    |         | 81.9    |         | 76.0    |         | 0.03      |
| Uso de AINEs (%)                                       | 20.3                                                 |         | 23.6    |         | 22.7    |         | 21.8    |         | 27.5    |         | 0.04      |
| Uso de IECA o ARA II (%)¶                              | 46.3                                                 |         | 46.3    |         | 45.0    |         | 41.7    |         | 40.4    |         | 0.03      |
| Uso de otros antihipertensivos (%)                     | 38.2                                                 |         | 40.4    |         | 46.3    |         | 43.7    |         | 43.2    |         | 0.07      |
| Uso de fármacos que puedan elevar la calcemia (%)**    | 4.4                                                  |         | 5.2     |         | 5.9     |         | 5.7     |         | 7.2     |         | 0.07      |
| Uso de fármacos que puedan disminuir la calcemia (%)†† | 3.3                                                  |         | 4.4     |         | 5.0     |         | 5.7     |         | 5.7     |         | 0.05      |
| Suplementos de potasio (%)                             | 0.2                                                  |         | 0.7     |         | 0.7     |         | 0.4     |         | 0.7     |         | 0.54      |
| Ingesta energética total (kcal/d)                      | 2439                                                 | (549)   | 2261    | (562)   | 2206    | (558)   | 2226    | (492)   | 2231    | (502)   | <0.001    |
| Sodio (mg/d)                                           | 2366                                                 | (696)   | 2374    | (582)   | 2355    | (542)   | 2349    | (611)   | 2333    | (571)   | 0.30      |
| Potasio de fuente distinta a los lácteos (mg/d)        | 4026                                                 | (805)   | 3881    | (741)   | 3863    | (756)   | 3755    | (721)   | 3685    | (802)   | <0.001    |
| Calcio de fuente distinta a los lácteos (mg/d)         | 837                                                  | (300)   | 640     | (201)   | 585     | (171)   | 575     | (197)   | 523     | (173)   | <0.001    |
| Magnesio de fuente distinta a los lácteos (mg/d)       | 352                                                  | (71)    | 342     | (66)    | 337     | (65)    | 324     | (63)    | 316     | (6689)  | <0.001    |
| Alcohol (g/d)                                          | 21.5                                                 | (55.4)  | 34.1    | (128.5) | 19.7    | (48.3)  | 11.3    | (31.5)  | 8.5     | (27.1)  | <0.001    |
| Grasa (% de energía total)                             | 40.5                                                 | (6.7)   | 40.2    | (6.6)   | 39.3    | (6.9)   | 39.6    | (6.4)   | 38.5    | (7.0)   | <0.001    |
| AGS (%de energía total)                                | 10.7                                                 | (2.3)   | 9.9     | (2.2)   | 9.7     | (2.1)   | 9.9     | (2.2)   | 9.7     | (2.2)   | <0.001    |
| AGMI (%de energía total)                               | 20.2                                                 | (4.5)   | 20.2    | (4.4)   | 19.9    | (4.5)   | 20.1    | (4.3)   | 19.3    | (4.7)   | 0.003     |
| Proteínas de fuente distinta a los lácteos (g/d)       | 87.0                                                 | (13.5)  | 82.2    | (12.7)  | 81.7    | (12.7)  | 78.3    | (12.9)  | 74.4    | (13.0)  | <0.001    |
| Fibra (g/d)                                            | 24.0                                                 | (7.9)   | 24.8    | (7.2)   | 24.9    | (7.0)   | 24.8    | (7.0)   | 24.7    | (7.4)   | 0.26      |
| Vegetales (g/d)                                        | 308.7                                                | (151.5) | 317.9   | (129.9) | 321.1   | (138.1) | 322.3   | (130.0) | 325.4   | (159.7) | 0.07      |
| Fruta (g/d)                                            | 350.1                                                | (216.6) | 362.0   | (207.8) | 363.9   | (205.1) | 366.5   | (182.3) | 371.7   | (195.9) | 0.11      |

|| : AINE: antiinflamatorios no esteroideos

¶: IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de angiotensin II

\*\*.: uso de suplementos de calcio y/o vitamina D

††: uso de bifosfonatos y/o calcitonina

Valores faltantes: \*: 7; †: 41; ‡: 64; §: 1.

En la Tabla 6 se presentan los valores para la media de las presiones arteriales sistólica y diastólica según los quintiles de ingesta de lácteos bajos en grasa y de lácteos enteros. Se observó una asociación inversa entre el consumo de lácteos bajos en grasa y las cifras de la presión arterial media tanto en el análisis transversal basal, como en el análisis transversal a los 12 meses y en el análisis longitudinal. Por el contrario, no se observó una asociación estadísticamente significativa en ninguno de los análisis multivariantes con los lácteos enteros.

**Tabla 6: Niveles de presión arterial media (IC 95%) y cambios en la presión arterial media (IC 95%) según quintiles de consumo de lácteos bajos en grasa y lácteos enteros**

|                                                                 | Lácteos bajos en grasa   |                          |                          |                          |                          |        | Lácteos enteros          |                          |                          |                          |                          |       |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
|                                                                 | Q1                       | Q2                       | Q3                       | Q4                       | Q5                       | Valor  | Q1                       | Q2                       | Q3                       | Q4                       | Q5                       | Valor |
| Tamaño muestral                                                 | 458                      | 458                      | 458                      | 458                      | 458                      | p      | 458                      | 458                      | 458                      | 458                      | 458                      | p     |
| Basal transversal                                               |                          |                          |                          |                          |                          |        |                          |                          |                          |                          |                          |       |
| Media                                                           | 118,8<br>(117,5 a 120,1) | 116,8<br>(115,6 a 118,0) | 117,0<br>(115,8 a 118,1) | 117,5<br>(116,4 a 118,7) | 115,6<br>(114,3 a 116,9) | 0,002  | 115,5<br>(114,2 a 116,7) | 116,2<br>(115,0 a 117,4) | 118,4<br>(117,3 a 119,6) | 117,0<br>(115,9 a 118,3) | 118,4<br>(117,1 a 119,6) | 0,02  |
| Modelo ajustado*                                                | 0<br>(ref.)              | -2,0<br>(-3,8 a -0,3)    | -2,2<br>(-3,9 a -0,4)    | -1,1<br>(-2,9 a 0,7)     | -2,7<br>(-4,6 a -0,8)    | 0,04   | 0<br>(ref.)              | -0,1<br>(-1,9 a 1,6)     | 1,8<br>(-0,1 a 3,7)      | 0,8<br>(-1,2 a 2,8)      | 2,4<br>(-0,1 a 4,7)      | 0,10  |
| 12 meses transversal                                            |                          |                          |                          |                          |                          |        |                          |                          |                          |                          |                          |       |
| Media                                                           | 117,7<br>(116,4 a 119,0) | 115,9<br>(114,8 a 117,1) | 115,7<br>(114,5 a 116,8) | 115,2<br>(114,1 a 116,2) | 114,9<br>(113,8 a 116,1) | 0,001  | 114,5<br>(113,3 a 115,6) | 115,9<br>(114,8 a 117,1) | 115,6<br>(114,5 a 116,7) | 116,5<br>(115,4 a 117,7) | 116,8<br>(115,6 a 118,1) | 0,39  |
| Modelo ajustado†                                                | 0<br>(ref.)              | -2,1<br>(-3,7 a -0,5)    | -1,7<br>(-3,3 a 0,0)     | -2,9<br>(-4,6 a -1,3)    | -3,0<br>(-4,7 a -1,3)    | <0,001 | 0<br>(ref.)              | 1,0<br>(-0,6 a 2,6)      | 2,3<br>(0,7 a 3,9)       | 2,0<br>(0,4 a 3,7)       | 1,2<br>(-0,6 a 2,9)      | 0,91  |
| Longitudinal exposición basal y presión arterial a los 12 meses |                          |                          |                          |                          |                          |        |                          |                          |                          |                          |                          |       |
| Media                                                           | 117,2<br>(115,9 a 118,5) | 115,5<br>(114,3 a 116,6) | 116,0<br>(114,9 a 117,0) | 116,2<br>(115,1 a 117,3) | 114,5<br>(113,3 a 115,7) | 0,01   | 115,0<br>(113,9 a 116,2) | 115,0<br>(113,8 a 116,2) | 116,3<br>(115,2 a 117,5) | 115,6<br>(114,4 a 116,8) | 117,3<br>(116,1 a 118,5) | 0,01  |
| Modelo ajustado†                                                | 0<br>(ref.)              | -2,2<br>(-3,8 a -0,5)    | -1,8<br>(-3,5 a -0,1)    | -1,4<br>(-3,1 a 0,4)     | -3,0<br>(-4,8 a -1,1)    | 0,01   | 0<br>(ref.)              | -0,6<br>(-2,2 a 1,1)     | 0,2<br>(-1,6 a 2,0)      | -0,7<br>(-2,6 a 1,2)     | 0,1<br>(-2,1 a 2,4)      | 0,73  |

\*: ajustado por edad, sexo, centro, índice de masa corporal, actividad física, tratamiento con AINEs (sí/no), tratamiento con IECAs o ARA II (sí/no), tratamiento con otros fármacos antihipertensivos (sí/no), hábito tabáquico (nunca fumador, ex-fumador, fumador actual), dislipidemia (sí/no), diabetes mellitus (sí/no), ingesta energética total, ingesta de alcohol y de sodio, tratamiento con fármacos que pueden aumentar la calcemia (sí/no), tratamiento con fármacos que pueden disminuir la calcemia (sí/no), tratamiento con suplementos de potasio (sí/no), ingesta dietética de potasio, calcio, magnesio y proteínas de fuentes distintas a los lácteos bajos en grasa (columna izquierda) o enteros (columna derecha), AGS (de fuente distinta a los lácteos enteros en la columna derecha), AGMI, fibra, fruta y verduras. Todas las variables cuantitativas se introdujeron como quintiles.

†: ajuste adicional por grupo de intervención.

## 2. ASOCIACIÓN ENTRE DIVERSOS PATRONES DIETÉTICOS Y LA INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (ver Toledo E, *et al. Public Health Nutr* (enviado) en Anexo 1)

Las características de los participantes de la cohorte SUN de los cuales se dispuso información para los presentes análisis se presentan en la Tabla 7. Se observó que la cohorte SUN está formada por graduados universitarios jóvenes y con predominio de mujeres. Los participantes presentaron un nivel de actividad física moderada y, por término medio, tuvieron un índice de masa corporal en la categoría de normopeso.

**Tabla 7: Características de los participantes en el estudio SUN [media (desviación estándar) o porcentaje]**

| Características                                 |             |
|-------------------------------------------------|-------------|
| Edad, años                                      | 37 (11)     |
| Sexo, % mujeres                                 | 62          |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                          | 23,2 (3,2)  |
| Actividad física, MET-horas/semana              | 24,3 (21,6) |
| Hipercolesterolemia, %                          | 15          |
| Consumo de tabaco, %                            |             |
| Fumadores actuales                              | 24          |
| Ex fumadores                                    | 27          |
| Ingesta energética total, kcal/día              | 2368 (614)  |
| Hidratos de carbono, % energía                  | 43,3 (7,4)  |
| Proteína, % energía                             | 40,6 (7,4)  |
| Grasa total, % energía                          | 36,8 (6,6)  |
| AGS, % energía                                  | 12,6 (3,2)  |
| AGMI, % energía                                 | 15,8 (3,7)  |
| Ingesta de                                      |             |
| Alcohol, g/día                                  | 6,5 (9,6)   |
| Sodio, g/día                                    | 3,3 (2,2)   |
| Potasio, g/día                                  | 4,7 (1,5)   |
| Calcio, mg/día                                  | 1227 (468)  |
| Magnesio, mg/día                                | 411 (121)   |
| Fibra, g/día                                    | 26,8 (11,9) |
| Frutas y frutos secos, raciones/día             | 2,5 (2,0)   |
| Verduras, raciones /día                         | 2,2 (1,4)   |
| Legumbres, raciones /día                        | 0,4 (0,3)   |
| Cereales, raciones /día                         | 1,9 (1,3)   |
| Pescado, raciones /día                          | 0,7 (0,4)   |
| Carne y productos cárnicos, raciones /día       | 1,8 (0,9)   |
| Productos lácteos enteros, raciones /día        | 1,7 (1,3)   |
| Productos lácteos bajos en grasa, raciones /día | 1,3 (1,4)   |

El tiempo medio de seguimiento en esta cohorte fue de 4,8 años (rango: 1,9 a 8,8 años) y se registraron 680 casos de HTA incidente.

La incidencia de HTA según la adecuación a los diversos patrones dietéticos se aprecia en la Tabla 8. Sólo un mayor seguimiento del patrón de dieta tipo *DASH* se asoció de forma significativa con un menor riesgo de HTA en el modelo multivariable. El ajuste adicional de este patrón por el consumo del alcohol no modificó los resultados obtenidos de forma relevante. En el caso de *AHEI*, la comparación entre quintiles extremos mostró un ligero incremento del riesgo de HTA entre los participantes con una mayor adecuación a este patrón, si bien no se observó una tendencia lineal significativa para este patrón.

Respecto a la dieta mediterránea, para el PDMMA se observó de forma inesperada una asociación directa estadísticamente significativa con la incidencia de HTA; sin embargo, ninguno de los otros patrones de dieta mediterránea mostró ninguna asociación estadísticamente significativa con el riesgo de HTA.

La exclusión de los sujetos con enfermedad cardiovascular prevalente al inicio del estudio apenas modificó los resultados.

**Tabla 8: Hazard ratio (IC 95%) para hipertensión arterial según la adecuación a distintos patrones de dieta definidos a priori**

| PDM-T                           | 0-2*     | 3-6                | 7-9                | Valor p            |         |
|---------------------------------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| N                               | 1638     | 8322               | 1202               |                    |         |
| Casos incidentes                | 82       | 492                | 106                |                    |         |
| Personas-año                    | 7875     | 38794              | 5288               |                    |         |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)  | 1,06 (0,84 a 1,34) | 1,17 (0,87 a 1,58) | 0,39               |         |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)  | 1,02 (0,81 a 1,30) | 1,14 (0,84 a 1,55) | 0,38               |         |
| PDMM                            | 0-2*     | 3-6                | 7-9                | Valor p            |         |
| N                               | 1905     | 8179               | 1078               |                    |         |
| Casos incidentes                | 98       | 494                | 88                 |                    |         |
| Personas-año                    | 9140     | 38131              | 4686               |                    |         |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)  | 1,07 (0,86 a 1,33) | 1,10 (0,82 a 1,48) | 0,36               |         |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)  | 1,08 (0,86 a 1,35) | 1,15 (0,85 a 1,56) | 0,20               |         |
| PDMMA                           | < 3*     | 4-6                | 7-9                | Valor p            |         |
| N                               | 2840     | 4817               | 3139               |                    |         |
| Casos incidentes                | 63       | 133                | 118                |                    |         |
| Personas-año                    | 13763    | 22864              | 14082              |                    |         |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref,) | 1,26 (0,93 a 1,71) | 1,51 (1,10 a 2,06) | 0,002              |         |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref,) | 1,26 (0,93 a 1,72) | 1,43 (1,04 a 1,98) | 0,002              |         |
| MAI                             | ≤0,9*    | >0,9-≤2,07         | >2,07-≤2,31        | >2,31              | Valor p |
| N                               | 2790     | 2791               | 2791               | 2790               |         |
| Casos incidentes                | 143      | 168                | 158                | 211                |         |
| Personas-año                    | 13572    | 13347              | 12823              | 12215              |         |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)  | 1,19 (0,95 a 1,48) | 1,01 (0,80 a 1,27) | 1,13 (0,91 a 1,41) | 0,41    |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)  | 1,16 (0,93 a 1,45) | 0,99 (0,79 a 1,25) | 1,21 (0,97 a 1,51) | 0,55    |

**Tabla 8 (continuación): *Hazard ratio* (IC 95%) para hipertensión arterial según la adecuación a distintos patrones de dieta definidos a priori**

| <b>MDQI</b>                     | <b>≥11*</b>     | <b>8-10</b>           | <b>5-7</b>            | <b>≤4</b>          | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| N                               | 1032            | 4410                  | 4876                  | 844                |                |
| Casos incidentes                | 82              | 266                   | 284                   | 48                 |                |
| Personas-año                    | 4523            | 20015                 | 23309                 | 4110               |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)         | 1,11 (0,81a 1,50)     | 1,10 (0,81 a 1,51)    | 1,22 (0,85 a 1,76) | 0,29           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)         | 1,17 (0,86 a 1,61)    | 1,16 (0,84 a 1,61)    | 1,35 (0,93 a 1,96) | 0,22           |
| <b>PDM-SV</b>                   | <b>≤51,6*</b>   | <b>&gt;51,6-≤57,3</b> | <b>&gt;57,3-≤62,7</b> | <b>&gt;62,7</b>    | <b>Valor p</b> |
| N                               | 2790            | 2791                  | 2791                  | 2790               |                |
| Casos incidentes                | 146             | 155                   | 167                   | 212                |                |
| Personas-año                    | 13407           | 13205                 | 13081                 | 12263              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)         | 1,00 (0,79 a 1,26)    | 1,01 (0,81 a 1,27)    | 1,01 (0,81 a 1,27) | 0,90           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)         | 0,97 (0,77 a 1,22)    | 1,00 (0,79 a 1,26)    | 1,04 (0,83 a 1,31) | 0,88           |
| <b>PDM-P</b>                    | <b>&lt; 29*</b> | <b>30-32</b>          | <b>&gt;33</b>         |                    | <b>Valor p</b> |
| N                               | 4328            | 3253                  | 3581                  |                    |                |
| Casos incidentes                | 261             | 188                   | 231                   |                    |                |
| Personas-año                    | 20557           | 15313                 | 16087                 |                    |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)         | 0,85 (0,70 a 1,02)    | 0,93 (0,78 a 1,11)    |                    | 0,27           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)         | 0,85 (0,70 a 1,03)    | 0,96 (0,80 a 1,15)    |                    | 0,50           |
| <b>IAD</b>                      | <b>0-2*</b>     | <b>3-4</b>            | <b>5-6</b>            | <b>7-9</b>         | <b>Valor p</b> |
| N                               | 1119            | 3066                  | 4603                  | 2214               |                |
| Casos incidentes                | 62              | 158                   | 300                   | 160                |                |
| Personas-año                    | 5395            | 14563                 | 21291                 | 10709              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)         | 0,95 (0,71 a 1,27)    | 1,09 (0,83 a 1,44)    | 0,98 (0,73 a 1,33) | 0,78           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)         | 0,95 (0,70 a 1,27)    | 1,07 (0,81 a 1,41)    | 0,97 (0,71 a 1,32) | 0,89           |

**Tabla 8 (continuación): Hazard ratio (IC 95%) para hipertensión arterial según la adecuación a distintos patrones de dieta definidos a priori**

| <b>DASH</b>                               | <b>0*</b>     | <b>1</b>              | <b>2</b>              | <b>3-5</b>         | <b>Valor p</b> |
|-------------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| N                                         | 6701          | 3438                  | 808                   | 170                |                |
| Casos incidentes                          | 421           | 208                   | 45                    | 6                  |                |
| Personas-año                              | 31420         | 15791                 | 3970                  | 776                |                |
| HR ajustada por edad y por sexo           | 1 (ref)       | 0,87 (0,73 a 1,03)    | 0,89 (0,65 a 1,21)    | 0,47 (0,21 a 1,06) | 0,03           |
| HR multivariable (IC 95%)**               | 1 (ref)       | 0,88 (0,63 a 1,17)    | 0,86 (0,63 a 1,17)    | 0,43 (0,19 a 0,98) | 0,02           |
| <b>DQI-I</b>                              | <b>0-≤45*</b> | <b>&gt;45-≤55</b>     | <b>&gt;55-≤65</b>     | <b>&gt;65</b>      | <b>Valor p</b> |
| N                                         | 278           | 1983                  | 6207                  | 2037               |                |
| Casos incidentes                          | 23            | 117                   | 412                   | 128                |                |
| Personas-año                              | 1314          | 10012                 | 30987                 | 9644               |                |
| HR ajustada por edad y por sexo           | 1 (ref)       | 0,77 (0,49 a 1,21)    | 0,84 (0,55 a 1,28)    | 0,86 (0,55 a 1,34) | 0,69           |
| HR multivariable (IC 95%)**               | 1 (ref)       | 0,96 (0,60 a 1,52)    | 1,09 (0,70 a 1,70)    | 1,11 (0,70 a 1,78) | 0,57           |
| <b>RFS</b>                                | <b>0-12*</b>  | <b>13-16</b>          | <b>17-20</b>          | <b>&gt;21</b>      | <b>Valor p</b> |
| N                                         | 3367          | 2910                  | 2336                  | 2255               |                |
| Casos incidentes                          | 219           | 167                   | 145                   | 149                |                |
| Personas-año                              | 16156         | 13639                 | 11409                 | 10753              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo           | 1 (ref)       | 0,95 (0,77 a 1,16)    | 1,03 (0,83-1,27)      | 1,13 (0,91 a 1,39) | 0,32           |
| HR multivariable (IC 95%)**               | 1 (ref)       | 0,97 (0,78 a 1,19)    | 1,06 (0,85 a 1,33)    | 1,19 (0,95 a 1,50) | 0,16           |
| <b>QIDD-k (kcal; transformación log.)</b> | <b>≤2,34*</b> | <b>&gt;2,34-≤2,61</b> | <b>&gt;2,61-≤2,86</b> | <b>&gt;2,86</b>    | <b>Valor p</b> |
| N                                         | 2790          | 2791                  | 2791                  | 2790               |                |
| Casos incidentes                          | 185           | 154                   | 161                   | 180                |                |
| Personas-año                              | 13241         | 13116                 | 13091                 | 12509              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo           | 1 (ref)       | 0,85 (0,69 a 1,05)    | 0,84 (0,68 a 1,04)    | 0,93 (0,76 a 1,14) | 0,39           |
| HR multivariable (IC 95%)**               | 1 (ref)       | 0,91 (0,73 a 1,12)    | 0,89 (0,72 a 1,10)    | 1,10 (0,81 a 1,23) | 0,77           |

**Tabla 8 (continuación): *Hazard ratio* (IC 95%) para hipertensión arterial según la adecuación a distintos patrones de dieta definidos a priori**

| <b>QIDD-g (g; transformación log.)</b> | <b>≤1,80*</b> | <b>&gt;1,80-≤2,07</b> | <b>&gt;2,07-≤2,31</b> | <b>&gt;2,31</b>    | <b>Valor p</b> |
|----------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| N                                      | 2790          | 2791                  | 2791                  | 2790               |                |
| Casos incidentes                       | 185           | 177                   | 160                   | 158                |                |
| Personas-año                           | 12726         | 13014                 | 12956                 | 13260              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo        | 1 (ref)       | 1,04 (0,85 a 1,28)    | 0,92 (0,75 a 1,14)    | 0,85 (0,69 a 1,06) | 0,26           |
| HR multivariable (IC 95%)**            | 1 (ref)       | 1,06 (0,86 a 1,31)    | 0,93 (0,75 a 1,15)    | 0,92 (0,74 a 1,14) | 0,67           |

| <b>HEI</b>                      | <b>≤5,0*</b> | <b>&gt;5,0-≤5,7</b> | <b>&gt;5,7-≤6,4</b> | <b>&gt;6,4-≤7,2</b> | <b>&gt;7,2</b>     | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| N                               | 2232         | 2233                | 2232                | 2233                | 2232               |                |
| Casos incidentes                | 120          | 124                 | 146                 | 142                 | 148                |                |
| Personas-año                    | 10932        | 10729               | 10466               | 10111               | 9718               |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)      | 0,96 (0,74 a 1,23)  | 1,26 (0,98 a 1,60)  | 1,12 (0,87 a 1,43)  | 1,10 (0,85 a 1,42) | 0,42           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)      | 0,96 (0,75 a 1,24)  | 1,24 (0,97 a 1,59)  | 1,13 (0,88 a 1,46)  | 1,19 (0,92 a 1,54) | 0,16           |

| <b>AHEI</b>                     | <b>≤2,8*</b> | <b>&gt;2,8-≤3,2</b> | <b>&gt;3,2-≤3,7</b> | <b>&gt;3,7-≤4,3</b> | <b>&gt;4,3</b>     | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| N                               | 2232         | 2233                | 2232                | 2233                | 2232               |                |
| Casos incidentes                | 117          | 116                 | 143                 | 149                 | 155                |                |
| Personas-año                    | 10644        | 10583               | 10349               | 10341               | 10040              |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)      | 1,00 (0,78 a 1,30)  | 1,24 (0,97 a 1,59)  | 1,18 (0,92 a 1,50)  | 1,21 (0,95 a 1,56) | 0,49           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)      | 1,05 (0,81 a 1,36)  | 1,30 (1,01 a 1,67)  | 1,30 (1,00 a 1,68)  | 1,39 (1,06 a 1,82) | 0,13           |

| <b>DGAI</b>                     | <b>≤6,5*</b> | <b>&gt;6,5-≤7,5</b> | <b>&gt;7,5-≤8,5</b> | <b>&gt;8,5-≤9,5</b> | <b>&gt;9,5</b>     | <b>Valor p</b> |
|---------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| N                               | 2557         | 2082                | 2216                | 1712                | 2070               |                |
| Casos incidentes                | 155          | 142                 | 142                 | 95                  | 146                |                |
| Personas-año                    | 12397        | 10583               | 11154               | 8103                | 9719               |                |
| HR ajustada por edad y por sexo | 1 (ref)      | 1,02 (0,81 a 1,28)  | 1,02 (0,81 a 1,29)  | 0,89 (0,69 a 1,15)  | 0,98 (0,78 a 1,24) | 0,89           |
| HR multivariable (IC 95%)**     | 1 (ref)      | 1,02 (0,81 a 1,29)  | 1,05 (0,83 a 1,33)  | 0,92 (0,71 a 1,19)  | 1,07 (0,84 a 1,35) | 0,57           |

HR: hazard ratios

PDM-T: Patrón de dieta Mediterránea de Trichopoulou

PDMM: Patrón de Dieta Mediterránea Modificado

PDMMA: Patrón de Dieta Mediterránea Modificado y Actualizado

MAI: Índice de adecuación mediterránea

MDQI: Índice de calidad de dieta mediterránea

PDM-SV: Patrón de Dieta Mediterránea de Sánchez-Villegas

PDM-P: Puntuación de Dieta Mediterránea de Panagiotakos

IAD: Índice de Actitud frente a la Dieta

DASH: Patrón tipo DASH

DQI-I: Índice de Calidad Dietética Internacional

RFS: Patrón de dieta recomendado

QIDD-k: Índice cuantitativo para la diversidad dietética según la ingesta energética total

QIDD-g: Índice cuantitativo para la diversidad dietética en gramos

HEI: Índice de dieta saludable

AHEI: Índice alternativo de dieta saludable

DGAI: Índice de adherencia a las recomendaciones dietéticas para americanos

\*Categoría de referencia.

\*\*Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, historia familiar de hipertensión, ingesta energética total, actividad física, hábito tabáquico.

### 3. ASOCIACIÓN ENTRE LA ADIPOSIDAD Y LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (ver Toledo E, *et al. Med Clin (Barc)* (enviado) en Anexo 1)

En las Tablas 9, 10 y 11 se exponen las *hazard ratios* para el riesgo de desarrollar HTA a medida que aumentan el índice de masa corporal y el nivel de actividad física. Se observó cómo la incidencia de HTA aumentaba en las categorías superiores de índice de masa corporal con independencia de la edad, el sexo y la actividad física, y cómo los participantes que declararon una actividad física igual o superior a 15 METS-h/semana presentaron una menor incidencia de HTA si bien no se apreciaban diferencias estadísticamente significativas cuando se crearon más subcategorías en los niveles de actividad física.

**Tabla 9: *Hazard ratio* (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según el índice de masa corporal.**

| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Casos | Personas-año | HR ajustada por edad y sexo (IC 95%) | HR* (IC 95%)    | p de tendencia lineal |
|--------------------------|-------|--------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <22                      | 128   | 21414        | 1 (ref.)                             | 1 (ref.)        |                       |
| 22-23,49                 | 73    | 9256         | 1,1 (0,8 a 1,5)                      | 1,1 (0,8 a 1,5) |                       |
| 23,5-24,99               | 130   | 8498         | 1,7 (1,3 a 2,3)                      | 1,7 (1,3 a 2,3) |                       |
| 25-26,49                 | 109   | 5517         | 1,9 (1,4 a 2,5)                      | 1,9 (1,4 a 2,5) |                       |
| 26,5-27,99               | 101   | 3495         | 2,6 (1,9 a 3,5)                      | 2,7 (2,0 a 3,6) |                       |
| 28-29,99                 | 83    | 2278         | 3,6 (2,6 a 4,9)                      | 3,6 (2,6 a 4,9) |                       |
| ≥ 30                     | 56    | 1500         | 3,3 (2,3 a 4,6)                      | 3,3 (2,3 a 4,6) | <0,001                |

\* HR ajustada por edad, sexo y actividad física (en 5 categorías)

**Tabla 10: *Hazard ratio* (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según el nivel de actividad física durante el tiempo libre. El estudio SUN.**

| METS-h/semana | Casos | Personas-año | HR ajustada por edad y sexo (IC 95%) | HR* (IC 95%)       | p de tendencia lineal |
|---------------|-------|--------------|--------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| <15           | 309   | 20674        | 1 (ref.)                             | 1 (ref.)           |                       |
| 15-29,99      | 191   | 16613        | 0,80 (0,66 a 0,95)                   | 0,81 (0,67 a 0,97) |                       |
| 30-44,99      | 104   | 8209         | 0,85 (0,68 a 1,07)                   | 0,90 (0,72 a 1,13) |                       |
| 45+           | 76    | 6461         | 0,79 (0,61 a 1,01)                   | 0,87 (0,68 a 1,12) | 0,25                  |

\* HR ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal

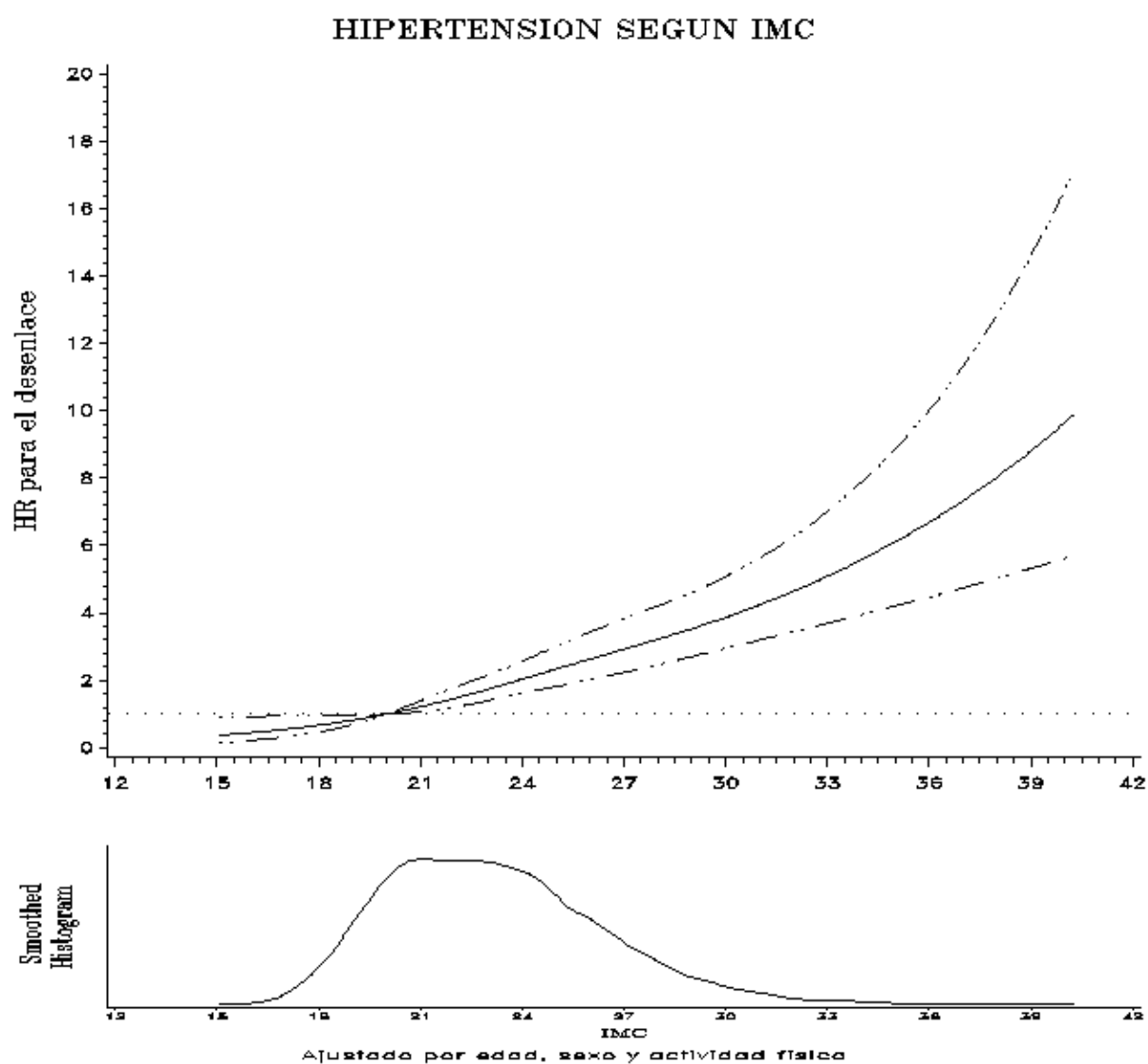
**Tabla 11: *Hazard ratio* (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según la actividad física durante el tiempo libre.**

| METS-<br>h/semana | Casos | Personas-año | HR ajustada por edad y<br>sexo (IC 95%) | HR* (IC 95%)       | Valor p |
|-------------------|-------|--------------|-----------------------------------------|--------------------|---------|
| <15               | 309   | 20674        | 1 (ref.)                                | 1 (ref.)           |         |
| ≥15               | 371   | 31287        | 0,81 (0,70 a 0,94)                      | 0,85 (0,73 a 0,98) | 0,03    |

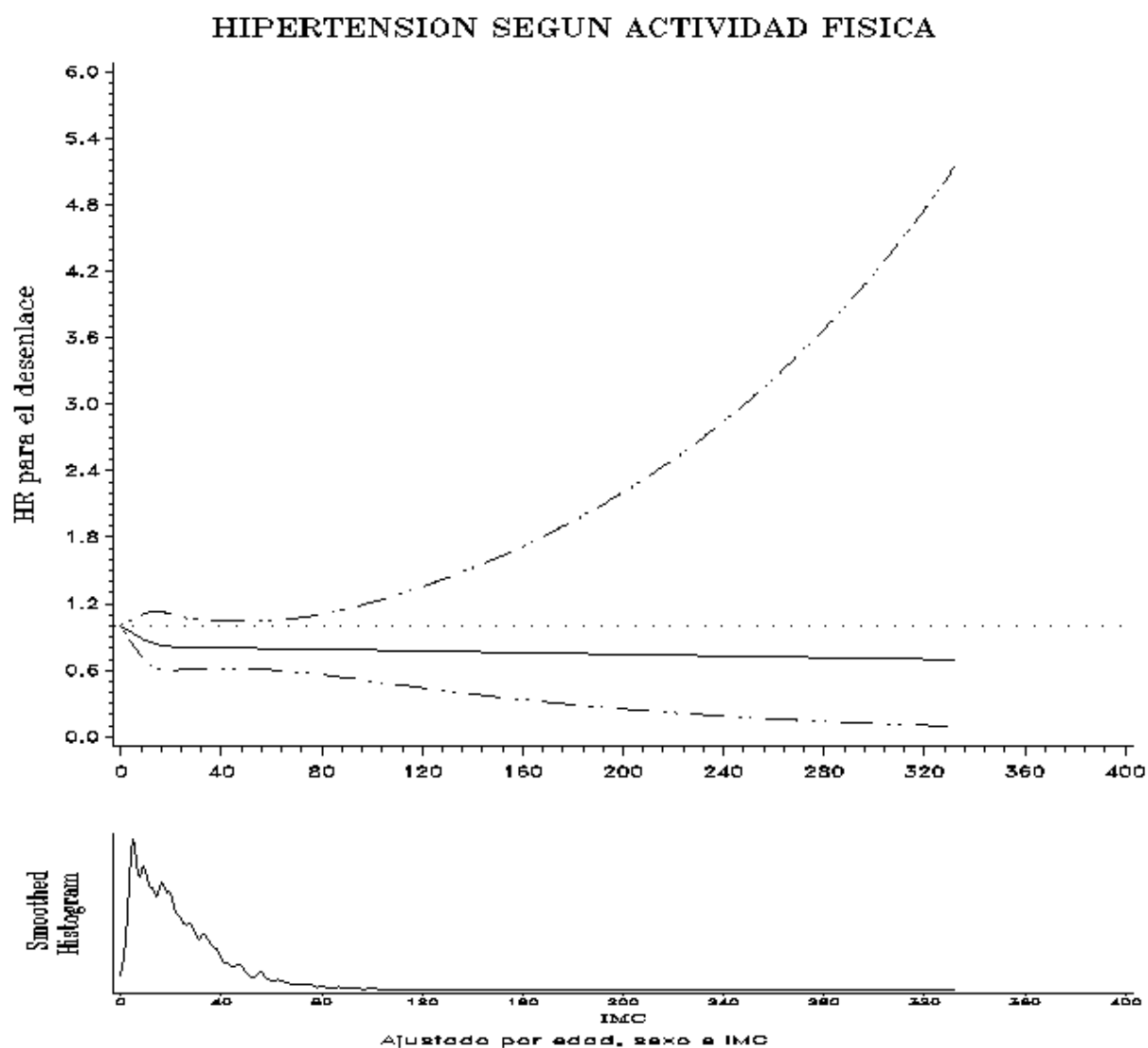
\* HR ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal

En las Figuras 2 y 3 se representan las *hazard ratio* de incidencia de HTA a medida que aumentaba el índice de masa corporal y la actividad física, respectivamente, usando un modelo con *splines* cúbicos. Se aprecia cómo en el caso del índice de masa corporal, cuando éste alcanzaban los 22 kg/m<sup>2</sup> el riesgo de desarrollar HTA eran ya significativamente mayor que en los sujetos que presentaban un índice de masa corporal de 20 kg/m<sup>2</sup>, valor tomado como referencia. Más aún, la asociación seguía un patrón lineal de modo que el riesgo continuaba aumentando a medida que aumentaba el índice de masa corporal. Por el contrario, en lo que al nivel de actividad física se refiere, las diferencias no alcanzaron la significación estadística y las estimaciones puntuales orientaban hacia un efecto umbral.

Figura 2: *Hazard ratio* para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial según el índice de masa corporal



**Figura 3: Hazard ratio para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial según la actividad física**



## **V. DISCUSIÓN**

Los resultados del trabajo realizado apoyan la hipótesis de que los lácteos bajos en grasa pueden ejercer un papel protector sobre las cifras de presión arterial<sup>43, 68, 74, 77-79</sup>. En lo que a los lácteos enteros respecta, ni las diferencias entre quintiles extremos ni la tendencia lineal resultaron estadísticamente significativas si bien cabe señalar que las estimaciones puntuales entre quintiles extremos mostraron siempre un signo positivo.

Los resultados encontrados en el análisis transversal de los datos iniciales de la cohorte del estudio *PREDIMED* fueron consistentes con los hallados en el estudio realizado con los casi 5.000 participantes del *National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*<sup>78</sup> a pesar de que en el estudio americano no se distinguiese entre lácteos enteros y lácteos bajos en grasa. En dicho estudio se halló una asociación estadísticamente significativa para la relación entre lácteos y la presión arterial sistólica (valor *p* de tendencia lineal 0,003), pero no para su relación con la presión arterial diastólica (valor *p* de tendencia lineal 0,06). Además, en ese estudio se observó también una tendencia lineal estadísticamente significativa de la prevalencia de HTA según los cuartiles de ingesta de lácteos [OR de prevalencia entre cuartiles extremos 0,64 (IC 95%: 0,46 a 0,90) y valor *p* de tendencia lineal 0,01]. Por otro lado, los autores encontraron una interacción estadísticamente significativa entre el consumo de lácteos y la ingesta de grasas saturadas en la dieta (valor *p* de interacción de 0,014), de tal forma que el efecto observado para los lácteos fue mayor en aquellos sujetos que consumían menos grasas saturadas. Interpretaron este hallazgo como que el efecto objetivado de los lácteos sería atribuible a los lácteos bajos en grasa y no así a los enteros. En el presente análisis del ensayo *PREDIMED* (analizado como cohortes) se ha valorado esta interacción, y, aunque no se haya replicado formalmente, su valor *p* estuvo próximo a la significación estadística (valor *p* de interacción 0,08) y el sentido de la interacción era similar al observado en el estudio norteamericano. Téngase en cuenta que ellos valoraron la interacción entre grasa saturada y lácteos *totales*, mientras que nosotros la hemos valorado sólo con los lácteos bajos en grasa.

En el estudio *Dietary Approaches to Stop Hypertension*<sup>68</sup>, en el que se asignó a 459 sujetos de forma aleatoria a tres dietas distintas durante 8 semanas, se comprobó que una dieta rica en frutas, verduras y lácteos bajos en grasa pero pobre en grasa saturadas ejercía una protección sobre las cifras de presión arterial en comparación con una dieta típicamente americana [reducción en 5,5 y 3,0 mm Hg en presión arterial sistólica y

presión arterial diastólica, respectivamente (valor *p* de tendencia lineal  $<0,001$  para ambos)] y con una dieta rica en frutas y verduras [reducción en 2,8 mm Hg y 1,1 mm Hg y valores *p* de tendencia lineal  $<0,001$  y 0,07 para presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, respectivamente]. A diferencia de lo diseñado en el protocolo del ensayo *PREDIMED*, en el ensayo de campo *DASH*, los lácteos bajos en grasa constituían un elemento principal en la dieta que resultó más protectora, pero como los investigadores no utilizaron una intervención exclusivamente a base de lácteos bajos en grasa, no se puede atribuir el efecto a uno u otro componente particular de la dieta sino al patrón en su conjunto. En el estudio *PREDIMED*, sin embargo, al ajustar por variables dietéticas pretendemos analizar el efecto específico de los lácteos bajos en grasa, a igualdad de otros componentes de la dieta; se ha usado, por tanto, el ensayo para ser analizado como una cohorte observacional.

Al valorar ya específicamente la relación entre exposición a lácteos e incidencia de HTA, en la cohorte *The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)*<sup>74</sup>, constituida por más de 3.000 americanos entre 18 y 30 años de distintas etnias, se observó un papel protector de los lácteos sobre el desarrollo de HTA en los sujetos jóvenes con sobrepeso y obesos (valor *p* de tendencia lineal  $<0,001$ ), mientras que en los participantes con normopeso esta relación permaneció en el límite de la significación estadística (valor *p* de tendencia lineal 0,06), orientando también hacia un papel protector en estos sujetos. El valor de la odds ratio (OR) para el incremento del consumo de lácteos en una ración diaria fue mayor para los lácteos bajos en grasa que para los lácteos enteros. Las asociaciones fueron OR igual a 0,79 (intervalo de confianza (IC) al 95%: 0,64-0,98) para los lácteos bajos en grasa y 0,84 (IC 95%: 0,71-0,99) para los lácteos enteros. Esto también sugiere un papel protector más específico para los lácteos bajos en grasa.

Sin embargo, el análisis de los datos proporcionados por la cohorte *CARDIA* con seguimiento a 15 años<sup>75</sup> no encontró una protección estadísticamente significativa del consumo de lácteos *totales* sobre el riesgo de desarrollar HTA (*hazard ratio* 0,82, IC al 95% 0,59 a 1,14 para la comparación entre quintiles extremos de ingesta de lácteos; *p* de tendencia lineal 0,14), si bien en tal análisis no se tuvo en cuenta la diferencia entre lácteos enteros y bajos en grasa.

En el *Framingham Children's Study*<sup>76</sup> se recogieron registros dietéticos de tres días y mediciones de presión arterial anualmente durante un seguimiento de 8 años en una cohorte de 95 niños. En este caso, un alto consumo de lácteos entre los 3 y 6 años, se asoció a un menor incremento de las cifras de presión arterial sistólica en la adolescencia en -4,4 mm Hg (IC 95%: -9,1 a 0,2) y las de presión arterial diastólica en -0,4 mm Hg (IC 95%: -3,9 a 3,1) sin que las diferencias llegasen a ser estadísticamente significativas. Cuando se midió el consumo de lácteos entre los 6 y los 12 años, las diferencias fueron parecidas y siguieron sin ser estadísticamente significativas -4,7 mm Hg (IC 95%: -9,4 a 0,04) para la presión arterial sistólica y -0,5 mm Hg (IC 95%: -3,4 a 2,4) para la presión arterial diastólica. A pesar de que en el *Framingham Children's Study* sólo se dispusiese de información sobre lácteos en su totalidad sin separar los lácteos enteros de los bajos en grasa, probablemente por tratarse de una cohorte de niños, resulta interesante ver cómo los resultados fueron similares a pesar de la diferencia de edad entre uno y otro estudio.

Los datos del ensayo de campo *SU.VI.MAX*<sup>73</sup> realizado en Francia se analizaron como si se tratase de una cohorte observacional (tal y como hemos hecho nosotros con el ensayo de campo *PREDIMED*) para valorar el efecto a largo plazo de un patrón de alimentación como el de la dieta *DASH*. Para ello se analizó el efecto que ejercían los lácteos sobre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Los sujetos que en el análisis transversal inicial consumían más lácteos *totales* presentaron cifras de presión arterial diastólica menores, siendo las diferencias mayores en hombres. En el caso de la presión arterial sistólica, sólo se vio un efecto protector en hombres. El consumo de lácteos al inicio del estudio no influyó en los cambios en las cifras de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica a lo largo del seguimiento, cuya mediana fue de 5,4 años.

En nuestro entorno, el único estudio que ha aportado información de forma prospectiva específicamente acerca del efecto del consumo de lácteos bajos en grasa sobre la presión arterial es la cohorte *SUN*<sup>77</sup>. En este estudio se valoró la influencia del consumo de lácteos bajos en grasa sobre la incidencia de HTA y se observó un efecto protector del consumo de lácteos bajos en grasa sobre la incidencia de HTA con independencia del consumo total de calcio, efecto que no se observó para los lácteos enteros. Cabe reseñar que, aunque las poblaciones de estudio tanto en la cohorte *SUN* como en el ensayo *PREDIMED* son mediterráneas, las edades de ambas poblaciones fueron distintas, siendo la edad media en el estudio *SUN* de 36 años y la del *PREDIMED* 67 años. Además, los

sujetos del *PREDIMED* presentaban alto riesgo cardiovascular. A diferencia de lo que ocurrió en el presente estudio, en la cohorte *SUN*, el diagnóstico de HTA era autorreferido, si bien había sido previamente validado en una submuestra de la misma. También fueron distintos los desenlaces. El estudio *SUN* utilizó una variable dicotómica (incidencia de HTA) como desenlace mientras que el presente análisis del *PREDIMED* utilizó una variable cuantitativa (presión arterial y cambio en presión arterial).

Recientemente, los resultados observados en la cohorte *SUN* fueron también constatados en una cohorte americana compuesta por más de 28.000 mujeres en la que se observó que mientras que los lácteos bajos en grasa resultaban protectores frente al desarrollo de HTA, los lácteos enteros no mostraron ninguna asociación estadísticamente significativa<sup>79</sup>. Por tanto, nuestros resultados no sólo no refutan los hallazgos de los estudios previos<sup>68, 77-79</sup>, sino que en cierta manera van en la misma dirección y contribuyen a las evidencias que apoyan la promoción de un patrón de alimentación que incluya los lácteos bajos en grasa para la prevención de la HTA.

Si avanzamos un paso más, dejaremos de considerar un alimento aislado (los lácteos bajos en grasa) para pasar a tratar patrones dietéticos que incluyan este elemento y además traten de capturar la complejidad de la dieta<sup>57</sup>.

En el trabajo realizado, se han considerado diversos patrones dietéticos definidos a priori que presentan ciertas características comunes como el promover un alto consumo de fruta y verdura. A pesar de ello, los patrones expuestos se centran en distintos componentes de la dieta y así podemos clasificarlos en dos grandes grupos, a saber, los que hacen referencia a las bondades de la dieta mediterránea (*PDM-T*, *PDMM*, *PDMMA*, *MAI*, *MDQI*, *PDM-SV* y *PDM-P*) y los que tratan de aunar toda la evidencia disponible acerca de una alimentación saludable (*DASH*, *DQI-I*, *RFS*, *QIDD-k*, *QIDD-g*, *HEI*, *AHEI* y *DGAI*).

Respecto a los patrones que tratan de reflejar la idiosincrasia de la dieta mediterránea y que tienden a ponderar inversamente los lácteos, los resultados no apoyan la hipótesis de que este tipo de dieta pueda disminuir el riesgo de HTA. Es más, en el *PDMMA* observamos un efecto pernicioso sobre la incidencia de HTA, si bien el cambio en la dieta y la incidencia de HTA pudieran tener alguna causa común –por ejemplo, aumento del

peso- de modo que la asociación estuviese confundida. La evidencia disponible a este respecto no es unánime ya que el *PDM-P* se asoció de forma inversa con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica en un análisis transversal<sup>158</sup> mientras que el *MAI* se asoció con mayores cifras de presión arterial sistólica y diastólica<sup>63</sup>. Actualmente se está llevando a cabo el ensayo de campo *PREDIMED*, en el que se ha observado que patrones de dieta de tipo mediterráneo se asocian a menores cifras de presión arterial que dietas bajas en grasas, si bien los participantes eran mayoritariamente ya hipertensos el inicio del ensayo y aún sólo se disponen de resultados a corto plazo –tres meses- sobre sólo un 10% de los participantes<sup>64</sup>.

Si consideramos el otro gran grupo de patrones dietéticos, los resultados constatados en la cohorte *SUN* mostraron que un patrón de dieta tipo *DASH* disminuía el riesgo de HTA a la mitad. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el ensayo original que evaluó este patrón<sup>43, 68, 69</sup> y con dos cohortes que observaron que este patrón se asociaba con menores cifras de presión arterial<sup>72, 73</sup>, aunque contrarían los observados en otros estudios. En el *Iowa Women's Health Study* con un seguimiento a dieciséis años, se observó que el patrón de dieta tipo *DASH* protegía frente a la incidencia de HTA en el análisis ajustado sólo por edad y por sexo; una vez que se tuvieron en cuenta otros posibles factores de confusión, esta asociación se diluyó<sup>176</sup>.

No hay, por tanto, evidencias fuertes y consistentes que apoyen un efecto de gran magnitud del patrón dietético sobre el riesgo de HTA a largo plazo. Pero, como ya se ha comentado, además de la dieta, un factor relacionado con la incidencia de HTA y que puede tener mucha más importancia que la composición de la dieta es la adiposidad. En este aspecto los resultados obtenidos en la cohorte *SUN* son consistentes con los hallados en otros estudios epidemiológicos. Así, un estudio de cohortes encontró que el riesgo de HTA en hombres aumentaba paulatinamente con el IMC incluso en sujetos con un índice de masa corporal inferior a 25 kg/m<sup>2</sup><sup>123</sup>. Del mismo modo, se evidenció en otro estudio que el aumento progresivo en el riesgo de HTA según el índice de masa corporal comenzaba antes de 25 kg/m<sup>2</sup><sup>124</sup>. En este último estudio, se apreció que el riesgo de HTA entre las mujeres con un índice de masa corporal en el rango 20-21,9 kg/m<sup>2</sup> era significativamente mayor que el de aquellas mujeres con un índice de masa corporal inferior a 20 kg/m<sup>2</sup>. Además, un aumento de tan sólo 1 kg/m<sup>2</sup> se asociaba a un incremento

del 12% en la incidencia de HTA. Nuestros resultados apoyan la importancia decisiva del índice de masa corporal, mucho mayor que la de la dieta para prevenir la HTA.

En nuestro estudio, no se ha encontrado una asociación paulatina y significativa entre el nivel de actividad física y la incidencia de hipertensión, si bien, al categorizar a los participantes en sedentarios y activos situando el punto de corte en 15 MET-h/semana se observó que los participantes sedentarios presentaron una mayor incidencia de HTA. Es más, observando las estimaciones puntuales, parece existir un efecto umbral. Estos hallazgos no son, sin embargo, consistentes con otros estudios previos en los que se vio que las cifras de presión arterial y el riesgo de HTA disminuían paulatinamente conforme aumentaba la actividad física<sup>135, 177, 178</sup>. Quizá el menor índice de masa corporal medio de nuestra cohorte contribuya a explicar estas diferencias.

### **Fortalezas del estudio**

Por lo hallado en la revisión bibliográfica de este tema, el nuestro es el primer estudio que valora prospectivamente la hipótesis del posible efecto protector específico para el consumo de lácteos bajos en grasa sobre las cifras de presión arterial en una cohorte de edad media superior a los 65 años compuesta por sujetos con alto riesgo cardiovascular. Además, en este trabajo se presentan por primera vez la asociación entre diversos patrones dietéticos, el índice de masa corporal y el nivel de actividad física con la incidencia de HTA en una cohorte mediterránea con más de 50.000 personas-año de seguimiento.

La naturaleza prospectiva de ambos estudios, permite establecer de forma bastante clara la secuencia temporal en la asociación entre las exposiciones y los desenlaces considerados.

El gran tamaño muestral de ambos estudios hizo posible ajustar por un amplio número de posibles factores de confusión, pudiendo introducir muchas de tales variables categorizadas en cuantiles en los diversos modelos multivariantes. Esto tiene la ventaja de que permite no hacer asunciones sobre la linealidad de la relación entre éstas variables y la variable de respuesta.

Tanto en el ensayo *PREDIMED* como en la cohorte *SUN* se recoge información acerca de un gran número de características –tanto dietéticas como no dietéticas– de los participantes al inicio del estudio. Esta amplia información disponible permite la consideración de muchas variables como potenciales factores de confusión. El ajuste por todos ellos permite evitar, al menos en parte, el posible sesgo atribuible a factores de confusión.

En cuanto a la recogida de la información concerniente a la actividad física en ambos estudios, cabe destacar que en los dos se usaron cuestionarios previamente validados<sup>138, 139, 152</sup>, lo que permite confiar en la validez de la información recogida.

Asimismo, en el ensayo *PREDIMED* se registra la prescripción farmacológica de cada paciente de forma exhaustiva, lo que nos permitió controlar de forma rigurosa la medicación que consumía cada participante y que pudiese interferir en la asociación entre el consumo de productos lácteos y las cifras de presión arterial.

Tanto la variable resultado, cifras de presión arterial, como otras mediciones antropométricas, altura y peso, han sido recogidas por personal específicamente entrenado para el estudio *PREDIMED* según el protocolo establecido en el manual de operaciones del ensayo lo cual cumple con las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón<sup>179</sup>. Lo aquí expuesto da fiabilidad a las cifras de presión arterial registradas en el ensayo<sup>180</sup>.

Al tener la presión arterial recogida de forma cuantitativa y no dicotómica (HTA sí/no) en el estudio *PREDIMED*, en teoría se consigue valorar el efecto de los lácteos bajos en grasa sobre la presión arterial con mayor detalle y potencia estadística en este tipo de población en la que muchos de los participantes eran ya hipertensos al inicio del estudio (prevalencia de hipertensión basal del estudio en torno al 80%). La alternativa de trabajar con diagnósticos incidentes de hipertensión reduciría mucho la potencia del estudio.

### **Limitaciones del estudio**

Tanto en el *PREDIMED* como en el *SUN*, la información dietética se recogió con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado en España<sup>137</sup>. Si bien la validación de este cuestionario tuvo lugar hace quince

años y sólo se incluyeron mujeres en el estudio, la validación del cuestionario empleado en una submuestra del ensayo *PREDIMED* ha demostrado, de nuevo, y tanto en hombres como en mujeres, la validez de este cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos<sup>141</sup>. En este análisis en la submuestra del *PREDIMED* se administró dos veces separadas por un año el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos para poder así estimar la reproducibilidad pasado un año y se emplearon cuatro registros dietéticos -tres días seguidos, cada trimestre a lo largo de ese mismo año- como referencia para determinar la validez. Sirva de ejemplo, que el coeficiente de correlación atenuado entre el segundo cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y los cuatro registros dietéticos de tres días en el caso de los lácteos fue de 0,72 y que el coeficiente de correlación intraclase para el grupo de productos lácteos fue de 0,89 entre dos cuestionarios semi-cuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos realizados con un año de separación y de 0,84 entre el segundo cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y los cuatro registros dietéticos de tres días cada uno realizados a lo largo de un año. Ante estos resultados, podemos confiar en que el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos sigue siendo válido actualmente, ya que estos estimadores de validez están en el rango más elevado de lo que suele encontrarse en estudios similares.

Las respuestas recogidas en un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos dependen de la información auto-referida por los participantes, y es posible que declarasen una menor exposición a factores considerados perjudiciales y una mayor exposición a factores considerados protectores y deseables por un sesgo de aceptación o “deseabilidad” social. Hubiese sido preferible valorar la exposición con un método objetivo que no estuviese basado en la auto-declaración de los participantes, pero no existen marcadores biológicos de la variable de interés que reflejen su consumo de forma objetiva y la única aproximación factible es la valoración dietética basada en datos auto-referidos. De haber existido un sesgo de “deseabilidad” social, lo más probable es que tal sesgo, de haber sido diferencial, hubiese desviado los resultados hacia el valor nulo de modo que los resultados no sesgados hubieran sido iguales o más alejados al valor nulo que los encontrados.

Los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos han sido criticados por adolecer de errores de medida aleatorios y por recoger la información dietética de forma

sesgada debido bien al desenlace estudiado bien a factores relacionados con éste<sup>181</sup> lo que conlleva un sesgo de las asociaciones entre dieta y enfermedades crónicas hacia el valor nulo<sup>182, 183</sup>. A pesar de todo ello, los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos aportan una información razonablemente válida –aunque no perfecta- de la composición de la dieta y son suficientemente adecuados para realizar estudios etiológicos<sup>184-186</sup>.

Además, reconocemos que muy probablemente pudieron ocurrir sesgos de mala clasificación no diferencial por error de medida en las variables nutricionales, como resulta inherente a los métodos de la epidemiología nutricional<sup>187</sup>. Como ya se ha comentado, pensamos que ésta es la explicación más probable de la falta de significación estadística de algunos de nuestros resultados.

La falta de significación estadística de algunas de las comparaciones probablemente sea atribuible al error de medida en la dieta (mala clasificación no diferencial), que es inherente a la mayoría de los estudios observacionales de epidemiología nutricional<sup>188</sup>.

A diferencia de los que ocurre en el estudio *PREDIMED*; en la cohorte *SUN* el peso y la altura son auto-referidos. Si bien se podría considerar a priori que esto pudiese invalidar el registro del índice de masa corporal, la validación del índice de masa corporal auto-declarado en una submuestra de la cohorte en la que el error relativo medio en el índice de masa corporal auto-declarado fue de -2,64% (IC 95%: -3,70 a -1,60%) demostró que éste parámetro es suficientemente adecuado como para poder utilizarlo en estudios epidemiológicos<sup>169</sup>.

De igual manera, el diagnóstico de HTA en la cohorte *SUN* es auto-declarado. Con el fin de validar esta información, se realizó un estudio en una submuestra de la cohorte en el que se observó que las tasas de confirmación fueron del 82,3% (IC 95%: 72,8 a 92,8) en los participantes que referían ser hipertensos y del 85,4% (IC 95%: 72,4 a 89,1) en los que referían no serlo. A la vista de estos resultados, se puede afirmar que el diagnóstico de HTA auto-referido en esta cohorte de graduados universitarios es una herramienta útil para aproximarse al verdadero estado de los participantes<sup>171</sup>.

Ninguno de los dos estudios considerados en este trabajo comprende muestras representativas de la población general. Si bien para obtener determinados resultados tales

como incidencias o fracciones de riesgo atribuibles se requieren muestras representativas de la población general, para la investigación causal esta representatividad no resulta tan imprescindible. En este último caso, lo que se necesita es una variabilidad adecuada en la exposición a los factores a valorar y que no existan razones de plausibilidad biológica que impidan extrapolar o generalizar los resultados<sup>168, 189</sup>. Las muestras de ambos estudios presentaron suficiente variabilidad en la exposición entre sujetos para valorar las cifras de presión arterial y la incidencia de HTA, respectivamente. Además, hay ocasiones en que el empleo de muestras representativas atenta contra la validez interna del estudio, lo que a su vez anula la validez externa del estudio<sup>168</sup>.

No disponemos de evidencia suficiente para saber si el tiempo de inducción considerado para el estudio de la asociación entre el consumo de lácteos y las cifras de presión arterial es el adecuado. Los estudios observacionales realizados para investigar la relación entre los lácteos y las cifras de presión arterial han tenido distintos tiempos de seguimiento, de modo que aún no se ha establecido cuál es el tiempo de inducción requerido para observar el efecto de una diferencia en el consumo de lácteos bajos en grasa sobre la diferencia en las cifras de presión arterial. Los resultados del ensayo *DASH* sugieren fuertemente que dos meses son suficientes para obtener estos efectos. Por lo tanto, podría pensarse que nuestro seguimiento (doce meses) es suficiente. Sin embargo, hay que considerar que en el ensayo *DASH* lo que se pretendía era bajar la presión arterial usando lácteos bajos en grasa (entre otros componentes) y eso no es lo que ha pretendido el ensayo de campo *PREDIMED* como objetivo primordial. En el *PREDIMED* se pretende reducir la presión arterial, pero los lácteos bajos en grasa no forman parte de la intervención dietética principal que se ha diseñado como elemento clave del ensayo. Por esta razón, no es esperable que al cabo de doce meses de intervención baje tanto la presión arterial como en el *DASH*. Aprovechamos los datos del ensayo para analizarlos como una cohorte observacional, de ahí la necesidad de realizar un exhaustivo ajuste por factores de confusión. Pudieran existir, sin embargo, motivos biológicos para pensar que en una población de edad media superior a los 65 años el efecto de los lácteos bajos en grasa sobre la presión arterial no fuese muy importante por haberse instaurado ya una resistencia de la pared arterial o por otros mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de la HTA.

Podría argüirse que algunos análisis realizados con los datos del *PREDIMED* fueron sólo transversales con el consiguiente riesgo de estar afectados por causalidad inversa (los hipertensos tomarían más lácteos bajos en grasa precisamente por ser hipertensos), pero el sesgo derivado de tal fenómeno nunca explicaría los resultados encontrados en nuestro estudio, pues iría en dirección contraria a lo que hemos encontrado.

A pesar de todas las variables recogidas en el estudio y por las que se ha ajustado, reconocemos que pueden existir factores de confusión no suficientemente bien medidos y/o controlados. Por otra parte, éste suele ser el escenario habitual en la epidemiología observacional. A pesar de ello, no consideramos que esto sea la principal explicación de los resultados encontrados ya que después de ajustar los modelos por edad y por sexo, el ajuste adicional por otros potenciales factores de confusión no modificaba de forma sustancial lo hallado.

### **Implicaciones para la Salud Pública**

En la exposición de la evidencia disponible acerca de la materia tratada en este trabajo, se ha procurado resaltar la importancia de la HTA. Teniendo presente que la Salud Pública se define como una actividad organizada de la sociedad dirigida a promover, proteger, mejorar y, cuando sea necesario, restaurar la salud de individuos, de grupos específicos o de la población en su conjunto<sup>190</sup>, esta disciplina no puede mantenerse ajena al impacto de la HTA sobre la población<sup>191</sup>.

De los resultados obtenidos en el análisis de la asociación entre el consumo de lácteos y las cifras de presión arterial podemos concluir que éstos apoyan la hipótesis que mantiene que los lácteos bajos en grasa se asocian a menores cifras de presión arterial.

Por otro lado, los resultados obtenidos al valorar la asociación entre adecuación a la dieta mediterránea y la incidencia de HTA nos alejan de la idea de que exista una asociación para la dieta mediterránea mientras que nos hacen inclinarnos hacia la hipótesis de que una dieta como la utilizada en el ensayo *DASH* debería ser promocionada de cara a la prevención de la HTA.

A pesar de todo esto, el mensaje de Salud Pública que se deriva más claramente de nuestros hallazgos es el de que un índice de masa corporal elevado incrementa notablemente la incidencia de HTA. Dicho riesgo, está aumentado incluso dentro de la categoría que se considera habitualmente como normopeso y es por ello que tal vez se debería plantear el redefinir los límites de lo que es un índice de masa corporal “normal”, destacando a su vez que la evidencia disponible para la actividad física no es tan clara y sugiere un efecto umbral.

Ante todo lo expuesto, cabe aconsejar volver a dotar de su significado original a la palabra *δίαιτα* y aconsejar así un régimen de vida saludable en su conjunto, incluyendo la frugalidad en la alimentación y el control más estricto del peso corporal como medidas prioritarias.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. El consumo de lácteos bajos en grasa se asoció longitudinalmente a menores cifras de presión arterial al cabo de doce meses en los participantes de alto riesgo vascular de la cohorte *PREDIMED*.
2. A diferencia de lo observado para los lácteos bajos en grasa, no se ha encontrado una asociación entre consumo los lácteos enteros y las cifras de presión arterial al cabo de doce meses en los participantes de alto riesgo vascular de la cohorte *PREDIMED*.
3. Una mayor adecuación a un patrón de dieta mediterránea tradicional no se ha asociado a una reducción en la incidencia de HTA en los participantes de la cohorte *SUN* después de un seguimiento a seis años.
4. Una mayor adecuación al patrón de dieta tipo *DASH* se asoció a una reducción significativa de la incidencia de HTA en los participantes de la cohorte *SUN* durante un seguimiento a seis años.
5. En los participantes de la cohorte *SUN*, un mayor nivel de actividad física no se asoció de forma significativa y continua con la incidencia de HTA, si bien la observación de las estimaciones puntuales sugiere la existencia de un efecto umbral, de modo que el sedentarismo sí resultaría un factor de riesgo de HTA.
6. En los participantes de la cohorte *SUN*, un mayor índice de masa corporal se asoció de manera progresiva, fuerte y consistente con un mayor riesgo de HTA después de un seguimiento a seis años.
7. En los participantes de la cohorte *SUN*, el incremento significativo en la incidencia de HTA asociado a un mayor índice de masa corporal se observó incluso dentro de la categoría que hasta ahora se viene definiendo como normopeso.

## **VII. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS**

## Tablas

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Clasificación de la presión arterial para adultos                                                                                                                                     | 2  |
| Comparación del cambio en las cifras de presión arterial en las tres dietas del ensayo <i>DASH</i>                                                                                    | 11 |
| Clasificación de la obesidad para adultos en función del índice de masa corporal                                                                                                      | 21 |
| Cálculo de los índices dietéticos                                                                                                                                                     | 52 |
| Características basales de los 2.290 participantes en el ensayo <i>PREDIMED</i> (media (desviación estándar) o porcentaje) según quintiles de consumo basal de lácteos bajos en grasa | 62 |
| Niveles de presión arterial media (IC 95%) y cambios en la presión arterial media (IC 95%) según quintiles de consumo de lácteos bajos en grasa y lácteos enteros                     | 65 |
| Características de los participantes en el estudio SUN [media (desviación estándar) o porcentaje]                                                                                     | 66 |
| Hazard ratio (IC 95%) para hipertensión arterial según la adherencia a distintos patrones de dieta definidos a priori                                                                 | 68 |
| Hazard ratio (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según el índice de masa corporal.                                                                            | 73 |
| Hazard ratio (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según el nivel de actividad física durante el tiempo libre.                                                  | 73 |
| Hazard ratio (IC 95%) de desarrollar hipertensión durante el seguimiento según la actividad física durante el tiempo libre.                                                           | 74 |

## Figuras

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Cambios en la presión arterial sistólica y diastólica en el ensayo <i>DASH</i>                    | 11 |
| Hazard ratio para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial según el índice de masa corporal | 75 |
| Hazard ratio para el riesgo de desarrollar hipertensión arterial según la actividad física        | 76 |

## **VIII.BIBLIOGRAFÍA**

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-1010.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-1757.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-2369.
5. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
6. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-612.
7. Encuesta Nacional de Salud 2006. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2007. Available at: [http://www.ine.es/inebmenu/menu3\\_soc.htm#3](http://www.ine.es/inebmenu/menu3_soc.htm#3).
8. Guembe MJ VJ, González P, Grijalba AM, Amézqueta C. Factores mayores de riesgo vascular y SM. pp 21-58. In: Viñes JJ GM, González Diego P, Amézqueta C, Sobejano I, Grijalba A, Moreno C, Serrano M., ed. *Riesgo Vascular en Navarra (RVN)*. Pamplona: Gobierno de Navarra, Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 2008; Monografía nº4:1-117.

9. Gutiérrez Fuentes JA G-JJ, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I, en nombre del grupo DRECE II. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. . *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-729.
10. Beunza JJ, Martínez-González MA, Serrano-Martínez M, Alonso A. Incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de graduados universitarios españoles: el estudio SUN. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1331-1334.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
12. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension*. 2000;35:539-543.
13. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308.
14. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371:1513-1518.
15. Banegas Banegas JR R-AF, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-494.
16. Graciani A Z-ZM, Banegas JR, León-Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125-129.
17. Defunciones según la causa de muerte. Año 2004. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2006. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>.

18. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, Marin A. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-1256.
19. 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.
20. Defunciones según la causa de muerte 2005. *Instituto Nacional de Estadística*. Available at: [http://www.ine.es/inebmenu/menu3\\_soc.htm#3](http://www.ine.es/inebmenu/menu3_soc.htm#3).
21. *Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informa Técnico n°797*. Ginebra: OMS; 2003.
22. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-1992.
23. De Backer G AE, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Guía Europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Tercer Grupo de Trabajo de las Sociedades europeas y otras sociedades sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:439-456.
24. Rubio MA S-SJ, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Cararo R, Formiguera X, Foz M, de Pablos P, García-Luna PP, Grieria JL, López de la Torre M, Alfredo Martínez J, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervencion terapéutica. *Revista Española de Obesidad*. 2007;5:135-175.
25. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.
26. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*. 2008;118:947-954.

27. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 2002;288:2569-2578.
28. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*. 1989;80:1320-1327.
29. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Sacks F, Stampfer MJ. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation*. 1992;86:1475-1484.
30. Geleijnse JM, Witteman JC, den Breeijen JH, Hofman A, de Jong PT, Pols HA, Grobbee DE. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 1996;14:737-741.
31. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr*. 2002;41:161-167.
32. Jorde R, Bonna KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1530-1535.
33. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:469-475.
34. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 1984;224:1392-1398.
35. Van Leer EM, Seidell JC, Kromhout D. Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. *Int J Epidemiol*. 1995;24:1117-1123.
36. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*. 1996;27:1065-1072.
37. Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension*. 2002;39:1000-1006.

38. van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2006;20:571-580.
39. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-233.
40. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK, Eckfeldt JH, Szklo M. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 1999;9:159-165.
41. Utsugi MT, Ohkubo T, Kikuya M, Kurimoto A, Sato RI, Suzuki K, Metoki H, Hara A, Tsubono Y, Imai Y. Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension determined by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008;31:1435-1443.
42. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003;42:1093-1099.
43. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
44. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure : a critical review of current scientific evidence. *Hypertension*. 2000;35:858-863.
45. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglus ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:572-580.
46. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood

- pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr.* 2004;92:311-319.
47. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1969-1974.
  48. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martinez-Gonzalez MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res.* 2006;37:778-786.
  49. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, Ueshima H, Okayama A, Chan Q, Garside DB, Zhou B. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med.* 2006;166:79-87.
  50. Willett WC. Overview and perspective in human nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:1-4.
  51. Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids.* 2004;39:1233-1238.
  52. Zheng ZJ, Folsom AR, Ma J, Arnett DK, McGovern PG, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition and 6-year incidence of hypertension in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:492-500.
  53. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1251-1256.
  54. Strogatz DS, James SA, Haines PS, Elmer PJ, Gerber AM, Browning SR, Ammerman AS, Keenan NL. Alcohol consumption and blood pressure in black adults: the Pitt County Study. *Am J Epidemiol.* 1991;133:442-450.
  55. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Rosner B. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;332:1245-1250.

56. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112-1117.
57. Jacobs DR, Jr., Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):508S-513S.
58. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
59. Keys A. *Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge y Londres: Harvard University Press; 1980.
60. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
61. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. 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;167:2461-2468.
62. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1012-1018.
63. Giuseppe R, Bonanni A, Olivieri M, Castelnuovo AD, Donati MB, Gaetano G, Cerletti C, Iacoviello L. Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study in the 'Alto Molise' region: the MOLI-SAL project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:415-421.
64. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gomez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros E. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.

65. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Meigs JB, Jacques PF. The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1193-1201.
66. Kant AK, Graubard BI. A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:294-303.
67. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *Dietary Guidelines for Americans, 2005.* 6th ed. Washington: U.S. Government Printing Office; 2005.
68. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-1124.
69. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J, Kennedy BM. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 1999;159:285-293.
70. Nowson CA, Worsley A, Margetison C, Jorna MK, Godfrey SJ, Booth A. Blood pressure change with weight loss is affected by diet type in men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:983-989.
71. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:485-495.
72. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Risk of hypertension among women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol.* 2003;158:365-373.

73. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Peneau S, Vergnaud AC, Chat-Yung S, Castetbon K, Deschamps V, Brindel P, Hercberg S. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1650-1656.
74. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA*. 2002;287:2081-2089.
75. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, Gross MD, Jacobs DR, Jr. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1169-1177; quiz 1363-1164.
76. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Djousse L, Proctor MH, Cupples LA, Ellison RC. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology*. 2005;16:4-11.
77. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:972-979.
78. Djousse L, Pankow JS, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Kabagambe EK, Ellison RC. Influence of saturated fat and linolenic acid on the association between intake of dairy products and blood pressure. *Hypertension*. 2006;48:335-341.
79. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*. 2008;51:1073-1079.
80. Dwyer JH, Dwyer KM, Scribner RA, Sun P, Li L, Nicholson LM, Davis IJ, Hohn AR. Dietary calcium, calcium supplementation, and blood pressure in African American adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:648-655.

81. Dickinson HO ND, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;2:CD004639.
82. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, Beresford SA, Connelly SA, Curb JD, Grimm RH, Jr., Kotchen TA, Kuller LH, Wassertheil-Smoller S, Thomson CA, Torner JC. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Pressure. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension*. 2008;52:847-855.
83. Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook DJ, Hatala R, Hunt DL. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275:1016-1022.
84. Sutoo D, Akiyama K. Regulation of blood pressure with calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain and its related phenomena. *Brain Res Brain Res Rev*. 1997;25:1-26.
85. Guyton AC HJ. *Tratado de Fisiología Médica*. 10ª ed. Aravaca: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2001.
86. Vegarud GE, Langsrud T, Svenning C. Mineral-binding milk proteins and peptides; occurrence, biochemical and technological characteristics. *Br J Nutr*. 2000;84 Suppl 1:S91-98.
87. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem*. 2003;14:492-506.
88. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension*. 1992;20:466-472.
89. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr*. 2004;134:980S-988S.
90. FitzGerald RJ, Meisel H. Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. *Br J Nutr*. 2000;84 Suppl 1:S33-37.

91. Maes W, Van Camp J, Vermeirssen V, Hemeryck M, Ketelslegers JM, Schrezenmeir J, Van Oostveldt P, Huyghebaert A. Influence of the lactokinins Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg (ALPMHIR) on the release of endothelin-1 by endothelial cells. *Regul Pept.* 2004;118:105-109.
92. Meisel H. Casokinins as inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme. En: Sawatsky G, Renner B, editores. *New Perspectives in Infant Nutrition*. New York: Thieme; 1993.
93. FitzGerald RJ, Meisel H. Lactokinins: whey protein-derived ACE inhibitory peptides. *Nahrung.* 1999;43:165-167.
94. Xu JY, Qin LQ, Wang PY, Li W, Chang C. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2008;24:933-940.
95. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:784-790.
96. Momose N, Fukuo K, Morimoto S, Ogihara T. Captopril inhibits endothelin-1 secretion from endothelial cells through bradykinin. *Hypertension.* 1993;21(6 Pt 2):921-924.
97. Jauhiainen T, Korpela R. Milk peptides and blood pressure. *J Nutr.* 2007;137(3 Suppl 2):825S-829S.
98. Moers A, Schrezenmeir J. Palmitic acid but not stearic acid inhibits NO-production in endothelial cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 2:78-80.
99. Sarabi M, Vessby B, Millgard J, Lind L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the fatty acid composition of serum lipids in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2001;156:349-355.
100. Hipócrates. *Sobre la medicina antigua*. En: *Tratados hipocráticos*. Madrid: Gredos; 1983.

- 
101. Real Academia Española. Diccionario de la Real Academia Española. Available at: [www.rae.es](http://www.rae.es).
  102. Montanelli I. *Historia de los griegos*. Barcelona: DEBOLSILLO; 2003.
  103. Willett W. *Eat, drink and be healthy*: Free Press; 2005.
  104. Quetelet A. *Sur l'Homme et le Developpement de Ses Facultés, ou Essai de Physique Sociale*. Paris: Bachelier; 1835.
  105. Bender AE, Brookes LJ. *Body weight control*. Londres: Churchill Livingstone; 1987.
  106. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404:635-643.
  107. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
  108. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev*. 2007;8 Suppl 1:13-17.
  109. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:763-778.
  110. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105.
  111. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999;341:427-434.
  112. Hu FB. Overweight and increased cardiovascular mortality: no French paradox. *Hypertension*. 2005;46:645-646.
  113. Manson JE, Bassuk SS, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Estimating the number of deaths due to obesity: can the divergent findings be reconciled? *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16:168-176.

- 
114. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1-7.
  115. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333:677-685.
  116. Gelber RP, Kurth T, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Body mass index and mortality in men: evaluating the shape of the association. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:1240-1247.
  117. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:822-829.
  118. Zhang X, Shu XO, Chow WH, Yang G, Li H, Gao J, Gao YT, Zheng W. Body mass index at various ages and mortality in Chinese women: impact of potential methodological biases. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1130-1136.
  119. Ajani UA, Lotufo PA, Gaziano JM, Lee IM, Spelsberg A, Buring JE, Willett WC, Manson JE. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol*. 2004;14:731-739.
  120. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med*. 2006;145:91-97.
  121. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1985;103:1006-1009.
  122. Moore SC, Mayne ST, Graubard BI, Schatzkin A, Albanes D, Schairer C, Hoover RN, Leitzmann MF. Past body mass index and risk of mortality among women. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:730-739.

123. Williams PT, Hoffman K, La I. Weight-related increases in hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1811-1819.
124. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998;128:81-88.
125. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625-633.
126. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:286-288.
127. O'Brien KD, Chait A. The biology of the artery wall in atherogenesis. *Med Clin North Am.* 1994;78:41-67.
128. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte LA, Feng C, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF. Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:961-968.
129. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. Available at: [www.health.gov/paguidelines](http://www.health.gov/paguidelines).
130. 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;289:1785-1791.
131. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2004;26:407-418.
132. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2006;113:499-506.
133. 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;351:2694-2703.

134. Calle EE, Teras LR, Thun MJ. Adiposity and physical activity as predictors of mortality. *N Engl J Med*. 2005;352:1381-1384; author reply 1381-1384.
135. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension*. 2004;43:25-30.
136. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
137. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512-519.
138. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197-1209.
139. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431-1437.
140. Marrugat J, Garcia M, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Zurriaga O, Aros F, Masia R, Sanz G, Valle V, Lopez De Sa E, Sala J, Segura A, Rubert C, Moreno C, Cabades A, Molina L, Lopez-Sendon JL, Gil M. Short-term (28 days) prognosis between genders according to the type of coronary event (Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris). *Am J Cardiol*. 2004;94:1161-1165.
141. Fernández-Ballart J, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Validation of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Eur J Clin Nutr*.

142. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L. *Tablas de composición de alimentos*. 9ª ed. Madrid: Pirámide; 2005.
143. Mataix Verdú J, Mañas Almendros M. *Tabla de composición de alimentos*. 4ª ed. Granada: Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Universidad de Granada; 2003.
144. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
145. Asociación Médica Mundial. *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*. Tokio: Asociación Médica Mundial; 2004.
146. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo FJ (eds.). *Bioestadística amigable*. 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
147. Katz M. *Multivariable Analysis. A Practical Guide for Clinicians*. 2nd ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2006.
148. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol*. 2008;167:523-529; discussion 530-521.
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;35:1417-1422.
150. Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr*. 2006;9:127-131.
151. Tortosa A, Segui-Gomez M, de la Fuente C, Alonso A, Martínez-González MA. Diferencias en estilos de vida y calidad de la información autorreferida según nivel de estudios: el proyecto SUN. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;52:15-19.
152. 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;8:920-927.

153. FAO/WHO/UNU. *Energy and protein requirements*. Ginebra, Suiza: World Health Organ Tech Rep Ser; 1985.
154. Weijs PJ. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in US and Dutch overweight and obese class I and II adults aged 18-65 y. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:959-970.
155. Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutr*. 2004;7:937-941.
156. Scali J, Richard A, Gerber M. Diet profiles in a population sample from Mediterranean southern France. *Public Health Nutr*. 2001;4:173-182.
157. 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;41:249-257.
158. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16:559-568.
159. Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Recommendations. Available at: [www.dashdiet.org](http://www.dashdiet.org).
160. Kim S, Haines PS, Siega-Riz AM, Popkin BM. The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J Nutr*. 2003;133:3476-3484.
161. Britten P, Marcoe K, Yamini S, Davis C. Development of food intake patterns for the MyPyramid Food Guidance System. *J Nutr Educ Behav*. 2006;38:S78-92.
162. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C. A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA*. 2000;283:2109-2115.
163. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Diet quality and major chronic

- disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1261-1271.
164. Katanoda K, Kim HS, Matsumura Y. New Quantitative Index for Dietary Diversity (QUANTIDD) and its annual changes in the Japanese. *Nutrition.* 2006;22:283-287.
165. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:1103-1108.
166. McCullough ML, Willett WC. Evaluating adherence to recommended diets in adults: the Alternate Healthy Eating Index. *Public Health Nutr.* 2006;9:152-157.
167. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Jacques PF. The 2005 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index: development and application. *J Nutr.* 2006;136:2908-2915.
168. Rothman KJ, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
169. Bes-Rastrollo M PVJ, 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;3:183-189.
170. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Jr., Schmitz KH, Emplainscourt PO, Jacobs DR, Jr., Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498-504.
171. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health.* 2005;5:94.
172. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology.* 1995;6:356-365.
173. Greenland S. Problems in the average-risk interpretation of categorical dose-response analyses. *Epidemiology.* 1995;6:563-565.

- 
174. Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology*. 1995;6:450-454.
  175. Figueiras A, Cadarso-Suarez C. Application of nonparametric models for calculating odds ratios and their confidence intervals for continuous exposures. *Am J Epidemiol*. 2001;154:264-275.
  176. Folsom AR, Parker ED, Harnack LJ. Degree of concordance with DASH diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:225-232.
  177. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35:838-843.
  178. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503.
  179. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-161.
  180. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Medida de la presión arterial y control de la hipertensión. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:339-340.
  181. Byers T. Food frequency dietary assessment: how bad is good enough? *Am J Epidemiol*. 2001;154:1087-1088.
  182. Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2826-2828.
  183. Kristal AR, Potter JD. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1759-1760.
  184. Willett W. Invited commentary: a further look at dietary questionnaire validation. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1100-1102; discussion 1105-1106.

185. Block G. Invited commentary: another perspective on food frequency questionnaires. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1103-1104; discussion 1105-1106.
186. Willett WC, Hu FB. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1757-1758.
187. Day NE, Wong MY, Bingham S, Khaw KT, Luben R, Michels KB, Welch A, Wareham NJ. Correlated measurement error--implications for nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2004;33:1373-1381.
188. Michels KB. A renaissance for measurement error. *Int J Epidemiol*. 2001;30:421-422.
189. Delgado-Rodriguez M, Llorca Díaz J, Doménech Massons J. *Estudios de cohortes*. Barcelona: Siglo; 2006.
190. Last JM. *A dictionary of Public Health*. Nueva York: Oxford University Press; 2007.
191. MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK. Blood-pressure-related disease is a global health priority. *Lancet*. 2008;371:1480-1482.

## **IX. ANEXO 1: Publicaciones**



















**TITLE: Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN prospective cohort**

**AUTHORS:**

**Estefanía Toledo**

(1) Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: etoledo@alumni.unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

(2) Dept. of Preventive Medicine and Quality Management

Hospital Virgen del Camino

C/ Irunlarrea 4

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

**Francisco de A. Carmona-Torre**

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: fcdelatorre@alumni.unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

**Alvaro Alonso**

(1) Division of Epidemiology and Community Health. School of Public Health.

University of Minnesota. Minneapolis. Minnesota. EE.UU.

e-mail: alonso@umn.edu

Tel. +1 612 626 8597

Fax: +1 612 624 0315

(2) Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra), Spain

e-mail: aalogut@alumni.unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

**Blanca Puchau**

Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology and Toxicology,

University of Navarra,

c/ Irunlarrea, 1. Edif. Investigación

Pamplona 31008, Spain

e-mail: mbpuchau@yahoo.es

Tel: + 34 948 425600;

Fax: + 364 948 425649

**Marian Zulet**

Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology and Toxicology,

University of Navarra,

c/ Irunlarrea, 1. Edif. Investigación

Pamplona 31008, Spain

e-mail: mazulet@unav.es

1 Tel: + 34 948 425600;  
2 Fax: + 364 948 425649

3  
4 **J. Alfredo Martínez**

5 Department of Nutrition and Food Sciences, Physiology and Toxicology,  
6 University of Navarra,  
7 c/ Irunlarrea, 1. Edif. Investigación  
8 Pamplona 31008, Spain  
9 e-mail: jalfmtz@unav.es

10 Tel: + 34 948 425600;  
11 Fax: + 364 948 425649

12  
13 **Miguel A. Martínez-González**

14 Dept. of Preventive Medicine and Public Health  
15 Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra  
16 c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion  
17 31008 Pamplona (Navarra)  
18 Spain  
19 e-mail: mamartinez@unav.es

20 Tel. +34-948425600 (Ext 6463)  
21 Fax: +34-948425649

22  
23 **INSTITUTION WHERE THE WORK WAS PERFORMED:**

24 Dept. of Preventive Medicine and Public Health  
25 Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra  
26 c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion  
27 31008 Pamplona (Navarra)  
28 Spain  
29 Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

1 Fax: +34-948425649

2  
3 **CORRESPONDENCE AUTHOR:**

4 **Miguel A. Martínez-González**

5 Dept. of Preventive Medicine and Public Health

6 Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

7 c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion. 31008 Pamplona (Navarra), Spain

8 e-mail: mamartinez@unav.es

9 Tel. +34-948425600 (Ext 6463)

10 Fax: +34-948425649

11 **RUNNING TITLE:**

12 Food patterns and hypertension incidence

13  
14 **KEYWORDS:**

15 Mediterranean diet; blood pressure; food patterns, dietary scores

1       **ABSTRACT:**

2       *Objective*

3       To study the association between adherence to several *a priori*-defined healthy food  
4 patterns and the risk of hypertension.

5       *Design*

6       Prospective multipurpose, dynamic cohort study (recruitment permanently open).

7       *Setting/Subjects:*

8       We followed-up 11,162 men and women (all of them university graduates) initially  
9 free of hypertension during a variable period (range 2 to 6 years, median: 4.8 years).  
10 During follow-up, 680 participants reported a new physician-diagnosis of hypertension.  
11 Baseline diet was assessed using a validated 136-item food frequency questionnaire.  
12 Validated information about non-dietary potential confounders was also gathered. We  
13 calculated adherence to 15 different hypothesis-oriented food patterns and assessed the  
14 association between each of them and incident hypertension using multivariable Cox  
15 models.

16       *Results*

17       A higher adherence to the DASH diet (range of the score: 0 to 5) was significantly  
18 associated with a lower risk for developing hypertension [HR 0.43 (95% CI 0.19,0.98) for  
19 those with the highest adherence (score  $\geq 3$ ) versus those with the lowest adherence  
20 (score=0), p for trend 0.02]. The other food patterns showed no significant association with  
21 incident hypertension or even a modest positive association for one of the Mediterranean  
22 diet scores.

23       *Conclusions*

24       Our results support a long-term protection of the DASH diet against the incidence  
25 of hypertension, but we found no evidence of a similar inverse association with  
26 hypertension for any other *a priori*-defined healthy food pattern.

## 1 INTRODUCTION

2 Approximately 1 billion individuals worldwide are affected by elevated values of  
3 blood pressure<sup>(1)</sup>.

4 Blood pressure (BP) is a classical, strong and independent risk factor for  
5 cardiovascular disease (CVD), keeping a continuous and consistently progressive positive  
6 association with the risk of CVD throughout the range of BP, with no evidence of a  
7 threshold. Hypertension is a well known and modifiable determinant of myocardial  
8 infarction, heart failure, stroke and kidney disease.

9 Preventive strategies for lowering BP, reduce blood pressure-related events and  
10 prevent clinical hypertension should be reasonably priced, low risk, and easily  
11 implemented. This is one of the reasons to explain the tendency to focus much of the  
12 efforts to reduce the population burden of hypertension by implementing non-  
13 pharmacological approaches. It is well established that lifestyle modifications such as  
14 weight loss, increased physical activity, moderation of alcohol consumption, reduction in  
15 sodium intake, or a combination of these modalities, decrease BP, enhance  
16 antihypertensive drug efficacy, and decrease cardiovascular risk<sup>(1)</sup>. A salient element  
17 incorporated to these interventions is the dietary advice following the Dietary Approaches  
18 to Stop Hypertension (DASH) diet<sup>(2-3)</sup>. The so-called DASH diet (rich in fruits, vegetables,  
19 low-fat dairy and whole grains, but low in saturated fat and red meats) has been proved to  
20 reduce average levels of BP and to reduce the incidence of hypertension in short-term  
21 trials<sup>(2-5)</sup>. However, the epidemiological evidence regarding the long-term effects of a  
22 DASH-type diet on the prevention of hypertension is not completely consistent. In fact, no  
23 apparent inverse linear trend was found in a large cohort study<sup>(6)</sup>. Another study found that  
24 the DASH diet was not more effective in preventing hypertension than it was high fruit and  
25 vegetable consumption alone<sup>(7)</sup>. Also, in another study, general established lifestyle and  
26 dietary recommendations were similarly effective in reducing BP than adding the DASH  
27 diet to these recommendations<sup>(8)</sup>. Moreover, adherence to other healthy food patterns has  
28 been sometimes related with reductions in average BP levels or reduced risk of  
29 hypertension, but the evidence is even less consistent<sup>(9-13)</sup>. In addition, most large previous  
30 epidemiologic reports about these associations are only based on cross-sectional designs<sup>(9-  
31 13)</sup> and the possibility of reverse causation bias cannot be discarded. In this context, there is  
32 no universal consensus about which pattern must be recommended for the long-term  
33 prevention of hypertension. There is also a need to ascertain if some of these healthy food

1 patterns may be equally effective in reducing the long-term risk of developing  
2 hypertension.

3 Diet indexes or food patterns can be built a priori (as opposed to patterns derived  
4 from exploratory factor or cluster analyses) because they are hypothesis-oriented food  
5 patterns and reflect known or suspected diet and disease associations <sup>(14-15)</sup>. The approach  
6 to build these patterns consists in summarizing the diet by means of a single score that  
7 results from a function of different components, such as foods, food groups or a  
8 combination of foods and nutrients. These components are previously selected based on  
9 prior knowledge or scientific evidence. This approach has been thus referred to as an ‘a  
10 priori approximation’<sup>(6,14-16)</sup>. Some of these indexes are based on adherence to existing  
11 dietary models, such as the Mediterranean diet<sup>(17)</sup>; on adherence to existing Dietary  
12 Guidelines<sup>(18)</sup>, or on diversity in dietary intake<sup>(19)</sup>.

13 The assessment of the association between the original and most commonly used  
14 definition for the Mediterranean Diet Score (MDS) developed by Trichopoulou *et al*<sup>(20)</sup> and  
15 the risk of hypertension in this cohort has been the topic of a previous report by our  
16 group<sup>(21)</sup>. We found no significant association between adherence to this original MDS and  
17 the incidence of hypertension<sup>(21)</sup>. However, there are several other definitions and  
18 operational scores proposed to estimate adherence to the Mediterranean diet<sup>(17)</sup>. In addition  
19 to the Mediterranean Diet there are several other indexes available to assess the  
20 compliance with a variety of recommended healthy dietary patterns.

21 Our aim was to provide evidence to clarify which of the most frequently proposed  
22 healthy dietary indexes is more effective for the reduction of the long-term incidence of  
23 hypertension.

## 24 **METHODS**

### 25 *Study population*

26 The SUN [Seguimiento Universidad de Navarra (University of Navarra follow-up  
27 study)] project consists in an ongoing, multipurpose, prospective and dynamic cohort of  
28 university graduates conducted in Spain. The study protocol was approved by the  
29 Institutional Review Board of the University of Navarra.

30 The study methods have been published in detail elsewhere<sup>(22)</sup>. In short, beginning  
31 in December 1999, participants -all of them university graduates- have been periodically  
32 contacted through mailed questionnaires, which ask for comprehensive baseline  
33 characteristics of the study participants. Besides the questionnaire, they receive an  
34

invitation letter to participate. Voluntary completion of the first questionnaire is considered as informed consent. The enrollment is permanently open and each year an average of 2,000-2,500 new participants are newly admitted in the cohort. Follow-up is conducted through mailed questionnaires every two-years. Non-respondents received up to 5 additional mailings requesting their follow-up questionnaire.

Up to July 2008, 20,095 participants were enrolled in the SUN cohort. To warrant a minimum follow-up of two years, 15,829 participants recruited before October 2005 were candidates to be eligible for this analysis because they had spent enough time in the study as to be able to complete at least the 2-year follow-up questionnaire. Among them, the retention rate was 88%. Therefore, we had follow-up information of 13,898 participants. Retention rates at 4- and 6-year follow-up were above 80%. We excluded 1,505 participants due to baseline prevalent hypertension, and 1,366 participants with extreme total caloric intake ( $<2,092$  kJ/d or  $>14,644$  kJ/d in women or  $<3,347$  kJ/d or  $>16,736$  kJ/d in men)<sup>(23)</sup>. Thus, the effective sample size for the analyses was 11,162 participants. Among them, 5,279 had completed the 6-year follow-up, 2,573 the 4-y follow-up but not the 6-y follow-up, and 3,310 only the 2-y follow-up.

#### *Exposure assessment*

Habitual diet was assessed at baseline with a semi-quantitative 136-item food-frequency questionnaire previously validated in Spain<sup>(24)</sup>. Each item in the questionnaire included a typical portion size. Daily food consumption was estimated multiplying the portion size by the consumption frequency, for each food item. Nutrient composition of the food items was derived from Spanish food composition tables<sup>(25,26)</sup>.

We tested a slightly modified definition of the original MDS proposed by Trichopoulou<sup>(20)</sup>, the Modified Mediterranean Diet Score (MMDS). This score was calculated by developing an a priori score (range: 0 to 9 points) using olive oil instead of the monounsaturated to saturated fat ratio originally used in the MDS; we also restricted the negative weighting given to the dairy products group to only whole-fat dairy. A value of 0 or 1 was assigned to each of the nine indicated components with the use of the sex-specific medians as cut-off points. For allegedly beneficial components (vegetables, legumes, fruits, cereals, fish, and olive oil), participants whose consumption was below the median were assigned a value of 0, and a value of 1 otherwise. For components presumed to be detrimental (meats or meat products and whole-fat dairy products), participants whose consumption was below the median were assigned a value of 1, and a value of 0

otherwise. We also lowered the upper cut-off points of the original definition of the MDS for alcohol intake and considered only alcohol coming from red wine. A value of 1 was given to men consuming from 5 g/d to less than 30 g/d and to women consuming from 2.5 g/d to 15 g/d of alcohol exclusively from red wine. Participants were categorized into a low (0-2), intermediate (3-6) or high adherence (7-9) to this MMDS.

Dietary information in our cohort was updated after 2 years of follow-up with brief questions in which participants reported whether they had increased, maintained or decreased the consumption of key food groups. With this available updated information we calculated an Updated Modified Mediterranean Diet Score (UMMDS) as follows. For changes in the consumption of fruits and vegetables, fish, alcohol or olive oil we summed another point for each item when the participant increased his/her consumption whereas we subtracted one point for each of these items that the participant reported to have reduced his/her consumption. For any decrease in the consumption of dairy products, meats/meat products, butter or sweets we added a further point for each item. Increases in the consumption of dairy products, meats/meat products, butter or sweets were computed subtracting one point for each from the baseline score. Accordingly, this updated score (UMMDS) potentially ranged from -8 to +17.

We also looked at the association between other previously published food patterns dealing with Mediterranean Diet and the incidence of hypertension, metabolic syndrome or obesity. Thus, we calculated the Mediterranean Adequacy Index (MAI)<sup>(17,27,28)</sup>, the Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)<sup>(29)</sup>, the Mediterranean Food Pattern (MFP) proposed by Sanchez-Villegas *et al.*<sup>(30)</sup> and the Mediterranean Score proposed by Panagiotakos *et al.*<sup>(31)</sup> (MSP). Further information on how to calculate these indexes can be found in Appendix A and in the cited references.

In order to cover a wider spectrum, we also considered several non-Mediterranean hypothesis-oriented dietary patterns and assessed their association with incident hypertension. Specifically, we computed the Diet Quality Index-International (DQI-I)<sup>(32)</sup>, the Recommended Food-Score (RFS)<sup>(33)</sup>, the Quantitative Index for Dietary diversity, both in kcal (QIDD-k) and in g (QIDD-g)<sup>(19)</sup>, the Healthy Eating Index (HEI)<sup>(34)</sup>, the Alternate Healthy Eating Index (AHEI)<sup>(35)</sup> and the Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (DGA I)<sup>(36)</sup>. Again, detailed information on how to estimate these scores can be found in Appendix A and in the cited references.

The DASH food pattern is based on the recommendations originated from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial<sup>(3,5)</sup>. Similarly to the definition of

the MDS, we defined a score of adherence to the DASH diet by creating an a priori 6-point score. For the DASH score, a value of 0 or 1 was assigned to each of six indicated components with the use of the results of the DASH trial and the available DASH dietary recommendations ([www.dashdiet.org](http://www.dashdiet.org)). Thus, a daily consumption of  $\geq 5$  servings of fruit,  $\geq 4$  servings of vegetables, 2 to 3 low-fat or non-fat dairy products,  $\leq$  half a serving of sweets and  $\geq 1$  serving of whole-grains and consumption of 1-3 servings of lean meat, poultry or fish were considered as optimal and were scored with 1 point each.

In the baseline questionnaire, the following short questions concerning attitudes towards a healthy diet were included: “Do you try to eat much fruit?” “Do you try to eat many vegetables?” “Do you try to eat much fish?” “Do you usually snack between meals?” “Do you try to avoid consuming butter?” “Do you try to reduce your fat intake?” “Do you try to reduce your meat consumption?” “Do you try to reduce your consumption of sweets?” and another question gathered information about the frequency of eating outside. With the answers to these questions, we built up another score - Score of Attitudes Toward a Healthy Diet (ATHD). Attitudes toward increased fruit, vegetables, or fish consumption, or reduced butter, fat, meat, snacking or frequency of eating outside ( $< 1$ /week) contributed each 1 point to this score. Consequently, this score (ATHD) ranged from 0 to 9 points.

#### *Ascertainment of incident hypertension*

The outcome was defined by the self-report of a medical diagnosis of hypertension in any follow-up questionnaire. Self-reported diagnosed hypertension has been previously validated in a subsample of this cohort<sup>(37)</sup>. Briefly, two physicians, blinded to the information reported by the participants in the questionnaires, did at home direct measurements of BP and thus confirmed self-reported hypertension or self-reported hypertension-free status in a subsample of the cohort. With the conventional measurement of BP 82.3%, (95% confidence interval: 72.8–92.8) of those self-reporting a diagnosis of hypertension in the questionnaires were confirmed. Among those who did not report a diagnosis of hypertension in the questionnaires, 85.4% (95% confidence interval: 72.4–89.1) were confirmed as non hypertensives<sup>(37)</sup>.

#### *Assessment of other covariates*

Age, sex, smoking habit, family history of hypertension, height and weight were collected in the baseline questionnaire. BMI was then calculated as the ratio between weight in kg and the square of height in m.

Information regarding physical activity was gathered at baseline with a specific questionnaire previously validated in Spain<sup>(38)</sup> which assessed the time spent in 17 different

activities. Each of these activities was assigned a multiple of the resting metabolic rate (MET score). For this purpose, we used information on average intensity of each activity from previously published guidelines<sup>(39)</sup>.

#### *Statistical analysis*

Participants were divided into categories according to previous categorizations of these scores. In the cases in which evidence was not available, participants were divided taking into account sample sizes of each category.

Food and nutrient adjustment for total energy intake was performed with the residual method<sup>(23)</sup>.

We fitted Cox regression models to assess the relative incidence of hypertension across increasing categories of the a priori defined scores of adherence to healthy food patterns. When addressing the association between the UMMDS and the outcome, we used as exposure the updated diet after 2-year follow-up and we used as outcome only the incidence of hypertension after 4-year or 6-year follow-up (i.e. we excluded subjects who had only 2-y follow-up). In all analyses, we fitted a first Cox regression model adjusted only for age and sex. In a second model we additionally adjusted for BMI (in kg/m<sup>2</sup>), family history of hypertension, total energy intake, smoking (in three categories: never, past and current smokers) and physical activity. For the linear trend tests, we treated the exposures (scores) as continuous variables. We repeated all analyses after excluding participants with prevalent cardiovascular disease at study entry (n=362).

All p-values are two-tailed and statistical significance was set at  $p < 0.05$  a priori. Analyses were performed with SPSS version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## **RESULTS**

Median follow-up in this cohort was 4.8 years. During 51,857 person-years of follow-up, 680 cases of incident hypertension were observed.

Baseline characteristics of the study participants are presented in Table 1. Subjects with a higher adherence to the DASH diet were more likely to be female, older, more physically active and hypercholesterolemic and less likely to be current smokers. Family history of hypertension was more frequent among them. They also had a lower consumption of alcohol, a lower total fat intake and a higher intake of total energy, potassium, carbohydrate, vegetable protein and fiber. On the other hand, participants with a higher adherence to the MMDS were more likely male, older, hypercholesterolemic and physically active. Family history of hypertension was more common among them and they

were less likely to be current smokers. These subjects presented a higher intake of total energy, sodium, carbohydrate, vegetable protein and fiber and a lower total fat intake.

Hazard ratios for the incidence of hypertension according to adherence to the different patterns are shown in Table 2. A higher adherence to the DASH diet was significantly associated with a lower risk for developing hypertension in the multivariable-adjusted model. Specifically, participants with the highest adherence to the DASH pattern (score  $\geq 3$  of the 5 potential points) showed a 57% lower risk of hypertension than those with the lowest adherence (score=0) and there was a significant inverse linear trend for this association. When we additionally adjusted for alcohol consumption, the results did not materially change (Table 2). Regarding the AHEI, the comparison between extreme quintiles showed an increased risk of hypertension among those subjects with a higher adherence to this pattern. Nevertheless, there was no significant linear trend for this association. Unexpectedly, hazard ratios relating the adherence to the UMMDS with the risk of hypertension showed a significant direct association (multivariable-adjusted hazard ratio = 1.43 (95% confidence interval: 1.04 to 1.98, p for trend = 0.002). However, none of the other healthy food patterns, including five other indexes assessing adherence to the Mediterranean diet (MMDS, MAI, MDQI, MFP, MSP) showed any significant association with the incidence of hypertension.

Exclusion of participants with cardiovascular disease at study entry hardly changed the results (data not shown).

## DISCUSSION

These data from the SUN cohort with more than 51,000 person-years of follow-up showed that a higher adherence to a DASH-type diet was associated with 50% reduction in the the risk of hypertension in the long-term. Although an updated score for the Mediterranean diet including only the subset of the cohort who completed 4-yr or 6-yr follow-up was unexpectedly associated with a modestly increased risk of hypertension, all other indexes built to appraise adherence to the Mediterranean Food Pattern (MMDS, MAI, MDQI, MFP, MSP) which included all participants did not show any apparent association with the incidence of hypertension.

All assessed food patterns share some characteristics such as encouraging the consumption of high amounts of fruits and vegetables. However they try to gather some diverse aspects of diet and thus they could be separated into two main groups: those that aim to capture the healthy aspects of the Mediterranean diet (MMDS, UMMDS, MAI,

MDQI, MFP and MSP) and those trying to merge existing evidence and recommendations about promoting healthy and avoiding deleterious foods and nutrients (DASH diet, DQI-I, RFS, QIDD, HEI, AHEI, DGAI).

It has been long postulated that the Mediterranean Diet may be protective against cardiovascular disease<sup>(40,41)</sup>. In fact, several large cohorts have found that a higher adherence to the Mediterranean diet was associated with a significant reduction in total and cardiovascular mortality<sup>(20,42-44)</sup>. However, the inconsistency of these previous results with our findings regarding hypertension can be explained because other pathways can constitute alternative explanations of the cardioprotective effect of classical Mediterranean diets, such as those related to inflammatory status, cardiac rhythm thrombotic mechanisms, lipid levels, insulin sensitivity or endothelial function. Our results are not consistent with a previous report by Psaltoupoulou *et al.* where an index that tried to capture the nature of the traditional Mediterranean diet –the original MDS- was found inversely associated with average systolic and diastolic BP<sup>(45)</sup>. The cross-sectional design of the study by Psaltoupoulou *et al.*<sup>(45)</sup> together with the fact that they assessed BP average levels instead of the risk of hypertension does not allow a direct and proper comparison with our findings. On the other hand, in a previous report by other group of researchers, a higher adherence to the Mediterranean diet (assessed using the MAI) was shown to be cross-sectionally associated with *higher* average systolic BP levels among older women<sup>(46)</sup>. Similarly to our results regarding the UMMDS, this unexpected cross-sectional finding does not support that any protection against hypertension can be expected from a higher adherence to the Mediterranean diet<sup>(21)</sup>. Our interpretation of the results regarding the Mediterranean diet and hypertension is that we found no evidence to support the hypothesis that a Mediterranean-type diet may reduce the long-term risk of hypertension, because the association was essentially null for all the other indexes of adherence to the Mediterranean Diet that we tested. It is also possible that unmeasured or uncontrolled residual confounding may explain the unexpected positive association between UMMDS and hypertension. In fact, it is likely that small increases in BP, some slight weight gain, or the diagnosis of some incident minor disease may have prompted decisions of participants to change their dietary habits or even they may have received because of these reasons a medical advice to improve their adherence to a Mediterranean-type diet.

The RFS has been previously associated with lower risk of cardiovascular disease in women<sup>(47)</sup>. While the HEI has been associated with lower risk of cardiovascular disease

only in women<sup>(48,49)</sup>, its variant –the AHEI– has been associated with lower risks of cardiovascular disease in both women and men<sup>(35)</sup>.

Adherence to a DASH-type diet has been the only dietary pattern shown to be inversely associated with the long-term incidence of hypertension in a large prospective cohort, the Iowa Women's Health Study, including 20,993 women<sup>(50)</sup>. Not surprisingly, we found a protective association also for this pattern against the risk of hypertension. However, in the Iowa cohort, the inverse association was only apparent in the model adjusted for age and total energy intake, but, after adjustment for other potential confounders, there was little evidence that the long-term incidence of hypertension were independently related to the baseline DASH diet<sup>(50)</sup>. Our findings are also in agreement with the results reported by two other smaller cohorts. The first study, a German cohort of the EPIC project, including 8,552 women followed for 2-4 years, found that participants in the third quartile of a DASH.diet had significantly less hypertension incidence than those in the first quartile<sup>(6)</sup>. The other cohort study was conducted in France (SU.VI.MAX) and included 2,341 men and women followed-up for 5•4 years. They reported that the DASH pattern was inverseley associated to changes in average BP, but no assessment was reported about the incidence of hypertension<sup>(7)</sup>.

We are aware that our study has some limitations. First, we rely on self-reported information in the ascertainment of exposure and outcome. However, previous validation studies have shown adequate quality of this information. The food-frequency questionnaire that we used has been previously validated in Spain<sup>(24)</sup> and the self-report of hypertension had been previously validated in a subsample of the SUN-cohort<sup>(37)</sup>. The results of the validation study suggest that self-reported hypertension can be considered as a valid tool for assessing a medical diagnosis of hypertension in this highly educated cohort. Second, our sample is not representative of the general population since it is a young cohort entirely formed by university graduates. However, there is no biological reason to think that our results might not be generalizable to other population groups and this is the major support for the external validity of our findings<sup>(51)</sup>. Third, as in all observational studies, residual confounding might be an alternative potential explanation of the results found. Nevertheless, we were able to adjust for the main known risk factors for hypertension. This is the reason because we do not consider residual confounding as a likely important cause of the observed results. Fourth, nondifferential measurement error in nutritional variables as it is inherent to the methodology in nutritional studies might have happened and we acknowledge that it may be represent a difficulty for identifying

1 associations of very low magnitude between healthy dietary patterns and the risk of  
2 hypertension.

3           Our findings do not support recommending the Mediterranean diet for the  
4 prevention of hypertension, but provide evidence in favor of the long-term effectiveness of  
5 the DASH diet .

6

7

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We are indebted to the participants of the SUN study for their continued cooperation and participation. We also thank other members of the SUN study group including: JM Nuñez-Cordoba, C de la Fuente, Z Vazquez, S Benito, J de Irala, M Segui-Gomez, A Marti, F Guillen-Grima, M Serrano-Martinez, University of Navarra; M Delgado-Rodriguez, University of Jaen; J Llorca, University of Cantabria; A Sanchez-Villegas, University of Las Palmas. We thank the members of the Department of Nutrition of the Harvard School of Public Health (A Ascherio, FB Hu, WC Willett) who helped us to design the SUN study. This project has been funded by the Spanish Government (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias projects PI070240; PI081943, and RD 06/0045).

## 1 REFERENCES

- 2
- 3 1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* (2003) The Seventh Report of the Joint  
4 National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High  
5 Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289, 2560-72.
- 6 2. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J &  
7 Kennedy BM, for the DASH Research Group (1999) Effects of Food patterns on  
8 Blood Pressure: Subgroup Analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension  
9 (DASH) Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 159, 285-293.
- 10 3. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E *et al.* (1997) A clinical trial of the effects of food  
11 patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336,  
12 1117-24.
- 13 4. Shah M, Adams-Huet B & Garg A (2007) Effect of high-carbohydrate or high-cis-  
14 monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials.  
15 *Am J Clin Nutr* 85, 1251-6.
- 16 5. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM & American Heart  
17 Association (2006) Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific  
18 statement from the American Heart Association. *Hypertension* 47, 296-308.
- 19 6. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A & Boeing H (2003) Risk of hypertension among  
20 women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for  
21 exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol* 158, 365-73.
- 22 7. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Péneau S, Vergnaud  
23 AC, Chat-Yung S, Castetbon K, Deschamps V, Brindel P & Hercberg S (2007).  
24 Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX  
25 cohort. *Am J Clin Nutr* 85, 1650-6.
- 26 8. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin  
27 PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA,  
28 Erlinger TP, Appel LJ & PREMIER Collaborative Research Group (2006) Effects of  
29 comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood  
30 pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 144, 485-  
31 95.
- 32 9. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD & Crawford DA (2008) Dietary patterns of  
33 adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr* 138, 364-70.

- 1 10. van Dam RM, Grievink L, Ocké MC & Feskens EJ (2003) Patterns of food  
2 consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch  
3 population. *Am J Clin Nutr* 77, 1156-63.
- 4 11. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Meigs JB &  
5 Jacques PF (2007) The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the  
6 metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 86, 1193-201.
- 7 12. Kant AK & Graubard BI (2005) A comparison of three dietary pattern indexes for  
8 predicting biomarkers of diet and disease. *J Am Coll Nutr* 24, 294-303.
- 9 13. Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burke GL & Jacobs DR Jr (A priori-  
10 defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-  
11 Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 88, 185-94.
- 12 14. Willett WC & McCullough ML (2008) Food pattern analysis for the evaluation of  
13 dietary guidelines. *Asia Pac J Clin Nutr* 17, Suppl. 1, 75-8.
- 14 15. Jacobs DR Jr & Steffen LM (2003) Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures  
15 in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr* 78(3 Suppl), 508S-513S.
- 16 16. Schulze MB & Hoffmann K (2006) Methodological approaches to study dietary  
17 patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. *Br J Nutr* 95, 860-  
18 869.
- 19 17. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I & Obrador B  
20 (2006) The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in  
21 epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 9, 132-46.
- 22 18. Britten P, Marcoe K, Yamini S & Davis C (2006) Development of food intake patterns  
23 for the MyPyramid food guidance system. *J Nutr Educ Behav* 38, S78-S92.
- 24 19. Katanoda K, Kim HS & Matsumura Y (2006) New Quantitative Index for Dietary  
25 Diversity (QUANTIDD) and its annual changes in the Japanese. *Nutrition* 22, 283-  
26 287.
- 27 20. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C & Trichopoulos D (2003) Adherence to a  
28 Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 348, 2599-  
29 2608.
- 30 21. Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A & Martínez-González  
31 MA (2008) Mediterranean Diet and Incidence of Hypertension: the SUN cohort. *Am*  
32 *J Epidemiol* (in press).

22. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J & Martinez-Gonzalez MA (2006) Cohort profile: The ‘Seguimiento Universidad de Navarra’ (SUN) study. *Int J Epidemiol* 35, 1417-22.
23. Willett WC (1998) *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press.
24. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S & Willett WC (1993) Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 22, 512-519.
25. Moreiras O, Carvajal A & Cabrera L (2005) Tablas de composición de alimentos [Food composition tables], 9th ed. Madrid: Pirámide.
26. Mataix Verdú J & Mañas Almendros M (2003) Tabla de composición de alimentos [Food composition tables]. 4th ed. Granada: Universidad de Granada.
27. Alberti-Fidanza A & Fidanza F (2004) Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutr* 7, 937-941 .
28. Alberti A, Fruttini D & Fidanza F (2008) The Mediterranean Adequacy Index: further confirming results of validity. *Nutr Metab Cardiovas Dis* (Epub ahead of print).
29. Scali J, Richard A & Gerbeer M (2001) Diet profiles in a population sample from Mediterranean souther France. *Public Health Nutr* 4, 173-182.
30. Sánchez-Villegas, Martínez JA, De Irala I & Martínez-González (2002) Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean food pattern. *Eur J Nutr* 41, 249-257.
31. Panagiotakos DB, Pitsavos C & Stefanadis C (2006) Food patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16, 559-568.
32. Kim S, Haines P Siega-Riz AM & Popkin BM (2003) The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J Nutr* 133, 3476-3484.
33. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI & Schairer C (2000) A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA* 283, 2109-2115.
34. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S & Fleming K (1995) The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 95, 1103-1108.
35. Mc Cullough ML & Willett WC (2006) Evaluating adherence to recommended diets in adults: the Alternate Healthy Eating Index. *Public Health Nutr* 9, 152-157.

36. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM & Jacques PF (2006) The 2005 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index: development and application. *J Nutr* 136, 2908-2915.
37. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M & Martinez-Gonzalez MA (2005) Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health* 5, 94.
38. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, et al (2005) 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;8:920-927.36.
39. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32, S498-S504.
40. Keys A (1980) Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press.
41. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, et al (1989) Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr* 49, 889-94.
42. Martínez-González MA & Sánchez-Villegas A (2004) The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 19, 9-13.
43. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF & Schatzkin A (2007) 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* 167, 2461-8.
44. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF & Casini A (2008). Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337:a1344.
45. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T and Trichopoulou A (2004) Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 80, 1012-1018.
46. Di Giuseppe R, Bonanni A, Olivieri M, Di Castelnuovo A, Donati MB, de Gaetano G, Cerletti C & Iacoviello L (2008) Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study in the 'Alto Molise' region: the MOLI-SAL project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18, 415-421.

- 1 47. Mc Cullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB,  
2 Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA & Willett WC (2002) Diet quality and major  
3 chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance.  
4 *Am J Clin Nutr* 76, 1261-71.
- 5 48. Mc Cullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Rosner BA, Hu FB, Hunter DJ,  
6 Variyam JN, Colditz GA & Willett WC (2000) Adherence to the Dietary Guidelines  
7 for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr* 72, 1214-  
8 22.
- 9 49. Mc Cullough ML, Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Ascherio A, Variyam JN,  
10 Spiegelman D, Stampfer MJ & Willett WC (2000) Adherence to the Dietary  
11 Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr*  
12 72, 1223-31.
- 13 50. Folsom AR, Parker ED & Harnack LJ (2007) Degree of concordance with DASH diet  
14 guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J*  
15 *Hypertens* 20, 225-32.
- 16 51. Rothman KJ, Greenland S & Lash TL (2008) Modern Epidemiology, 3<sup>rd</sup> ed.  
17 Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- 18  
19

**Table 1.** Baseline characteristics\* of the SUN study population according to adherence to food patterns (participants recruited during 1999-2005).

|                                    | Adherence to the DASH diet |        |              |       |               |        |           |        | Adherence to the MMDS |        |           |        |           |        |
|------------------------------------|----------------------------|--------|--------------|-------|---------------|--------|-----------|--------|-----------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|                                    | Low                        |        | Low-Moderate |       | Moderate-High |        | High      |        | Low                   |        | Moderate  |        | High      |        |
|                                    | score 0                    |        | score 1      |       | score 2       |        | score 3-6 |        | score 0-2             |        | score 3-6 |        | score 6-9 |        |
| n                                  | 6701                       |        | 3438         |       | 853           |        | 170       |        | 1905                  |        | 8179      |        | 1078      |        |
| Sex (% women)                      | 56                         |        | 68           |       | 76            |        | 83        |        | 64                    |        | 62        |        | 56        |        |
| Age (y)                            | 37                         | (11)   | 37           | (11)  | 38            | (12)   | 39        | (12)   | 34                    | (10)   | 37        | (11)   | 43        | (12)   |
| Hypercholesterolemia               | 14                         |        | 14           |       | 16            |        | 20        |        | 10                    |        | 14        |        | 24        |        |
| Family history of hypertension     | 37                         |        | 40           |       | 39            |        | 42        |        | 35                    |        | 38        |        | 42        |        |
| Smoking                            |                            |        |              |       |               |        |           |        |                       |        |           |        |           |        |
| Current smokers                    | 25                         |        | 23           |       | 20            |        | 15        |        | 25                    |        | 24        |        | 20        |        |
| Ex- smokers                        | 25                         |        | 29           |       | 28            |        | 30        |        | 21                    |        | 27        |        | 37        |        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )           | 23                         | (3)    | 23           | (3)   | 23            | (3)    | 23        | (3)    | 23                    | (3)    | 23        | (3)    | 24        | (3)    |
| Physical activity (MET-h/wk)       | 23•5                       | (20•8) | 24•8         | (22•1 | 27•1          | (22•9) | 32•9      | (30•7) | 20•7                  | (20•2) | 24•5      | (21•3) | 29•2      | (24•5) |
|                                    |                            |        |              |       |               |        |           |        |                       |        |           |        |           |        |
| Alcohol intake (g/d)               | 7                          | (10)   | 6            | (9)   | 5             | (8)    | 4         | (5)    | 6                     | (8)    | 6         | (10)   | 9         | (10)   |
| Sodium intake (g/d)                | 3•4                        | (2•2)  | 3•3          | (2•1) | 3•2           | (1•9)  | 3•1       | (1•6)  | 3•6                   | (1•0)  | 4•8       | (1•5)  | 5•9       | (1•6)  |
| Potassium intake (g/d)             | 4•35                       | (1•2)  | 4•9          | (1•6) | 6•1           | (2•1)  | 7•3       | (2•0)  | 3•3                   | (2•3)  | 3•3       | (2•2)  | 3•3       | (1•9)  |
| Calcium intake (g/d)               | 1•1                        | (0•4)  | 1•3          | (0•5) | 1•5           | (0•5)  | 1•6       | (0•4)  | 1•1                   | (0•4)  | 1•2       | (0•5)  | 1•4       | (0•4)  |
| Total energy intake (Kcal/d)       | 2347                       | (611)  | 2365         | (614) | 2504          | (622)  | 2577      | (587)  | 2129                  | (599)  | 2392      | (609)  | 2613      | (541)  |
| Carbohydrate (% energy intake)     | 42                         | (7)    | 44           | (8)   | 47            | (8)    | 50        | (7)    | 40                    | (7)    | 44        | (7)    | 47        | (7)    |
| Protein intake (% energy intake)   | 18                         | (3)    | 18           | (4)   | 18            | (4)    | 18        | (3)    | 18                    | (4)    | 18        | (3)    | 18        | (3)    |
| Vegetable prot. (% energy intake)  | 5•1                        | (1•1)  | 5•4          | (1•4) | 6•1           | (1•5)  | 6•9       | (1•5)  | 4•4                   | (1•1)  | 5•4       | (1•2)  | 6•3       | (1•1)  |
| Total fat intake (% energy intake) | 38                         | (6)    | 36           | (7)   | 34            | (7)    | 31        | (7)    | 40                    | (6)    | 37        | (7)    | 33        | (6)    |

**Table 1 (continued).** Baseline characteristics\* of the SUN study population according to adherence to food patterns (participants recruited during 1999-2005).

|                        | Adherence to the DASH diet |       |              |        |               |        |           |        | Adherence to the MMDS |       |           |        |           |        |
|------------------------|----------------------------|-------|--------------|--------|---------------|--------|-----------|--------|-----------------------|-------|-----------|--------|-----------|--------|
|                        | Low                        |       | Low-Moderate |        | Moderate-High |        | High      |        | Low                   |       | Moderate  |        | High      |        |
|                        | score 0                    |       | score 1      |        | score 2       |        | score 3-6 |        | score 0-2             |       | score 3-6 |        | score 6-9 |        |
| n                      | 6701                       |       | 3438         |        | 853           |        | 170       |        | 1905                  |       | 8179      |        | 1078      |        |
| MUFA (% energy intake) | 16                         | (4)   | 16           | (4)    | 15            | (4)    | 13        | (3)    | 16                    | (3)   | 16        | (4)    | 15        | (4)    |
| SFA (% energy intake)  | 13                         | (3)   | 12           | (3)    | 11            | (3)    | 10        | (3)    | 15                    | (3)   | 12        | (3)    | 10        | (2)    |
| PUFA (% energy intake) | 6                          | (2)   | 5            | (2)    | 5             | (2)    | 4         | (1)    | 6                     | (2)   | 5         | (2)    | 5         | (1)    |
|                        | 23                         | (8•2) | 29           | (12•2) | 40            | (16•2) | 52        | (16•7) | 17                    | (6•7) | 27        | (10•9) | 39        | (13•1) |
| Fiber intake (g/d)     |                            |       |              |        |               |        |           |        |                       |       |           |        |           |        |

\* Mean (standard deviation) unless otherwise stated.

SUN: *Seguimiento Universidad de Navarra* (Follow-up University of Navarra)

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

MMDS: Modified Mediterranean Diet Score

BMI: body mass index

MET: metabolic equivalent

MUFA: monounsaturated fatty acids

SFA: saturated fatty acids

PUFA: polyunsaturated fatty acids

**Table 2.** Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) of Hypertension According to the Adherence to a priori defined Food patterns, the SUN Study, 1999-2008.

| <b>DASH score</b>          | <b>0*</b> | <b>1</b>         | <b>2</b>         | <b>3-5</b>       | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 6701      | 3438             | 808              | 170              |                    |
| Incident cases             | 421       | 208              | 45               | 6                |                    |
| Person-years               | 31420     | 15791            | 3970             | 776              |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)   | 0•87 (0•73,1•03) | 0•89 (0•65,1•21) | 0•47 (0•21,1•06) | 0•03               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)   | 0•88 (0•75,1•05) | 0•84 (0•61,1•14) | 0•42 (0•19,0•96) | 0•01               |
| Multivariable HR (95% CI)‡ | 1 (ref)   | 0•89 (0•75,1•05) | 0•84 (0•62,1•15) | 0•43 (0•19,0•97) | 0•02               |

| <b>DQI-I</b>               | <b>0-≤45*</b> | <b>&gt;45-≤55</b> | <b>&gt;55-≤65</b> | <b>&gt;65</b>    | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 278           | 1983              | 6207              | 2037             |                    |
| Incident cases             | 23            | 117               | 412               | 128              |                    |
| Person-years               | 1314          | 10012             | 30987             | 9644             |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)       | 0•77 (0•49,1•21)  | 0•84 (0•55,1•28)  | 0•86 (0•55,1•34) | 0•69               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)       | 0•91 (0•57,1•45)  | 1•03 (0•66,1•61)  | 1•05 (0•65,1•67) | 0•71               |

| <b>RFS</b>                 | <b>0-12*</b> | <b>13-16</b>     | <b>17-20</b>     | <b>&gt;21</b>    | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|--------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 3367         | 2910             | 2336             | 2255             |                    |
| Incident cases             | 219          | 167              | 145              | 149              |                    |
| Person-years               | 16156        | 13639            | 11409            | 10753            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)      | 0•95 (0•77,1•16) | 1•03 (0•83,1•27) | 1•13 (0•91,1•39) | 0•32               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)      | 0•95 (0•77,1•17) | 1•03 (0•83,1•29) | 1•17 (0•93,1•47) | 0•23               |

**Table 2 (continued).** Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) of Hypertension According to the Adherence to a priori defined Food patterns, the SUN Study, 1999-2008.

| QIDD-k (log-transformed)   | ≤2•34*  | >2•34-≤2•61      |  | >2•61-≤2•86      | >2•86            | p for trend      |             |
|----------------------------|---------|------------------|--|------------------|------------------|------------------|-------------|
| N                          | 2790    | 2791             |  | 2791             | 2790             |                  |             |
| Incident cases             | 185     | 154              |  | 161              | 180              |                  |             |
| Person-years               | 13241   | 13116            |  | 13091            | 12509            |                  |             |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref) | 0•85 (0•69,1•05) |  | 0•84 (0•68,1•04) | 0•93 (0•76,1•14) | 0•39             |             |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref) | 0•93 (0•75,1•15) |  | 0•88 (0•71,1•09) | 1•00 (0•81,1•23) | 0•72             |             |
|                            |         |                  |  |                  |                  |                  |             |
| QIDD-g (log-transformed)   | ≤1•80*  | >1•80-≤2•07      |  | >2•07-≤2•31      | >2•31            | p for trend      |             |
| N                          | 2790    | 2791             |  | 2791             | 2790             |                  |             |
| Incident cases             | 185     | 177              |  | 160              | 158              |                  |             |
| Person-years               | 12726   | 13014            |  | 12956            | 13260            |                  |             |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref) | 1•04 (0•85,1•28) |  | 0•92 (0•75,1•14) | 0•85 (0•69,1•06) | 0•26             |             |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref) | 1•07 (0•87,1•31) |  | 0•93 (0•75,1•15) | 0•92 (0•74,1•15) | 0•74             |             |
|                            |         |                  |  |                  |                  |                  |             |
| HEI                        | ≤5•0*   | >5•0-≤5•7        |  | >5•7-≤6•4        | >6•4-≤7•2        | >7•2             | p for trend |
| N                          | 2232    | 2233             |  | 2232             | 2233             | 2232             |             |
| Incident cases             | 120     | 124              |  | 146              | 142              | 148              |             |
| Person-years               | 10932   | 10729            |  | 10466            | 10111            | 9718             |             |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref) | 0•96 (0•74,1•23) |  | 1•26 (0•98,1•60) | 1•12 (0•87,1•43) | 1•10 (0•85,1•42) | 0•42        |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref) | 0•95 (0•74,1•23) |  | 1•22 (0•96,1•56) | 1•10 (0•86,1•42) | 1•15 (0•89,1•49) | 0•27        |

**Table 2 (continued).** Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) of Hypertension According to the Adherence to a priori defined Food patterns, the SUN Study, 1999-2008.

| <b>AHEI</b>                | <b>≤2•8*</b> | <b>&gt;2•8-≤3•2</b> | <b>&gt;3•2-≤3•7</b> | <b>&gt;3•7-≤4•3</b> | <b>&gt;4•3</b>   | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 2232         | 2233                | 2232                | 2233                | 2232             |                    |
| Incident cases             | 117          | 116                 | 143                 | 149                 | 155              |                    |
| Person-years               | 10644        | 10583               | 10349               | 10341               | 10040            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)      | 1•00 (0•78,1•30)    | 1•24 (0•97,1•59)    | 1•18 (0•92,1•50)    | 1•21 (0•95,1•56) | 0•49               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)      | 1•04 (0•80,1•35)    | 1•29 (1•00,1•65)    | 1•27 (0•99,1•65)    | 1•35 (1•03,1•77) | 0•20               |

| <b>DGAI</b>                | <b>≤6•5*</b> | <b>&gt;6•5-≤7•5</b> | <b>&gt;7•5-≤8•5</b> | <b>&gt;8•5-≤9•5</b> | <b>&gt;9•5</b>   | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 2557         | 2082                | 2216                | 1712                | 2070             |                    |
| Incident cases             | 155          | 142                 | 142                 | 95                  | 146              |                    |
| Person-years               | 12397        | 10583               | 11154               | 8103                | 9719             |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)      | 1•02 (0•81,1•28)    | 1•02 (0•81,1•29)    | 0•89 (0•69,1•15)    | 0•98 (0•78,1•24) | 0•89               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)      | 1•03 (0•82,1•30)    | 1•03 (0•82,1•30)    | 0•88 (0•68,1•14)    | 1•04 (0•82,1•33) | 0•75               |

| <b>MMDS</b>                | <b>0-2*</b> | <b>3-6</b>       | <b>7-9</b>       | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|-------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 1905        | 8179             | 1078             |                    |
| Incident cases             | 98          | 494              | 88               |                    |
| Person-years               | 9140        | 38131            | 4686             |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)     | 1•07 (0•86,1•33) | 1•10 (0•82,1•48) | 0•36               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)     | 1•06 (0•84,1•32) | 1•09 (0•81,1•49) | 0•37               |

**Table 2 (continued).** Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) of Hypertension According to the Adherence to a priori defined Food patterns, the SUN Study, 1999-2008.

| <b>UMMDS</b>               | <b>&lt; 3*</b> | <b>4-6</b>       | <b>&gt;6</b>     | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|----------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 2906           | 4878             | 3278             |                    |
| Incident cases             | 63             | 133              | 118              |                    |
| Person-years               | 13763          | 22864            | 14082            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref.)       | 1•26 (0•93,1•71) | 1•51 (1•10,2•06) | 0•002              |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref.)       | 1•24 (1•00,1•53) | 1•38 (1•10,1•72) | 0•001              |

| <b>MAI</b>                 | <b>≤0•9*</b> | <b>&gt;0•9-≤2•07</b> | <b>&gt;2•07-≤2•31</b> | <b>&gt;2•31</b>  | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|--------------|----------------------|-----------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 2790         | 2791                 | 2791                  | 2790             |                    |
| Incident cases             | 143          | 168                  | 158                   | 211              |                    |
| Person-years               | 13572        | 13347                | 12823                 | 12215            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)      | 1•19 (0•95,1•48)     | 1•01 (0•80,1•27)      | 1•13 (0•91,1•41) | 0•41               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)      | 1•15 (0•92,1•44)     | 0•98 (0•78,1•23)      | 1•17 (0•94,1•46) | 0•42               |

| <b>MDQI</b>                | <b>≥11*</b> | <b>10-8</b>      | <b>7-5</b>       | <b>≤4</b>        | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 844         | 4876             | 4410             | 1032             |                    |
| Incident cases             | 48          | 284              | 266              | 82               |                    |
| Person-years               | 4110        | 23309            | 20015            | 4523             |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)     | 1•11 (0•81,1•50) | 1•10 (0•81,1•51) | 1•22 (0•85,1•76) | 0•29               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)     | 1•17 (0•86,1•61) | 1•16 (0•84,1•61) | 1•35 (0•93,1•96) | 0•22               |

**Table 2 (continued).** Hazard Ratios (95% Confidence Intervals) of Hypertension According to the Adherence to a priori defined Food patterns, the SUN Study, 1999-2008.

| <b>MFP</b>                 | <b>≤51•6*</b> | <b>&gt;51•6-≤57•3</b> | <b>&gt;57•3-≤62•7</b> | <b>&gt;62•7</b>  | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 2790          | 2791                  | 2791                  | 2790             |                    |
| Incident cases             | 146           | 155                   | 167                   | 212              |                    |
| Person-years               | 13407         | 13205                 | 13081                 | 12263            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)       | 1•00 (0•79,1•26)      | 1•01 (0•81,1•27)      | 1•01 (0•81,1•27) | 0•90               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)       | 0•96 (0•76,1•21)      | 0•99 (0•78,1•24)      | 1•01 (0•81,1•28) | 0•92               |

| <b>MSP</b>                 | <b>&lt; 29*</b> | <b>30-32</b>     | <b>&gt;33</b>    | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|
| N                          | 4328            | 3253             | 3581             |                    |
| Incident cases             | 261             | 188              | 231              |                    |
| Person-years               | 20557           | 15313            | 16087            |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)         | 0•85 (0•70,1•02) | 0•93 (0•78,1•11) | 0•27               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)         | 0•85 (0•70,1•03) | 0•94 (0•78,1•13) | 0•37               |

| <b>ATHD</b>                | <b>0-2* (lowest)</b> | <b>3-4</b>       | <b>5-6</b>       | <b>7-9 (highest)</b> | <b>p for trend</b> |
|----------------------------|----------------------|------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| N                          | 1119                 | 3066             | 4603             | 2214                 |                    |
| Incident cases             | 62                   | 158              | 300              | 160                  |                    |
| Person-years               | 5395                 | 14563            | 21291            | 10709                |                    |
| Age- and sex-adjusted      | 1 (ref)              | 0•95 (0•71,1•27) | 1•09 (0•83,1•44) | 0•98 (0•73,1•33)     | 0•78               |
| Multivariable HR (95% CI)† | 1 (ref)              | 0•92 (0•68,1•24) | 1•04 (0•78,1•37) | 0•93 (0•69,1•27)     | 0•92               |

HR: hazard ratios

**DASH:** Dietary Approaches to Stop Hypertension

**DQI-I:** Diet Quality Index International

**FRS:** Recommended Food Score

**QIDD:** Quantitative Index for dietary diversity

**HEI:** Healthy Eating Index

**AHEI:** Alternate Healthy Eating Index

**DGAI:** Dietary Guidelines for Americans Index

**MMDS:** Modified Mediterranean Diet Score

**UMMDS:** Updated Modified Mediterranean Diet Score

**MAI:** Mediterranean Adequacy Index

**MDQI:** Mediterranean Diet Quality Index

**MFP:** Mediterranean Food Pattern (Sanchez-Villegas et al.)

**MSP:** Mediterranean Score (Panagiotakos *et al.*)

**ATHD:** Attitudes Toward a Healthy Diet

\* Reference category.

† Adjusted for age, sex, BMI, family history of hypertension, total energy intake, physical activity, smoking and hypercholesterolemia.

‡ Additionally adjusted for alcohol intake.

## Appendix A: Calculation of the dietary indexes

| Index                                    |  |  | Reference                                                                                | Index calculation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diet Quality Index-International (DQI-I) |  |  | Kim <i>et al.</i> 2003 <sup>(31)</sup>                                                   | <p>18 components in 4 groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variety: <ul style="list-style-type: none"> <li>overall food group variety (0-15 points),</li> <li>within-group variety for protein source (0-5 points)</li> </ul> </li> <li>- Adequacy: <ul style="list-style-type: none"> <li>vegetables, fruits, cereals, fiber, protein, iron calcium, vitamin C (0-5 points each)</li> </ul> </li> <li>- Moderation: <ul style="list-style-type: none"> <li>total fat, saturated fat, cholesterol, sodium, empty calorie foods (0-6 points each)</li> </ul> </li> <li>- Overall balance: <ul style="list-style-type: none"> <li>macronutrient ratio (carbohydrate:protein:fat) (0-6 points),</li> <li>fatty acid ratio (PUFA: MUFA:SFA) (0-4 points)</li> </ul> </li> </ul> |
| Recommended food score (RFS)             |  |  | Kant <i>et al.</i> 2000 <sup>(33)</sup><br>McCullough <i>et al.</i> 2002 <sup>(47)</sup> | <p>1 point (for each) if food items in the following categories were consumed at least once a week:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vegetables: 15 varieties</li> <li>Fruit: 19 varieties</li> <li>Protein foods: 4 varieties</li> <li>Grains: 1 variety</li> <li>Dairy: 4 varieties</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Appendix A (continued): Calculation of the dietary indexes

| Index                                                                             | Reference                                     | Index calculation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quantitative Index for Dietary Diversity in terms of total energy intake (QIDD-k) | Katanoda <i>et al.</i> 2006 <sup>(19)</sup>   | <p><math>\ln \text{QIDD-k} = \log[(1 - \sum_j^n \text{prop}(j)^2)/(1 - 1/n)]</math>, where <math>\text{prop}(j)</math> is the proportion of food group(s) <math>j</math> that contributes to total energy intake, <math>n</math> is the number of food groups, and <math>j=1,2,\dots,n</math>.</p> <p>The food groups (number of food items within them) measured as percentage of total energy intake considered were: cereals (5), nuts and seeds (2), potatoes (2), sugars and confectioneries (15), pulses (4), vegetables (9), fruits (18), fish and shellfish (7), meats (17), eggs (1), milk and other dairy products (15), oils and fats (15), seasonings and spices (3), alcoholic beverages and other beverages (14), seaweeds (0) and processed foods and others (5)</p> |
| Quantitative Index for Dietary Diversity (grams) (QIDD-g)                         | Katanoda <i>et al.</i> 2006 <sup>(19)</sup>   | <p><math>\ln \text{QIDD-k} = \log[(1 - \sum_j^n \text{prop}(j)^2)/(1 - 1/n)]</math>, where <math>\text{prop}(j)</math> is the proportion of food group(s) <math>j</math> that contributes to total intake (g), <math>n</math> =number of food groups, and <math>j=1,2,\dots,n</math>. (the same groups as above)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Healthy Eating Index (HEI)                                                        | Kennedy <i>et al.</i> 1995 <sup>(34)</sup>    | <p>10 components scored 0-10 points each based on the food guide pyramid and the <i>Dietary Guidelines for Americans</i> (1990): grains (bread, cereal, rice, pasta), vegetables, fruits, dairy products (includes yogurt and cheese), meat group (includes meat, poultry, fish, dry beans, eggs, nuts), total fat, saturated fat, cholesterol, sodium, variety.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Alternate Healthy Eating Index (AHEI)                                             | McCullough <i>et al.</i> 2006 <sup>(35)</sup> | <p>8 components scored 0-10 points based on dietary recommendations: vegetables, fruit, nuts and soy, ratio of white to red meat, cereal fiber, <i>trans</i> fat, PUFA:SFA, alcohol. Multivitamin use scored 0-7.5 according to the length of use:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Appendix A (continued): Calculation of the dietary indexes

| Index                                                   | Reference                                      | Index calculation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dietary Guidelines for Americans Adherence Index (DGA1) | Fogli-Cawley et al. (2006)                     | Updated Guidelines for Americans (2005). 10 different indexes based on energy needs. 11 items for foods (0-1 points each): dark green vegetables, orange vegetables, legumes, other vegetables, starchy vegetables, fruits, variety, meat and beans, dairy products, all grains, discretionary energy; and 9 items for healthy choices/nutrient intake: $\geq 50\%$ of grains as whole grains (0-1 point), fiber intake (0-1 point), total fat (0-1 point), saturated fat (0-1 point), trans fat (0-1 point), cholesterol (0-1 point), % of dairy products that are low-fat (0-0.5 point), sodium (0-1 point), alcohol (0-1 point). |
| Mediterranean Adequacy Index (MAI)                      | Alberti-Fidanza et al. (2004) <sup>(27)</sup>  | MAI=(% energy from cereals + legumes + potatoes + vegetables + fruit fresh and dry + fish + wine + virgin olive oil) / (% energy from milk + cheese + meat + eggs + animal fats and margarines + sweet beverages + cakes and pies + cookies)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)                 | Scali et al. (2001) <sup>(29)</sup>            | 7 items scoring 0-2 points: saturated fat, cholesterol, meat, olive oil, fish, cereals and vegetables, and fruit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mediterranean Food Pattern (MFP)                        | Sánchez-Villegas et al. (2002) <sup>(30)</sup> | Adherence (percentage) <sub>i</sub> = $[(\sum z_i - \sum z_{\min}) \times 100] / (\sum z_{\max} - \sum z_{\min})$ , where $z_i$ was obtained by adding up all the z scores for the favourable Mediterranean dietary component (legumes, cereals, fruit, vegetables, alcohol, MUFA/SFA) and subtracting the z values for <i>trans</i> fat, meat and meat products and dairy products (all foods and nutrients are previously adjusted for total energy intake using the residual method)                                                                                                                                             |
| Mediterranean Score of Panagiotakos (MSP)               | Panagiotakos et al. (2006) <sup>(31)</sup>     | 11 items scoring 0-5 points according to their frequency of consumption: non-refined cereals (+), potatoes (+), fruits (+), vegetables (+), legumes (+), fish (+), red meat and meat products (-), whole-fat dairy products (-), olive oil in cooking (+), moderate alcohol consumption (+).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**TITLE: Should we lower the limit for normal body mass index? Evidence from the SUN cohort.**

**TÍTULO: Deberíamos disminuir el límite para un índice de masa corporal normal? Evidencia de la cohorte SUN.**

**Estefanía Toledo**

(1) Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: etoledo@alumni.unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

(2) Dept. of Preventive Medicine and Quality Management

Hospital Virgen del Camino

C/ Irunlarrea 4

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

**Juan José Beunza**

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: jjbeunza@unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

**Jorge M. Núñez-Córdoba,**

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: jorge.nun@gmail.com

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

**Maira Bes-Rastrollo**

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: mbes@unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6602)

Fax: +34-948425649

**Francisco Javier Basterra-Gortari**

(1) Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: javierbasterra@hotmail.com

Tel. +34-948425600 (Ext 6216)

Fax: +34-948425649

(2) Dept. of Endocrinology

Hospital de Navarra

C/ Irunlarrea 3

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

**Miguel A. Martínez-González**

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: mamartinez@unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6463)

Fax: +34-948425649

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

Prof. Miguel Angel Martinez-Gonzalez

Dept. of Preventive Medicine and Public Health

Medical School-Clinica Universitaria, University of Navarra

c/ Irunlarrea, 1 Ed. Investigacion

31008 Pamplona (Navarra)

Spain

e-mail: mamartinez@unav.es

Tel. +34-948425600 (Ext 6463)

Fax: +34-948425649

## INTRODUCTION

The prevalence of overweight and obesity is increasing overwhelmingly not only in developed but also in developing countries. Thus it has turned to be a global problem that affects all age groups. According to the World Health Organization, in 2005 there were approximately 1.6 billion adults overweight and at least 400 million obese. That is why obesity should no longer be considered an individual issue but rather a population problem and therefore, population-based prevention strategies have been proposed.

Though it has been accepted that the health risks derived from excessive body fat increase with only small increases in body weight, measurement of body fat has frequently been classified in very few categories and the risk within each category has been regarded as homogeneous. Concretely, normal weight is defined as a body mass index (BMI) between 18,5 kg/m<sup>2</sup> and 25 kg/m<sup>2</sup> [1]. In addition, the higher risks associated with an increasing BMI have been observed to be independent of physical activity [2-3].

The aim of this study was to assess whether the risk of hypertension, type 2 diabetes mellitus and/or metabolic syndrome [4] associated with a high BMI is elevated even within the usually considered "normal" limits of BMI (18,5 to 25 kg/m<sup>2</sup>) and to assess the joint association of physical activity and high BMI with the risk of hypertension, type 2 diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in a Spanish cohort followed-up for up to 6 years. We aimed to identify the optimum upper limit for BMI in order to issue recommendations addressed to the general population.

## MATERIAL AND METHODS

### *Study population*

The SUN [Seguimiento Universidad de Navarra (University of Navarra follow-up study)]-cohort is an ongoing, multipurpose, prospective and dynamic cohort of university graduates conducted in Spain. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the University of Navarra.

The study methods have been reported in detail elsewhere [5-6]. Briefly, starting in December 1999, all graduates from the University of Navarra were contacted through mailed questionnaires and received an invitation letter to participate in the study. Later on, university graduates from other universities and university graduates from other associations were also contacted. Voluntary completion of the first questionnaire was considered as informed consent. After the baseline assessment, follow-up was conducted through biennial mailed questionnaires. Non-respondents received up to 5 additional mailings requesting their questionnaire.

Up to July 2008, 20,096 participants were enrolled in the SUN cohort. To warrant a minimum follow-up of two years, 15,829 participants recruited before October 2005 were candidates to be eligible for this analysis because they had spent enough time in the study as to be able to complete at least the 2-year follow-up questionnaire. Among them, the retention rate was 88%. Therefore, we had follow-up information of 13,898 participants. We excluded 2,256 participants due to baseline prevalent hypertension, 348 who reported baseline diabetes mellitus, 107 with a previous history of acute myocardial infarction, 78 who reported stroke in the baseline questionnaire, 723 with cancer history in the baseline ascertainment and 1,936 participants with total caloric intake outside the pre-specified limits (500 kcal/d to 3500 kcal/d in women and 800 kcal/d to 4000 kcal/d in men) [7]. Thus, the effective sample size for the analyses was 10,639 participants.

#### *BMI ascertainment*

Baseline BMI was calculated by dividing the self-reported weight in kg by the square of the self-reported height in m [1]. Self-reported weight and BMI have been previously validated in a subsample of this cohort [8].

#### *Measurement of physical activity*

Physical activity was ascertained with a previously validated 17-item questionnaire [9]. A multiple of the resting metabolic rate (MET score) was assigned to each of these different activities according to published guidelines. This MET score was multiplied by the time spent in each of the different activities and then summed for the overall activities in order to quantify the average intensity of physical activity.

#### *Outcome ascertainment*

We defined a combined end-point considering together the incidence of hypertension, or diabetes mellitus or the metabolic syndrome. Any of them qualified a participant as meeting the end-point. Hypertension was defined by the report of a new medical diagnosis of hypertension during the follow-up period. Self-reported hypertension has been previously validated in this cohort [10]. Cases of self-reported incident type-2 diabetes mellitus were confirmed through medical reports and an additional detailed questionnaire posted to those who self-reported a new diagnosis of diabetes by a medical doctor during the follow-up period [6]. Finally, metabolic syndrome was defined according to the International Diabetes Federation (IDF) criteria, i.e. by the presence of central obesity (waist circumference  $\geq 94$  cm for men and  $\geq 80$  cm for women) plus any two of the following conditions: raised triglycerides ( $> 150$  mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality), reduced HDL-cholesterol ( $<40$  mg/dL for men and  $< 50$  mg/dL for women or specific treatment for this lipid abnormality), raised blood pressure (systolic  $\geq 130$  mm Hg or diastolic  $\geq 85$  mm Hg or treatment for hypertension) or raised fasting plasma glucose (fasting plasma glucose  $\geq 100$  mg/dL or diagnosed type 2 diabetes) [4].

### *Assessment of other covariates*

Age, sex and family history of diabetes or hypertension were addressed in the baseline questionnaire.

Dietary habits of the participants were ascertained by a 136-item food-frequency questionnaire previously validated in Spain [11]. The questionnaire was based on typical portion sizes that were multiplied by the frequency of consumption of each food item. Nutrient composition of the diet was derived with the use of Spanish food composition tables.

The adherence to the Mediterranean Food Pattern was assessed by the score proposed by Trichopoulou et al [12]. The definition of the MFP was operationalized by developing an a priori 10-point score. A value of 0 or 1 was assigned to each of nine indicated components with the use of the sex-specific median as the cut-off point. For beneficial components (vegetables, legumes, fruits and nuts, cereal, and fish), participants whose consumption was below the median were assigned a value of 0, and a value of 1 otherwise. For components presumed to be detrimental (meat and dairy products), participants whose consumption was below the median were assigned a value of 1, and a value of 0 otherwise. A value of 1 was given to men consuming from 10 g to less than 50 g of alcohol per day and to women consuming from 5 g to 25 g. For lipid intake, the ratio of monounsaturates to saturates (MUFA/SFA ratio) was calculated. Participants were categorized into a low (0-2), intermediate (3-6) or high adherence (7-9) to the Mediterranean Food Pattern.

### *Statistical analysis*

All food and nutrient intakes were adjusted with the residual method, separately for men and women [7].

We fitted crude non-conditional logistic regression models across increasing categories of BMI and across increasing categories of physical activity, using BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> according to *Willett et al* [13] and total leisure-time physical activity < 15 MET-h/wk –approximately the first tertile- as the reference category, respectively. Multivariable non-conditional regression models were fitted adjusting for age, sex, physical activity (when assessing the relationship between BMI and the outcome), BMI (when assessing the relationship between physical activity and the outcome), low fat dairy products consumption, sodium intake, the Mediterranean Food Pattern score (3 categories) and olive oil consumption. Foods and nutrients (low-fat dairy products, sodium, olive oil) were introduced categorized into quintiles in order to avoid making specific assumptions about the shape of their relationship with the outcome and minimize the influence of outliers [7]. For the linear trend tests, we treated the exposure as linear.

Statistical interaction was assessed by likelihood ratio tests, comparing full models, including interaction terms, with reduced models without interaction terms.

We also evaluated the nonparametric association between BMI and the outcome fitting nonparametric regression curves (regression cubic splines) which we adjusted for age, sex and physical activity [14].

All p-values are two-tailed and statistical significance was set at  $p < 0.05$  a priori. Analysis were performed with SPSS version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) and SAS software version 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary NC).

## RESULTS

The baseline characteristics of the cohort are shown in Table 1. Participants with a higher BMI were more likely to be men, older and less physically active, and to have a higher alcohol consumption and a lower caloric intake. More physically active participants

were prone to have a higher caloric and fiber intake and a higher consumption of low-fat dairy products but a lower consumption of olive oil.

During a median follow-up period of 4.8 years, we observed 768 new cases of the combined end-point; among them were included 636 participants who developed hypertension; the rest of them developed either diabetes, the metabolic syndrome or several combinations of these conditions.

Tables 2 and 3 present the OR for developing the combined end-point (hypertension or type 2 diabetes mellitus or the metabolic syndrome) across increasing categories of BMI and physical activity, respectively. The OR for the combined end-point monotonically increased across increasing categories of BMI, independently of age, sex and physical activity. The ORs for categories of BMI <22 (ref.), 22-23.49, 23.5-24.99, 25-26.49, 26.5-27.99, 28-29.99, and  $> 30 \text{ kg/m}^2$  are shown in table 3. When we merged some of these categories according to the commonly used classification (data not shown) the multivariate-adjusted ORs for the risk of the combined end-point were 1.4 (95% CI: 1.1-1.7) for BMI 22-24.9  $\text{kg/m}^2$ , 2.7 (2.1-3.5) for 25-29.9  $\text{kg/m}^2$  and 4.0 (2.8-5.6) for  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Participants with a BMI of 22-24.9  $\text{kg/m}^2$  –usually considered as "normal" in the current classification- had therefore a statistically significant increased risk of developing the outcome. Additional adjustment for low-fat dairy products consumption, sodium intake, adherence to Mediterranean Food Pattern and olive oil consumption did not change neither the point estimates nor the confidence intervals (data not shown). We found no statistically significant interaction for BMI and physical activity, sex or smoking habit. Considering physical activity, participants with a leisure-time physical activity level greater or equal to 15 MET-h/wk showed a reduced risk for developing the combined end-point than more sedentary participants. However, we found results suggesting a threshold effect and leisure-time physical activity levels above 30 MET-h/wk did not further reduce

the risk for the combined end-point. Thus the OR (95% CI) for physical activity  $\geq 15$  METs-h/week was 0.8 (0.7-0.9).

Table 4 shows the association between the joint classification of BMI and physical activity and the incidence of the combined end-point. We found no differential effect between participants with a higher or a lower physical activity during leisure time.

The spline curve for the association between BMI and the outcome is displayed in Figure 1. The test for curvature was not statistically significant. The significantly elevated risk for the combined outcome started well below 24 kg/m<sup>2</sup>.

## DISCUSSION

In the present study we found a monotonic linear association between BMI and the incidence of either hypertension, type 2 diabetes or the metabolic syndrome starting at levels considerably below the usually accepted lower limits of normality, whereas physical activity showed a threshold effect for the same outcome. Both the effects of BMI and physical activity were independent of each other.

The current cut-off point for the classification of the population according to their BMI into normal weight (20-24,9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obese ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) was established considering the cut-off points for the effect of BMI on total mortality [1]. However, the shape of the relationship between these two variables is unclear and it has been described as either J-, U- or linearly-shaped. Nevertheless, epidemiologic studies dealing with this issue are fraught with methodological biases, such as reverse causation bias –weight loss might be attributable to subclinical disease-, confounding especially by smoking, and undue removal of the physiologic effects of excess fatness such as hypertension and hyperglycaemia (because they are mistakenly controlled for in multivariate analyses)- thus overestimating the risks associated to low

BMI and underestimating the risks associated to high BMI [13]. In fact, some studies that have tried to remove these biases have found a linear association between BMI and mortality, even in the officially considered "non-obese" range, at least at younger ages [15-19] although this result was not replicated in some study [20]. Evidence suggests that there might be an increased risk for mortality derived from a higher BMI starting between 22-24 kg/m<sup>2</sup>, i.e., even within the officially considered "non-overweight" range (<25 kg/m<sup>2</sup>).

Besides this, an increased BMI has a substantial impact not only on mortality but also on an increased incidence of major chronic diseases, thus impairing health care costs and quality of life [21]. It has been suggested that obesity may have approximately the same impact on chronic health conditions as 20 years of smoking. Much of this impact is due to chronic disease burden related to hypertension, diabetes and the metabolic syndrome. That is why there is interest in studying the association between BMI and these outcomes in order to set an adequate cut-off point to define normality or the "ideal" weight.

Consistently with our results, some studies have also found an increased risk of hypertension, hypercholesterolemia or diabetes in men within levels of BMI under 25 kg/m<sup>2</sup> [22]. Likewise, a monotonic increase for the risk of hypertension according to BMI was observed in women starting below 25 kg/m<sup>2</sup> [23]. In this latter study, an increased risk for hypertension was found for women with a BMI of only 20-21.9 kg/m<sup>2</sup> in comparison with women with a BMI of < 20 kg/m<sup>2</sup> and a change of only 1 kg/m<sup>2</sup> in BMI was associated with a 12% increase in risk for hypertension. Accordingly, there is some evidence that women with a BMI 22-22.9 kg/m<sup>2</sup> have a higher RR for type 2 diabetes mellitus [24]. BMI in the range 23-24.9 kg/m<sup>2</sup> has been associated with a substantially higher risk of diabetes mellitus [25] and the association between what is conventionally considered as a normal BMI and the risk for diabetes persisted even after adjustment for waist-to-hip ratio although this association disappeared after adjusting for waist

circumference [26-27]. Furthermore, Hu et al. found that the most important risk factor for type 2 diabetes was an elevated BMI and even a BMI of 23-24.9 kg/m<sup>2</sup> was associated with a substantially higher risk [25]. In this context, the interest of our findings is that for the first time, we present similar prospective results in a Spanish population. In this highly educated and considerably slim sample, a third of the participants had BMI levels between 22-25 kg/m<sup>2</sup>. According to the currently established guidelines, they will consider themselves as being within the range of a healthy weight. However, our results show that they had a significantly increased risk of developing hypertension, diabetes or the metabolic syndrome compared to those with BMI under 22 kg/m<sup>2</sup>. Therefore, the impact of changing the current guidelines will be substantial from the point of view of the population strategy of preventive medicine [28].

BMI and physical activity were independent predictors of hypertension, type 2 diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. Thus, our results indirectly support the findings of other studies in which obesity and physical activity were independent predictors of coronary heart disease and total mortality [2-3].

We acknowledge that our study has some limitations. First, since all participants in our study were university graduates, this sample is not representative of the general population. However, there is no biological argument to think that our results might not be generalizable to other population groups. Moreover, because the prevalence of obesity in our study sample (3.1%) is much lower than in the general population (20%) [29] the magnitude of the impact of elevated BMI in the general population is expected to be much higher than in our study sample. Second, our cohort is relatively young. The effect of body weight has been shown to be stronger among younger people [23,30]. Thus, our results may overestimate the impact of obesity on cardiovascular outcomes. Third, we relied on self-reported information for some of the outcomes and the exposures in our cohort.

Nevertheless, self-reported information regarding BMI and hypertension has been validated in this cohort previously [7,9]. Fourth, as in all observational studies, residual confounding might be a potential explanation of our findings. We do not consider this hypothesis to be very likely since additional adjustment for other potential confounders hardly changed the point estimates or the confidence intervals of the observed ORs. Thus, we do not think that not accounting for unmeasured variables might be a likely explanation for our results.

Our findings suggest that no threshold at 25 kg/m<sup>2</sup> exists for BMI on metabolic outcomes or hypertension. In fact, people with a BMI between 22 and 24.9 kg/m<sup>2</sup> were at higher risk of developing hypertension, type 2 diabetes and/or metabolic syndrome than subjects with a BMI < 22kg/m<sup>2</sup>. Therefore, our results deserve consideration to judging whether the upper cut-off point for “normal” weight should be lower than 25 kg/m<sup>2</sup> at least for young adults.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We are indebted to the participants of the SUN study for their continued cooperation and participation. We also thank other members of the SUN study group including: C de la Fuente, Z Vazquez, S Benito, J A Martinez, J de Irala, M Segui-Gomez, A Marti, F Guillen-Grima, M Serrano-Martinez, University of Navarra; M Delgado-Rodriguez, University of Jaen; J Llorca, University of Cantabria; A Sanchez-Villegas, University of Las Palmas. We thank the members of the Department of Nutrition of the Harvard School of Public Health (A Ascherio, F B Hu, W C Willett) who helped us to design the SUN study.

This project has been funded by the Spanish Government (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias projects PI030678, PI040233, PI042241,

PI050514, PI050976, PI070240; RD 06/0045) and the Navarra Regional Government (Department of Health, PI41/2005).

## **ABSTRACT**

### **Background and objectives**

Although health risks associated to excessive body fat increase with small increases in body weight, measurement of body fat is usually grouped in very few categories. The aim of our study was to assess whether the risk for a combined end-point including the incidence of either hypertension, diabetes mellitus or the metabolic syndrome was elevated even within the “normal” limits of body-mass index (BMI).

### **Material and methods**

10,639 initially healthy university graduates participating in the SUN dynamic cohort were followed-up for a variable period ranging 2 to 6 years. Baseline BMI and physical activity were the major exposures. The combined end-point was defined by the incidence of either hypertension, type 2 diabetes or the metabolic syndrome during the follow-up period.

We fitted non-conditional logistic regression models and nonparametric regression models (cubic splines)

### **Results**

We found a monotonic linear association between BMI and the combined end-point. The multivariate-adjusted odds ratios for the combined end-point were 1.4 (95% CI: 1.1-1.7) for BMI 22-24.9 kg/m<sup>2</sup>, 2.7 (2.1-3.5) for 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> and 4.0 (2.8-5.6) for  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. We observed a threshold effect in the association between physical activity and the combined end-point multivariate-adjusted odds ratio = 0.8 (0.7-0.9) for  $> 15$  METs-h/week.

### **Conclusions**

Our findings suggest that there is no threshold at 25 kg/m<sup>2</sup> for BMI on metabolic outcomes or hypertension. These results deserve consideration for judging whether the cut-off point for “normal” weight should be lowered.

## **RESUMEN**

### **Fundamento y objetivo**

Aunque el riesgo asociado a excesiva adiposidad aumente con pequeños incrementos en el peso, la medida de la grasa corporal (índice de masa corporal, IMC) se ha agrupado frecuentemente en pocas categorías. Este estudio pretende valorar si el riesgo de un desenlace combinado incluyendo la incidencia de hipertensión, diabetes o síndrome

metabólico se eleva incluso dentro del rango considerado habitualmente como normal para el IMC.

### **Material y métodos**

10.639 graduados universitarios inicialmente sanos de la cohorte dinámica SUN fueron seguidos durante un periodo variable de 2 a 6 años. El IMC y el ejercicio al inicio del estudio fueron las exposiciones estudiadas. Se definió un desenlace combinado que incluía la incidencia de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico durante el seguimiento.

Se ajustaron modelos de regresión logística no condicional y no paramétricos (*cubic splines*).

### **Resultados**

Se halló una asociación lineal monotónica entre el IMC y el desenlace combinado. Las odds ratios multivariantes para el desenlace combinado fueron 1,4 (IC 95%: 1,1-1,7) para IMC 22-24,9 kg/m<sup>2</sup>, 2,7 (2,1-3,5) para 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> y 4,0 (2,8-5,6) para  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Se observó un efecto umbral en la asociación entre ejercicio y el desenlace combinado odds ratio ajustada = 0,8 (0,7-0,9) para  $>15$  METs-h/semana.

### **Conclusiones**

Los resultados sugieren que no hay un efecto umbral en IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> para desenlaces metabólicos o hipertensión y deberían tenerse en cuenta para juzgar si se debe establecer un límite menor que 25 kg/m<sup>2</sup> como criterio de “normalidad” para el IMC.

**Key words:** Hypertension, metabolic syndrome, diabetes, blood pressure, physical activity, longitudinal studies.

**Palabras clave:** Hipertensión, síndrome metabólico, diabetes, presión arterial, actividad física, estudio longitudinal.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el

establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96.

2. Li TY, Rana JS, Manson JAE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006;113:499-506.

3. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JAE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004;351:2694-2703.

4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.

5. 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* 1993;22:512-519.

6. Martinez-Gonzalez MA, Fuente-Arrillaga CD, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-1351.

7. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed. New York, NY:Oxford University Press, 1998.

8. Bes-Rastrollo M, Pérez Valdivieso JR, Sánchez-Villegas A, et al. Validación del peso e índice de masa corporal auto-declarados de los participantes de una cohorte de graduados universitarios. *Rev Esp Obes* 2005;3:183-189.

9. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, et al. Validation of the Spanish versión of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 2005;8:920-927.
10. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health* 2005;5:94.
11. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-519.
12. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
13. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427-434.
14. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: Alternatives to Categorical Analysis. *Epidemiology* 1995;6:356-365.
15. van Dam RM, Willett WC, Manson JAE, Hu FB. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med* 2006;145:91-97.
16. Gelber RP, Kurth T, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Body mass index and mortality in men: evaluating the shape of the association. *Int J Obes* 2007;31:1240-1247.
17. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1985;103:1006-1009.
18. Manson JAE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Eng J Med* 1995;333:677-85.

19. Stevens J, cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Eng J Med* 1998;338:1-7.
20. Jee SH, Sull JW, Park J, Lww SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Eng J Med* 2006;355:779-87.
21. Hu B. Overweight and increased cardiovascular mortality. No French paradox. *Hypertension* 2005;46:645-646.
22. Williams PT, Hoffman K, La I. Weight-related increases in hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes risk in normal weight male and female runners. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1811-9.
23. Huang Z, Willett WC, Manson JAE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-88.
24. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzke A, Manson JAE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-486.
25. Hu F, Manson JAE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
26. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, manson JAE. Body fat distribution and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. *Am J Epidemiol* 1997;145:614-19.
27. 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.

28. Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM, del Rey Calero J. Comer menos grasa para prevenir la cardiopatía isquémica. Impacto potencial de las estrategias poblacional e individual de control de la colesterolemia en España. *Med Clin (Barc)* 1993 Jun 12;101(3):81-6.
29. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
30. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzman MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-778.

**Table 1. Distribution of potential confounders according to Body mass index (BMI) and physical activity distribution. The SUN study.**

|                                    | BMI categories (kg/m <sup>2</sup> ) |             |             |             |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                    | <22                                 | 22-24.99    | 25-29.99    | ≥ 30        |
| (n)                                | 4246                                | 3647        | 2414        | 332         |
| % Females                          | 89.1                                | 54.0        | 29.7        | 33.4        |
| Age                                | 32.3 (8.9)                          | 37.5 (10.8) | 41.6 (11.2) | 42.1 (11.2) |
| Physical activity (METS-h/wk)      | 23.8 (21.2)                         | 25.4 (22.8) | 24.0 (21.2) | 18.7 (15.6) |
| Total energy intake (kcal/d)       | 2377 (588)                          | 2384 (620)  | 2359 (640)  | 2318 (648)  |
| Carbohydrate intake (% E)          | 43.6 (7.2)                          | 43.5 (7.2)  | 42.8 (7.4)  | 41.4 (8.5)  |
| Fat intake (% E)                   | 37.2 (6.6)                          | 36.5 (6.4)  | 36.3 (6.4)  | 37.5 (7.3)  |
| Saturated fat intake (% E)         | 12.8 (3.2)                          | 12.6 (3.1)  | 12.5 (3.2)  | 12.9 (3.5)  |
| Protein intake (% E)               | 17.9 (3.1)                          | 18.0 (3.0)  | 18.2 (3.3)  | 18.4 (3.3)  |
| Alcohol intake (g/d)               | 4.1 (6.1)                           | 6.6 (9.5)   | 9.2 (12.0)  | 9.7 (14.2)  |
| Fibre intake (g/d)                 | 26.7 (10.4)                         | 26.7 (10.2) | 26.8 (10.2) | 25.5 (9.4)  |
| Na intake (g/d)                    | 3.2 (2.0)                           | 3.4 (1.9)   | 3.6 (2.1)   | 3.4 (1.5)   |
| Low-fat dairy consumption (g/d)    | 218 (249)                           | 214 (246)   | 212 (236)   | 226 (259)   |
| Olive oil consumption (g/d)        | 22.2 (17.1)                         | 22.1 (16.2) | 22.0 (16.4) | 20.9 (15.9) |
| Adherence to Mediterranean diet    | 4.2 (1.7)                           | 4.3 (1.7)   | 4.4 (1.8)   | 4.3 (1.6)   |
| Family history of hypertension (%) | 39.1                                | 37.2        | 36.2        | 36.5        |
| Family history of diabetes (%)     | 13.8                                | 13.2        | 13.1        | 12.6        |

**Table 1 (continuation). Distribution of potential confounders according to Body mass index (BMI) and physical activity distribution. The SUN study.**

|                                      | Leisure-time physical activity categories (METs-h/wk) |             |             |             |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                      | <15                                                   | 15-29.99    | 30-44.99    | 45+         |
| (n)                                  | 4247                                                  | 3383        | 1656        | 1353        |
| % Females                            | 67.1                                                  | 63.8        | 57.4        | 45.8        |
| Age                                  | 36.8 (10.7)                                           | 36.4 (10.9) | 36.1 (11.1) | 36.0 (11.2) |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.3 (3.4)                                            | 23.1 (3.2)  | 23.0 (3.1)  | 23.2 (2.9)  |
| Total energy intake (kcal/d)         | 2311 (605)                                            | 2378 (598)  | 2431 (622)  | 2487 (640)  |
| Carbohydrate intake (% E)            | 42.9 (7.4)                                            | 43.4 (7.2)  | 43.7 (7.3)  | 43.9 (7.4)  |
| Fat intake (% E)                     | 37.3 (6.6)                                            | 36.7 (6.3)  | 36.5 (6.5)  | 35.8 (6.6)  |
| Saturated fat intake (% E)           | 12.9 (3.2)                                            | 12.6 (3.1)  | 12.5 (3.1)  | 12.3 (3.3)  |
| Protein intake (% E)                 | 18.0 (3.2)                                            | 18.0 (3.1)  | 17.9 (3.0)  | 18.2 (3.1)  |
| Alcohol intake (g/d)                 | 6.0 (9.9)                                             | 6.3 (9.0)   | 6.4 (8.9)   | 7.1 (9.7)   |
| Fibre intake (g/d)                   | 25.7 (9.7)                                            | 26.6 (10.0) | 27.3 (10.6) | 29.1 (11.7) |
| Na intake (g/d)                      | 3.4 (2.0)                                             | 3.3 (1.8)   | 3.4 (2.3)   | 3.3 (2.0)   |
| Low-fat dairy consumption (g/d)      | 207 (242)                                             | 221 (242)   | 218 (249)   | 228 (261)   |
| Olive oil consumption (g/d)          | 22.2 (17.1)                                           | 22.1 (16.2) | 22.0 (16.4) | 20.9 (15.9) |
| Adherence to Mediterranean diet      | 4.1 (1.7)                                             | 4.3 (1.7)   | 4.4 (1.8)   | 4.5 (1.7)   |
| Family history of hypertension (%)   | 39.1                                                  | 37.2        | 36.2        | 36.5        |
| Family history of diabetes (%)       | 13.8                                                  | 13.2        | 13.1        | 12.6        |

Means (standard deviations) unless otherwise stated.

**Table 2. Odds ratios (95% CI) for developing diabetes, hypertension or the metabolic syndrome during follow-up according to baseline body mass index. The SUN study.**

| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | n    | Incidence<br>(%) | Age, sex-adjusted<br>OR<br>(95% CI) | OR* (95% CI)  | p for trend |
|-----------------------------|------|------------------|-------------------------------------|---------------|-------------|
| <22                         | 4246 | 2.9              | 1 (ref.)                            | 1 (ref.)      |             |
| 22-23.49                    | 1892 | 4.3              | 1.1 (0.8-1.5)                       | 1.1 (0.8-1.4) |             |
| 23.5-24.99                  | 1755 | 8.0              | 1.7 (1.3-2.2)                       | 1.7 (1.3-2.2) |             |
| 25-26.49                    | 1149 | 11.8             | 2.3 (1.7-3.0)                       | 2.3 (1.7-3.0) |             |
| 26.5-27.99                  | 768  | 16.1             | 3.1 (2.3-4.2)                       | 3.0 (2.3-4.1) |             |
| 28-29.99                    | 497  | 19.1             | 3.9 (2.8-5.3)                       | 3.7 (2.7-5.1) |             |
| ≥ 30                        | 332  | 20.5             | 4.3 (3.0-6.1)                       | 4.1 (2.9-5.8) | < 0.001     |

**\*Age-, sex-, and physical activity (in 5 categories)-adjusted OR.**

**Table 3. Odds ratios (95% CI) for developing diabetes, hypertension or the metabolic syndrome during follow-up according to baseline leisure-time physical activity. The SUN study.**

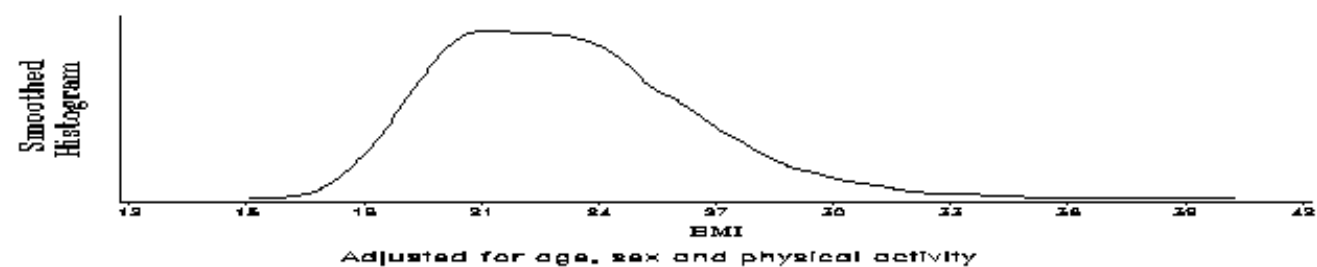
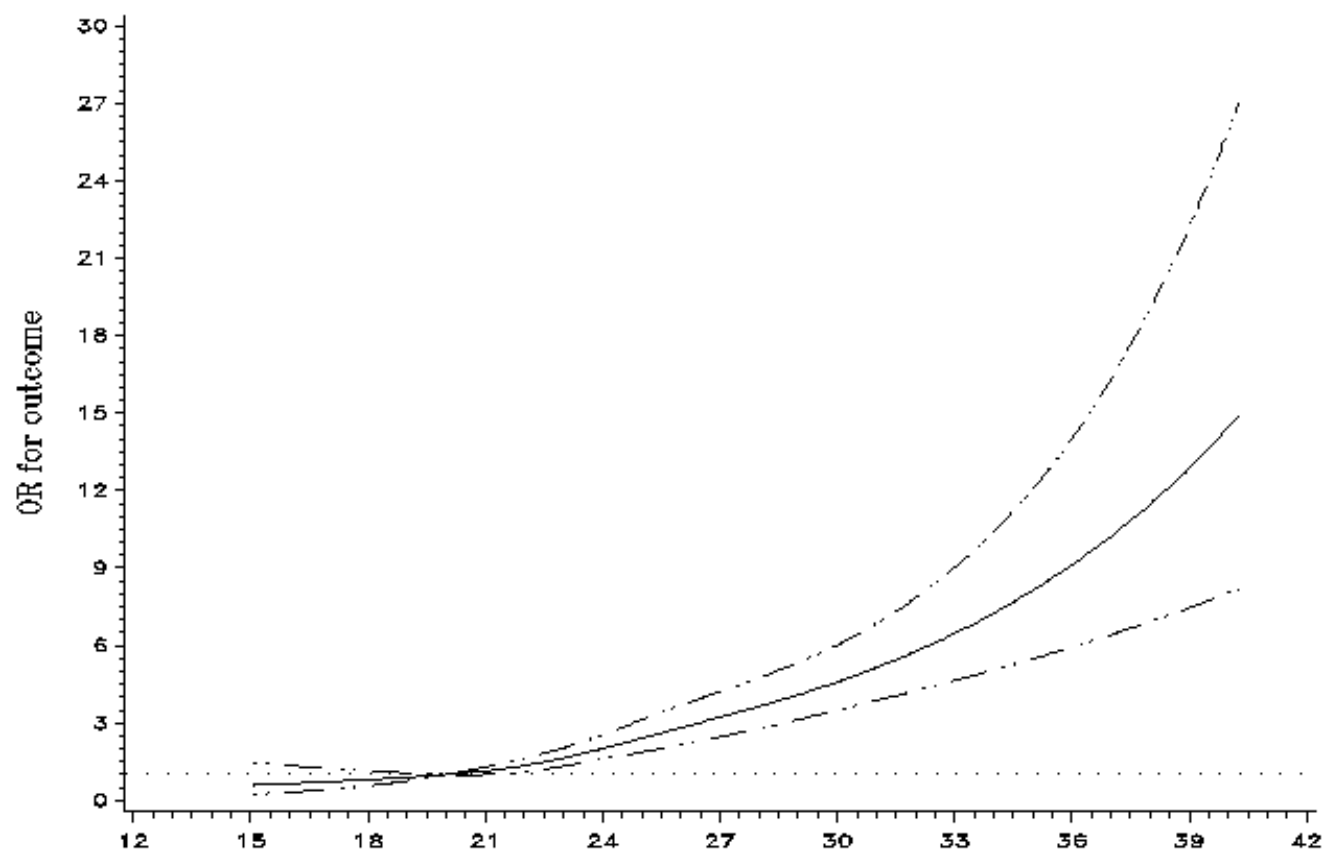
| METS-<br>h/week | n    | Incidence<br>(%) | Age, sex-adjusted<br>OR<br>(95% CI) | OR* (95% CI)     | p for trend* |
|-----------------|------|------------------|-------------------------------------|------------------|--------------|
| <15             | 4247 | 8.2              | 1 (ref.)                            | 1 (ref.)         |              |
| 15-29.99        | 3383 | 6.5              | 0.76 (0.64-0.91)                    | 0.80 (0.66-0.96) |              |
| 30-44.99        | 1656 | 6.3              | 0.69 (0.55-0.88)                    | 0.75 (0.59-0.95) |              |
| 45+             | 1353 | 6.9              | 0.71 (0.56-0.91)                    | 0.81 (0.63-1.0)  | 0.04         |

**\*Age-, sex-, and BMI-adjusted OR.**

**Table 4. Age- and sex-adjusted odds ratios (95% CI) for developing diabetes, hypertension or the metabolic syndrome during follow-up according to baseline body mass index and physical activity. The SUN study.**

| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Active ( $\geq$ 15 METs-h/week) | Sedentary (< 15 METS-h/week) |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| <22                      | 1 (ref.)                        | 1.1 (0.8-1.6)                |
| 22-23.49                 | 0.9 (0.6-1.4)                   | 1.4 (0.9-2.1)                |
| 23.5-24.99               | 1.6 (1.1-2.3)                   | 2.0 (1.4-2.9)                |
| 25-26.49                 | 2.0 (1.4-2.8)                   | 3.1 (2.1-4.5)                |
| 26.5-27.99               | 3.1 (2.1-4.4)                   | 3.4 (2.3-5.1)                |
| 28-29.99                 | 3.6 (2.4-5.5)                   | 4.4 (2.9-6.6)                |
| $\geq$ 30                | 4.1 (2.5-6.6)                   | 4.8 (3.0-7.6)                |

# Hypertension, diabetes mellitus or metabolic syndrome according to BMI



**X. ANEXO 2: Consentimiento informado y  
cuestionarios del estudio PREDIMED**



























**XI. ANEXO 3: Carta de invitación y  
cuestionarios del estudio SUN**





























