



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**EFFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS
SOBRE EL SÍNDROME METABÓLICO
Y LA MORTALIDAD TOTAL EN LA COHORTE SUN**

Alejandro Fernández Montero

Pamplona, 2013



**Memoria presentada por el licenciado
D. Alejandro Fernández Montero, para optar
al grado de Doctor por la Universidad de Navarra.**

Firmado: D. Alejandro Fernández Montero

Pamplona, 11 de abril de 2013

El Prof. Miguel Ángel Martínez González

CERTIFICA:

Que los trabajos de investigación que se exponen en la Memoria de Tesis Doctoral "**EFECTO DEL CONSUMO DE FRUTOS SECOS SOBRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA MORTALIDAD TOTAL EN LA COHORTE SUN**", han sido realizados bajo su dirección por el licenciado en Medicina Alejandro Fernández Montero y está conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal designado por la Universidad de Navarra.

Firmado: Prof. Miguel Ángel Martínez González.

Pamplona, 9 de mayo de 2013

A mi mujer Laura

AGRADECIMIENTOS

A todos los participantes de la cohorte SUN, especialmente a aquellos que colaboraron con el estudio de validación de los componentes de síndrome metabólico.

A mi director de tesis, el Prof. Miguel Ángel Martínez González, por su empeño en hacerme mejor persona.

Al equipo de investigadores de la cohorte SUN y a todo el personal del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra, por su ayuda prestada.

A Blanca Galarraga y Miriam Gómez por la revisión de esta tesis y a Ignacio Castiella por sus fotografías.

A mi familia y a todas las personas que han estado apoyándome en todo momento, ayudándome y alentándome para que consiguiese realizar este trabajo.

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

A la Universidad de Navarra.

A todos ellos, ¡gracias!

ÍNDICE

ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	19
1. SÍNDROME METABÓLICO	21
1.1. Evolución histórica	
1.2. Definiciones previas de síndrome metabólico	
1.3. Nueva definición armonizada de síndrome metabólico	
1.4. Epidemiología descriptiva del síndrome metabólico	
1.5. Epidemiología analítica del síndrome metabólico	
2. DIETA MEDITERRÁNEA Y CONSUMO DE FRUTOS SECOS	35
3. FRUTOS SECOS	38
3.1. Composición de los frutos secos	
3.2. Efectos beneficiosos de los frutos secos	
3.3. Consumo de frutos secos y riesgo de síndrome metabólico y sus componentes	
3.4. Consumo de frutos secos y mortalidad total	
4. PLANTEAMIENTO	54
OBJETIVOS	57
1. OBJETIVO GENERAL	59
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59

MÉTODOS	61
1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO	63
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO: LA COHORTE SUN	66
3. DEFINICIÓN DE CASO DE SÍNDROME METABÓLICO	71
4. VALORACIÓN DE LA MORTALIDAD	73
5. CONSUMO DE FRUTOS SECOS	73
6. DIETA MEDITERRRÁNEA, ESTILOS DE VIDA Y OTRAS VARIABLES	74
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
RESULTADOS	83
1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO	85
2. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES ESPECÍFICOS	87
3. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y MORTALIDAD TOTAL	99
DISCUSIÓN	107
1. VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO	109
2. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES ESPECÍFICOS	112
3. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y MORTALIDAD	115
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	117
5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO	121

6. IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA	123
CONCLUSIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	129
ANEXOS	141
1. CUESTIONARIOS DEL PROYECTO SUN	143
2. ARTÍCULO PUBLICADO SOBRE EL ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO	167
3. ARTÍCULO PUBLICADO SOBRE CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO	175
4. ARTÍCULO ENVIADO A LA REVISTA <i>NUTRITION,</i> <i>METABOLISM & CARDIOVASCULAR DISEASES</i> SOBRE CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y MORTALIDAD TOTAL	187

ABREVIATURAS

AAEC: Asociación Americana de Endocrinología Clínica

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

CCI: coeficiente de correlación intra-clase

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

ECV: enfermedad cardiovascular

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

EPIC: Estudio de Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición

FFQ: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IMC: índice de masa corporal

IWHS: Iowa Womens' Health Study

LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

METs: índices de equivalentes metabólicos

NCEP-ATPIII: Tercer informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos

NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey

NHS: Nurses' Health Study

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PHS: Physicians' Health Study

RR: riesgo relativo

SM: síndrome metabólico

SMP: síndrome metabólico premórbido

SUN: Estudio Seguimiento Universidad de Navarra

TG: triglicéridos

INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME METABÓLICO

1.1. Evolución histórica

Se denomina Síndrome Metabólico (SM) a un conjunto de patologías interrelacionadas entre sí, que aparecen en un mismo individuo incrementando su riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV) y Diabetes Mellitus (DM) tipo 2.⁽¹⁾

Actualmente está generalmente aceptado que el SM está constituido por obesidad de distribución central, disminución de las concentraciones del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), elevación de niveles de triglicéridos (TG), aumento de la presión arterial e hiperglucemia,⁽¹⁾ pero esto no siempre ha sido así.

El SM no es un concepto nuevo, ya fue descrito hace casi 100 años por Kylin, médico sueco, que estableció, por primera vez, una asociación entre hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia y gota.⁽²⁾ Posteriormente en 1947, Vague definió un fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (llamada obesidad androide o masculina o central) y describió que se asociaba con alteraciones metabólicas varias como la diabetes y la ECV.⁽³⁾ Gerald Reaven fue quien definió en 1988 el término clínico de Síndrome X, descrito como la presencia de un conjunto de interacciones metabólicas cuyo rasgo principal era la resistencia a la insulina y que predisponía a los enfermos a padecer HTA, hiperlipidemia y DM.⁽⁴⁾ Múltiples autores recalcaron la importancia de la asociación de estos factores de riesgo, acuñando diversos términos como *Cuarteto de la Muerte*, *Síndrome de Resistencia a la Insulina* o *Síndrome Cardiometabólico*.⁽⁴⁻⁶⁾

No fue hasta 1998 cuando nació la primera definición oficial de Síndrome Metabólico creada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud. (OMS) Desde entonces diversas definiciones alternativas de SM han sido propuestas por distintos grupos de trabajo.

Todas las definiciones comparten los componentes esenciales del SM: intolerancia a la glucosa, dislipemia, HTA y obesidad, pero con marcadas diferencias en los valores umbrales y en ciertos componentes clínicos.

1.2. Definiciones previas de síndrome metabólico

1) Síndrome metabólico según la OMS.⁽⁷⁾

Esta definición fue publicada por la OMS en 1998, dentro del informe "Definición, diagnóstico y clasificación de la DM y sus complicaciones" para intentar establecer una herramienta de trabajo que identificara a individuos con SM.

Según esta definición de la OMS la presencia de resistencia a la insulina es criterio necesario para el diagnóstico de SM ya que considera que es la causa común para todos los demás factores de riesgo. En esta definición se consideraban los siguientes criterios diagnósticos:

- Demostración de alteración de la glucemia basal.
- Intolerancia a la glucosa.
- DM tipo 2.
- Y/o resistencia a la insulina (utilizando la técnica del "pinzamiento" glucémico hiperinsulinémico).⁽⁸⁾

Y al menos dos de los siguientes:

- Presión arterial \geq a 140-90 mmHg
- Dislipemia (TG $>$ a 150 mg/dl y/o colesterol HDL $<$ 35 -39 mg/dl en hombres y mujeres).
- Obesidad (cociente cintura/cadera $>$ 0.9-0.85 en hombres y mujeres respectivamente y/o índice de masa corporal $>$ 30 kg/m²).
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina \geq 20 mg/min).

La microalbuminuria es, para la OMS, un importante predictor de riesgo cardiovascular, pero para su estimación son necesarias técnicas algo más complejas y costosas. Por este motivo esta definición resultó ser poco aplicable en la práctica médica diaria.

2) Síndrome metabólico según el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR).⁽⁹⁾

El EGIR consideró que la resistencia a la insulina era la causante de la aparición de este síndrome y por tanto propuso usar el término de Síndrome de Resistencia a la Insulina.

Consideraba como criterio diagnóstico la presencia de resistencia a la insulina además de dos o más de los siguientes criterios:

- Obesidad central (circunferencia abdominal $>$ 90 cm en hombres y $>$ 80 cm en mujeres).
- TG \geq 180 mg/dl y/o HDL colesterol $<$ 40 mg/dl o tratamiento específico.
- Presión arterial \geq 140-90 mmHg o tratamiento específico.

- Glucemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Esta definición se basaba en la concentración de insulina en ayunas, siendo más aplicable que la definición previa de la OMS, pero excluyendo a los pacientes diabéticos.

- 3) Síndrome metabólico según el Tercer informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos (NCEP-ATP III).⁽¹⁰⁾

En el año 2001 el grupo de trabajo del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) creó una nueva definición de SM basada en la presencia de tres o más alteraciones metabólicas de entre las siguientes:

- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres).
- TG ≥ 150 mg/dl.
- HDL colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.
- Glucemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dl (El punto de corte de 110 mg/dl para glucemia se estableció en 2001, pero siguiendo directrices de la American Diabetes Association en 2004 se bajó a 100 mg/dl).

Esta definición ya no consideraba esencial para el diagnóstico la presencia de una alteración en el metabolismo de la insulina. Se tuvieron en cuenta parámetros clínicos mucho más accesibles y coste-efectivos.

4) Síndrome metabólico según la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AAEC).⁽¹¹⁾

En el 2002 la AACE publicó unos criterios diagnósticos de síndrome metabólico haciendo referencia otra vez al término de Síndrome de Resistencia a la Insulina. Estos criterios tomaban parte de los criterios previos de la OMS y parte de los de NCEP-ATPIII. No consideraron necesario para el diagnóstico el cumplir un número mínimo de criterios, pues el diagnóstico final se basaba en el juicio clínico del médico.

Ampliaron el concepto incluyendo algunas situaciones clínicas como el síndrome de ovario poliquístico, la Acantosis nígricans y el hígado graso no alcohólico, entre otras.

- Criterios mayores
 - Resistencia a la Insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa).
 - Acantosis nígricans.
 - Obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm en hombres y > de 88 cm en mujeres).
 - Dislipemia (colesterol HDL <45 mg/dl en mujeres y <35 mg/dl en hombres o TG >150 mg/dl).
- Criterios menores
 - Hipercoagulabilidad.
 - Síndrome del ovario poliquístico.
 - Disfunción endotelial.
 - Microalbuminuria.

- Cardiopatía isquémica.
- HTA.
- Intolerancia a la glucosa o DM tipo2.
- Hiperuricemia.

5) Síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes (IDF).⁽¹²⁾

En el año 2005 la IDF estableció la nueva definición de SM con el objetivo de convertirse en una única herramienta, sencilla y útil para la práctica clínica. Para el diagnóstico de SM consideraban imprescindible la obesidad abdominal teniendo en cuenta las diferencias étnicas (en europeos circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres y \geq de 80 cm en mujeres). Según la IDF, para el diagnóstico de síndrome metabólico el criterio de obesidad abdominal debería además acompañarse de dos o más de los siguientes factores:

- TG ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico.
- HDL colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento específico.
- Glucemia basal en ayunas ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo2.

La IDF establecía también unos criterios metabólicos adicionales (apoB, sobrecarga oral de glucosa, microalbuminuria, factores fibrinolíticos, etc.) más aplicables al ámbito de la investigación.

Se presenta a continuación, en la tabla 1 un breve resumen de las definiciones más utilizadas de SM a lo largo de la historia.

Tabla 1. Definiciones previas de SM.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP-III (2001)	AAEC (2002)	IDF (2005)
CRITERIO OBLIGADO	DM2, AGA, IG O Resistencia a la Insulina	Resistencia a la insulina	Ninguno	Ninguno	CA según etnia
CRITERIOS ASOCIADOS	Más dos de los siguientes	Más dos de los siguientes	Al menos tres de los siguientes	Según juicio clínico	Más dos de los siguientes
PRESIÓN ARTERIAL	≥ 140/90mmHg	≥ 140/90mmHg o tratamiento	≥ 130/85mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85mmHg o tratamiento
DISLIPEMIA	TG≥ 150mg/dl y/o HDL< 35 (hombres)-39 (mujeres) mg/dl	TG≥ 180mg/dl y/o HDL< 40) mg/dl o tratamiento	TG≥ 150mg/dl o HDL< 40 (hombres)-50 (mujeres) mg/dl	TG≥ 150mg/dl o HDL< 40 (hombres)-50 (mujeres) mg/dl	TG≥ 150mg/dl o HDL< 40 (hombres)-50 (mujeres) mg/dl o tratamiento
OBESIDAD	IMC> 30 y/o CCC>0,9 (hombres)- 0,85 (mujeres)	CA>90 (hombres)-80(mujeres)	CA>102 (hombres)-88 (mujeres)	IMC>25	Criterio obligado
GLUCEMIA BASAL EN AYUNAS		>110mg/dl Excluyendo DM	>110 mg/dl	AGA, IG. Excluyendo DM	>100mg/dl o DM2
OTROS	Microalbuminuria			<ul style="list-style-type: none"> - Historia familiar de DM2, HTA, ECV - SOP - Sedentarismo - Edad >40 años - Etnia susceptible de DM2. - Historia de AGA y/o IG o Diabetes gestacional - Diagnóstico de ECV, HTA, acantosis nígricans o esteatosis hepática no alcohólicas 	

AGA: alteración de la glucosa en ayunas, IG: intolerancia a la glucosa, CCC: cociente cadera/cintura CA: circunferencia abdominal, IMC: índice de masa corporal, HTA: Hipertensión arterial, SOP: síndrome de ovario poliquístico.

1.3. Nueva definición armonizada de síndrome metabólico

El hecho de que existieran distintas definiciones, no sólo en cuanto a los propios componentes de SM, sino también en cuanto a los valores umbrales utilizados para definir cada componente, generó una gran confusión y redujo sensiblemente la utilidad de esta herramienta diagnóstica.

Finalmente en el año 2009 se constituyó una nueva definición global y armonizada de SM.⁽¹³⁾ Esta definición fue consensuada por la IDF, el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), la *World Heart Federation*, la *International Atherosclerosis Society*, y la *American Heart Association* (AHA). Consideraron que era preciso definir el SM para crear una herramienta diagnóstica sencilla y universalmente aceptada, que fuera suficientemente simple para ser aplicada en la práctica clínica diaria y que no dependiera de parámetros complejos y costosos que sólo se pueden aplicar en el campo de la investigación. Bajo estos objetivos de unificación y simplificación nació la nueva definición de SM.

Con esta nueva definición de SM, la circunferencia de la cintura ya no es un criterio indispensable. Se establecen puntos de corte específicos para cada uno de los componentes, excepto para la circunferencia de cintura que continúa teniendo valores distintos según las etnias.

Según esta nueva definición armonizada, se diagnostica SM al cumplir tres o más de los siguientes cinco criterios que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios de SM.

Medida	Límites categóricos
Elevación de la circunferencia de la cintura	Definiciones específicas de población y país*
Triglicéridos elevados (tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados es un indicador alternativo)	≥ 150 mg/dl
Reducción del colesterol HDL (el tratamiento farmacológico para colesterol HDL reducido es un indicador alternativo)	<40 mg/dl para hombres y <50 mg/dl para mujeres
Presión arterial elevada (el tratamiento farmacológico para la presión arterial elevada es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 mm Hg y/o diastólica ≥ 85 mm Hg
Elevación de la glucemia basal (en ayunas) (el tratamiento farmacológico para la elevación de la glucosa es un indicador alternativo)	≥ 100 mg/dl

*Circunferencia de cintura ≥ 94 cm en hombres, ≥ 80cm en mujeres para población europea. Para el resto de etnias la IDF mantiene el mismo punto de corte para las mujeres y modifica el límite a ≥ 90 cm en varones de poblaciones asiáticas y sudamericanas.

En el 2010 la OMS propuso la exclusión de los individuos que ya padecen DM o ECV y definió un nuevo concepto: el Síndrome Metabólico Premórbido (SMP).⁽¹⁴⁾ Se excluían por tanto a los pacientes con diagnóstico previo de DM o cifras de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl y a aquellos con antecedentes de infarto agudo de miocardio, síndromes coronarios documentados o ictus. El empleo del SMP tiene un impacto clínico importante porque delimita mejor a los individuos en riesgo y reduce la población sobre la que desarrollar el esfuerzo de prevención primaria, facilitando así la segmentación de estrategias propia de las políticas sanitarias.

1.4. Epidemiología descriptiva del síndrome metabólico

Es difícil encontrar datos actuales sobre la prevalencia real del SM, pues como hemos explicado previamente han existido múltiples definiciones de SM y por tanto distintas prevalencias.

A nivel mundial y según datos de NCEP ATP III la prevalencia de SM en los países de Europa, Asia, Australia y América varía entre el 9,6% y el 55,7%.

Con los datos obtenidos según la definición de la OMS la prevalencia varía entre el 13,4% y el 70% y según la definición de la IDF varía entre el 7,4% y el 50%.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La prevalencia de SM no sólo varía en función de la definición empleada, sino también según el grupo étnico de la población estudiada, el sexo o la edad. Aunque todos los estudios realizados hasta la fecha coinciden en un aspecto: que se trata de una entidad con una prevalencia claramente en aumento lo que la convierte en un importante problema de salud pública.⁽¹⁸⁾

Los estudios realizados, tanto en población europea como en población americana, demuestran que la prevalencia de SM aumenta con la edad en ambos sexos, en especial a partir de los 60 años. Describen también como en las mujeres premenopáusicas la prevalencia de SM es menor que en los varones de la misma edad, pero tras la menopausia la prevalencia en las mujeres aumenta alcanzando valores similares a la de los hombres hacia los 70 años.^(19,20)

Utilizando los datos del NHANES la prevalencia estimada en Estados Unidos según la última definición armonizada es del 38,5% para la población adulta general, con una prevalencia en hombres del 41,9% y en mujeres del 35,6%.⁽¹⁹⁾

En Europa el estudio DECODE analizó datos de 8 cohortes y estimó una prevalencia de SM según la definición de la ATP-III que oscilaba desde el 5,3% hasta el 26,6% en hombres y del 3,5% al 17,6% entre las mujeres, demostrando que existen marcadas diferencias en la prevalencia de SM en los distintos países europeos.⁽²⁰⁾

El Estudio ENRICA, Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España, es un estudio transversal, realizado en población española no institucionalizada y de más de 18 años, que recoge información de 11.991 personas durante el período de junio de 2008 a octubre de 2010. La información utilizada se recogió mediante entrevista telefónica, exploración física y toma de muestras biológicas, buscando información sobre los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a estilos de vida. Se estimó que la prevalencia del SM en nuestro país es del 23%. Según este estudio, con suficientes garantías de representatividad para toda España, la frecuencia de SM es mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad, de forma que la prevalencia de SM llega a superar el 40% en la población mayor de 65 años.⁽²¹⁾

Otros datos recientes sobre la prevalencia de SM en España provienen del estudio DARIOS, con amplia cobertura, pero sin las garantías de representatividad nacional del ENRICA.⁽²²⁾ Este trabajo, publicado en 2012, realizó un análisis combinado de 11 estudios poblacionales de nuestro país, utilizando para definir SM la última definición armonizada.⁽¹³⁾ Se incluyeron un total de 24.670 participantes con edades comprendidas entre los 35 y 74 años. Se encontró una prevalencia global del 31%, con una prevalencia del 32% (IC 95% 29-35%) en varones y del 29% (IC 95% 25-33%) en mujeres. Encontraron que entre los varones con SM predominaban la elevación de la glucemia y los triglicéridos, mientras que en las mujeres predominaban la obesidad abdominal y la hipercolesterolemia. El incremento de riesgo coronario asociado a SM era mayor en mujeres que en varones (2,5 veces frente a 2 veces). También calcularon la prevalencia del SMP estimándola en 24%.⁽²²⁾

Lo que es obvio sobre la prevalencia de SM es que está aumentando de manera alarmante en todo el mundo desarrollado, paralelamente a la prevalencia de diabetes y obesidad, convirtiendo al SM en uno de los principales problemas de salud pública.⁽¹⁸⁾ Es por tanto fundamental iniciar acciones preventivas para intentar frenar su desarrollo. Las intervenciones sobre el estilo de vida, incluyendo actividad física y cambios en los patrones dietéticos han demostrado ser herramientas fundamentales en este objetivo.⁽²³⁾

1.5. Epidemiología analítica del síndrome metabólico

Son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con el SM, de todos ellos, parece ser que los factores de riesgo más importantes son los relacionados con la obesidad, pero existen múltiples y muy diversos factores que también han sido relacionados con el SM como el peso al nacer, la depresión, los niveles de distintas vitaminas antioxidantes, el patrón dietético, el sedentarismo, el tabaco, las alteraciones hormonales, las alteraciones en la coagulación, el sueño, el estrés, el incremento en sangre de sustancias proinflamatorias, el envejecimiento, el estado civil, el nivel socioeconómico, la raza o los factores genéticos también han demostrado tener un papel en la génesis del SM.⁽²⁴⁻³³⁾

Estos factores de riesgo se pueden dividir en factores de riesgos modificables y no modificables. Se entiende por factores de riesgo modificables todos aquellos que son susceptibles de una modificación a través de una intervención, y son desde el punto de vista de Salud Pública los más importantes, ya que el promover actitudes que modifiquen estos factores de riesgo afecta directamente a la prevalencia del SM.

Por estos motivos se han realizado múltiples trabajos para identificar el efecto de estos factores sobre el SM.

- McCanlies EC. y colaboradores realizaron un estudio para valorar el efecto del sueño sobre el SM y sus componentes por separado, demostrando que las mujeres que dormían menos de 6 horas tenían mayor riesgo de presentar algún componente de SM respecto a las que dormían más de 6 horas (media de 1,43 vs 0,81). Encontraron resultados similares en varones donde se refleja que los varones con más apneas durante el sueño tenían más componentes de SM.⁽³⁴⁾
- Respecto a la actividad física, distintos estudios han demostrado sus efectos beneficiosos en la prevención de SM, ya sea realizando un ejercicio leve-moderado como el andar o realizando un ejercicio físico intenso.⁽³⁵⁻³⁸⁾
- El tabaco es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, su consumo se asocia a un aumento de la resistencia de la insulina, a obesidad abdominal y a una disminución en los niveles de colesterol HDL, por tanto es obvio que el tabaco actúa también como un importante factor de riesgo para el síndrome metabólico. Estudios en adolescentes han demostrado como la exposición al tabaco, ya sea de manera activa o pasiva durante la juventud, aumenta el riesgo de desarrollar SM en la edad adulta. Según el estudio MESA (Estudio Multiétnico de Aterosclerosis), los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (OR: 1,4 IC 95%: 1,1-1,7) frente a los no

fumadores o ex-fumadores, y resultados semejantes se encontraron para los distintos componentes del SM, como circunferencia de la cintura (OR: 1,9), HDL-C (OR: 1,5), o elevación de los triglicéridos plasmáticos (OR : 1,4), demostrando como el tabaco actúa como factor de riesgo para el SM.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾

- Se han realizado múltiples estudios sobre nutrición y SM; según Fung et al el consumo de vitamina D, tanto en alimentos como en suplementos, parece ejercer un efecto protector sobre el SM y las ECV. Otro estudio en población finlandesa, demostró que un aumento en la proporción de AG omega-6 se asociaba de manera inversa con la incidencia de SM.⁽⁴⁵⁾ En 2012 Louie JC. y colaboradores sugirieron, en su estudio de una población australiana, que el consumo de productos lácteos podría actuar como factor protector frente SM (OR: 0,41 IC 95%: 0,23-0,71).⁽⁴⁶⁾ Diversas exposiciones nutricionales como la fibra, el pescado, las frutas y los vegetales entre otros, han mostrado asociaciones inversas con el riesgo de desarrollar el SM en distintos estudios de cohortes.^(38,47,48) Por otro lado se ha observado que alimentos como las carnes rojas o las bebidas azucaradas, entre otros, se asocian directamente con un aumento en la incidencia de SM.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

La adherencia a patrones dietéticos tipo *Western* (entendidas como patrones alimentarios propios de los norteamericanos que incluyen un gran consumo de carnes rojas, fritos, bebidas azucaradas, alimentos precocinados y dulces) se han asociado a un incremento del riesgo de SM.⁽⁵²⁾

La adherencia a la dieta mediterránea también ha sido estudiada en varias cohortes^(53,54) mostrando asociaciones inversas con el SM. Un metanálisis publicado en 2011 expuso los datos de más de 50 estudios en 534.906 individuos mostrando que tanto en estudios de cohortes observacionales como en ensayos aleatorizados la adherencia a la dieta mediterránea se asociaba a una reducción del riesgo de SM y de sus componentes.⁽⁵⁵⁾

Los expertos de la ATP III ya sugerían en su informe que una dieta rica en cereales, frutas y verduras y baja en consumo de carne y otros alimentos de origen animal podría proporcionar protección frente a los principales factores de riesgo cardiovasculares.⁽⁵⁶⁾ Estas características nutricionales son la base de la Dieta Mediterránea que está adquiriendo un papel cada vez más importante en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

En este sentido lo más destacable son los resultados finales del gran ensayo PREDIMED realizado en nuestro país y en el que la Universidad de Navarra, en colaboración con otros centros de investigación, ha jugado un papel destacado.^(57,58)

2. DIETA MEDITERRÁNEA Y FRUTOS SECOS

La región mediterránea incluye a más de una veintena de países con marcadas diferencias en cuanto a etnia, cultura, religión y desarrollo socioeconómico. Sin embargo el patrón dietético que prevalece en la región mediterránea tiene múltiples características en común, entre ellas el uso de aceite de oliva como fuente lipídica principal como la más destacable.

La dieta mediterránea tradicional ha sido definida por la comunidad científica como el patrón dietético seguido en las principales regiones productoras de aceite de oliva del Mediterráneo en la época de finales de los 50 y principio de los 60. Los componentes que las caracterizan son:⁽⁵⁹⁾

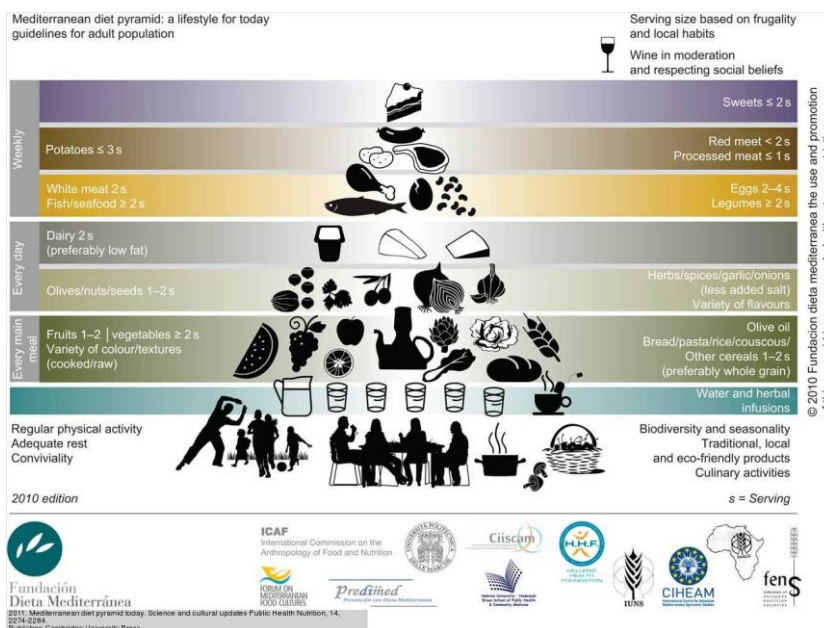
- Consumo de aceite de oliva como principal fuente de lípidos.
- Alto consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras y hortalizas).
- Alto consumo de cereales no refinados (pan, pasta, arroz).
- Alto consumo de legumbres.
- Consumo alto-moderado de pescado.
- Consumo moderado de leche y productos lácteos (quesos y yogur).
- Consumo moderado de alcohol (vino principalmente).
- Bajo consumo de carne y productos cárnicos.

El concepto de Dieta Mediterránea, surgió tras el estudio ecológico *Seven Countries Study* dirigido por A. Keys. Mostraba que los habitantes griegos de la isla de Creta tenían una gran expectativa de vida con bajas incidencias de enfermedad coronaria y diversos tipos de cánceres a pesar de una alta ingesta de grasas en sus dietas.^(60,61) Este paradigma ha despertado un creciente interés ya que el patrón de dieta mediterránea puede suponer una alternativa más saludable y también más fácil de cumplir para la población general, que la clásica recomendación previa basada en "una dieta baja en grasas."⁽⁶²⁾ En las últimas décadas las principales sociedades médicas han aconsejado dietas bajas en grasa (menos de un 30% de grasas) tanto en prevención primaria como secundaria de enfermedad cardiovascular. Pero a partir de los datos que

proporcionó el estudio de los Siete Países se empezó a considerar la importancia del tipo de grasa y no de la cantidad. Actualmente se considera a la dieta mediterránea como la dieta más saludable, una dieta rica en grasas pero predominantemente rica en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) de origen vegetal, con alta ingesta de fibra y de ácidos grasos omega-3 tanto de origen marino como vegetal.

En marzo de 2010 se presentó en el octavo Congreso Internacional de la Dieta Mediterránea una nueva pirámide de alimentación mediterránea saludable que no sólo hace referencia a un patrón dietético, sino también hace indicaciones de orden cultural y social. Hace especial referencia, como novedad, a la moderación en las cantidades, a la estacionalidad de los alimentos, al fomento de la actividad física moderada, al descanso adecuado y al valor social y cultural de la comida.⁽⁶³⁾

Figura 1. Pirámide nutricional de la Fundación Dieta Mediterránea.



Los frutos secos se consumen de forma habitual dentro de la dieta mediterránea, tanto en su forma natural como al utilizarlos como condimento. Sin embargo existen pocos datos acerca del tipo de consumo de frutos secos o la cantidad media de consumo de frutos secos dentro de las distintas regiones europeas. Existe un estudio realizado sobre 36.994 individuos procedentes de 10 países europeos que forma parte de la Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) cuyo objetivo fue analizar la frecuencia y la cantidad de consumo de frutos secos en los distintos países europeos.⁽⁶⁴⁾

En general el consumo en Europa mostraba un claro gradiente Norte-Sur, de manera que los países más al Sur tenían un mayor consumo de frutos secos. Mientras que en Suecia la ingesta media de frutos secos era de 0,15 g/d y el tamaño de la porción media equivalía a unos 15 g en países del Sur, como España, la ingesta media era de 2,99 g/d y el tamaño de la porción media era de 34,7 g. Los tres frutos secos más frecuentemente consumidos en Europa según este estudio son las nueces, las almendras y las avellanas.

3. FRUTOS SECOS

Según el Código Alimentario Español las frutas secas son aquellas frutas cuya parte comestible posee en su composición nutricional menos del 50% de agua. Se consideran alimentos muy energéticos, ricos en grasas y proteínas así como en oligoelementos y vitaminas. Se incluyen en esta definición las almendras (*Prunus amygdalus*), las avellanas (*Corylus avellana*), las nueces (*Juglans regia*), las nueces de Málaga (*Carya olivaeformis*) y las castañas (*Castanea vesca*).⁽⁶⁵⁾ Los cacahuetes (*Arachis hypogea* L.) según el Código

Alimentario Español no están incluidos en la categoría de frutos secos ya que botánicamente son leguminosas, y por ello aparecen en el capítulo de legumbres secas. Tampoco incluye a las nueces de Brasil (*Bertholletia excelsa*), las nueces de Macadamia (*Macadamia ternifolia* var. *integrifolia*), los anacardos (*Anacardium occidentale* L.) y las nueces pacana (*Carya illinoensis*), pese a su composición similar y alto contenido de lípidos. Tampoco se consideran frutos secos los provenientes de frutas desecadas tales como, las pasas, los orejones, los dátiles, etc.

3.1. Composición de los frutos secos

El rasgo más destacable de los frutos secos en cuanto a su composición nutricional es su elevado contenido en ácidos grasos que en general representan más del 50% del peso total de estos alimentos. Esta gran concentración de lípidos junto con su escasa humedad convierte a los frutos secos en alimentos de muy alta densidad energética.

En la tabla 3 se describe la cuantificación de los principales nutrientes que poseen los frutos secos crudos que hemos tenido en cuenta en nuestro estudio.

Tabla 3. Composición nutricional de los principales frutos secos crudos, según datos de la Base de Datos Española de Composición de Alimentos, publicados en la Red BEDCA

		Nueces*	Almendras*	Avellanas*	Cacahuetes*
Grasas (g)	AGM	12,4	36,6	48,1	23,5
	AGP	40,2	12,9	8,6	14,0
	AGS	6,4	4,1	4,1	8,7
Hidratos de carbono (%)		2	4	7	6
Fibra (g)		5,2	13,5	8,2	8,1
Vitamina E (mg)		0,8	26,2	26,2	10,9
Calcio (mg)		77	252	226	60
Potasio (mg)		690	835	636	670
Magnesio (mg)		140	270	156	210

*Información de composición por 100 g de porción comestible.

- **Lípidos.** En general, los frutos secos se caracterizan por un perfil lipídico beneficioso con bajas concentraciones de ácidos grasos saturados (AGS) y altas concentraciones de ácidos grasos insaturados, principalmente AGMI. Dentro de las grasas polinsaturadas cabe destacar el contenido en ácido linoleico y en menor proporción ácido linolénico.⁽⁶⁶⁾

Los ácidos grasos insaturados son los que otorgan a los frutos secos su papel como modulador del perfil lipídico, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), sin mostrar resultados consistentes en las concentraciones de triglicéridos o del HDL.⁽⁶⁷⁾

- **Proteínas.** Los frutos secos también poseen un elevado contenido en proteínas en proporción muy variable (8% nueces de macadamia, 26%

cacahuetes). Son ricos en arginina y pobres en lisina lo que se piensa que contribuye a su efecto protector frente al riesgo aterogénico, pues les puede otorgar un efecto vasodilatador.^(66,68)

- **Hidratos de carbono y fibra.** Los frutos secos contienen una baja cantidad de hidratos de carbono, sin embargo contienen una considerable proporción de fibra dietética en su mayoría de tipo insoluble.
- **Vitaminas.** El alto contenido lipídico de los frutos secos favorece la absorción de las vitaminas liposolubles y aumenta su biodisponibilidad. Los frutos secos son ricos en vitamina E ya que contienen α -tocoferol y γ -tocoferol y reducido contenido de δ -tocoferol. Así mismo son ricos en folatos, tiamina, niacina y riboflamina. El contenido de vitamina C y B6 es generalmente bajo.
- **Minerales.** Los frutos secos tienen un importante contenido en calcio, magnesio y potasio contribuyendo a su efecto protector sobre la desmineralización ósea. Las almendras son el fruto seco con más calcio (264 mg/100 g de alimento). El contenido en sodio es por lo general bajo, a no ser que se traten de frutos secos salados. El contenido en Hierro es considerable, sin embargo dada la mala absorción del hierro en los vegetales la biodisponibilidad es baja. Y también son fuente importante de cobre, magnesio y zinc.
- **Fitosteroles.** Son compuestos de origen vegetal, presentes en los frutos secos, con efectos beneficiosos ya que al reducir la solubilidad del colesterol en la luz intestinal disminuyen la absorción de éste.⁽⁶⁹⁾ La cantidad de fitosteroles presente en los frutos secos es muy variable,

con un promedio de 1667 mg/100 g siendo el Beta-sitosterol el fitosterol más abundante.⁽⁷⁰⁾

- **Carotenoides.** Son una clase de pigmentos sintetizados por vegetales, algas y bacterias fotosintéticas, con coloraciones que oscilan entre el amarillo y el rojo. Poseen una importante capacidad antioxidante y están presentes de una forma moderada en los frutos secos, especialmente beta-carotenos y luteína.⁽⁷¹⁾
- **Polifenoles.** Son un grupo de compuestos químicos con múltiples efectos beneficiosos, actúan como antioxidantes, antiinflamatorios, detoxificantes, etc. El perfil fenólico y la cantidad de polifenoles varían no solo en función del tipo de frutos secos, sino también según el sistema de cultivo, el periodo de la cosecha, el terreno y el almacenamiento del fruto seco. Los principales polifenoles presentes en los frutos secos incluyen las antocininas, los flavonoides, los ácidos fenólicos, los lignanos, las naftoquinolonas y los taninos. El contenido medio de fenoles de los frutos secos es similar a los alimentos considerados con alta proporción de fenoles como los arándanos y las ciruelas. Sin embargo es importante recalcar que, puesto que la mayoría de los compuestos fenólicos se localizan en la piel que recubre al fruto seco, la eliminación de esta piel para su consumo, conlleva una importante pérdida de su capacidad antioxidante.⁽⁷²⁾

3.2. Efectos beneficiosos de los frutos secos

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado el efecto protector del consumo de frutos secos sobre el riesgo de ECV.⁽⁷³⁻⁷⁶⁾

Un análisis combinado que incluía los resultados de las principales cohortes americanas (Adventist Health Study, Iowa Women's Health Study (IWHS), Nurses Health Study (NHS) y Physicians Health Study (PHS)) estimó que el consumo de frutos secos se asociaba a una reducción relativa de riesgo de ECV del 35% (RR 0,65 IC 95% 0,47-0,85) tal y como se muestra en la tabla 4.⁽⁷⁷⁾ Uno de los principales mecanismos de este efecto protector parece ser su acción sobre el perfil lipídico, pero también se han sugerido otros mecanismos, como una disminución del estrés oxidativo, un papel protector en los procesos inflamatorios y una mejoría de la función endotelial.^(75,76) Por este efecto cardioprotector, los frutos secos ya han sido incluidos en las recomendaciones dietéticas publicadas tanto en España como en otros países.⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾

Tabla 4. Efecto de los frutos secos sobre el riesgo cardiovascular.

ESTUDIO	POBLACIÓN	AÑO	INTERVENCIÓN	MEDICIÓN DEL DESENLACE	RESULTADOS
The Adventist Health Study.⁽⁸²⁾ (Cohorte)	California 31.208 participantes entre 25-101 años	1992	Terciles de consumo de frutos secos	IAM EC mortal	0,48 (0,28-0,85) 0,52 (0,36-0,76)
The Iowa Women's Health Study.⁽⁸³⁾ (Cohorte)	Iowa 21.809 mujeres posmenopáusicas entre 55-65 años	1996	Cuartiles de consumo de frutos secos	EC mortal	0,60 (0,36-1,01) P de tendencia lineal 0,016
The Nurses' Health Study.⁽⁸⁴⁾ (Cohorte)	USA 86.016 enfermeras entre 34-59 años	1998	Cuartiles de consumo de frutos secos	IAM EC mortal EC total	0,68 (0,47-1,0) P de tendencia lineal 0,04 0,61 (0,35-1,05) P de tendencia lineal 0,007 0,65 (0,47-0,89) P de tendencia lineal 0,001
The Physicians' Health Study.⁽⁸⁵⁾ (Cohorte)	USA 21.454 médicos entre 40-84 años	2002	Cuartiles de consumo de frutos secos	IAM MSC EC Mortal	1,04 (0,82-1,33) P de tendencia lineal 0,87 0,53 (0,30-0,92) P de tendencia lineal 0,01 0,70 (0,50-0,98) P de tendencia lineal 0,04

EC: enfermedad coronaria. MSC: muerte súbita de origen cardiaco. *:RR con IC 95%

No obstante, hay también resultados nulos o que sólo muestran un efecto pequeño que no son consistentes con los anteriores.^(86,87)

Se podría decir que el mecanismo por el cual los frutos secos poseen un efecto cardioprotector se encuentra en la interacción sinérgica de sus constituyentes bioactivos.⁽⁸⁸⁾ Los frutos secos contienen grandes cantidades de proteínas vegetales y AGMI, también son ricos en vitaminas, minerales y fibra alimentaria.

Contrariamente a lo esperado, pese a que se trata de alimentos de alta densidad energética, los datos epidemiológicos sugieren que su consumo habitual no sólo no contribuye a la obesidad, sino que se asocia de forma negativa a un aumento del índice de masa corporal (IMC).^(82,84,85,89) Hay datos de estudios ecológicos que muestran como el consumo de frutos secos en las poblaciones mediterráneas es aproximadamente el doble que en los Estados Unidos y, sin embargo, las tasas de obesidad son mayores en los americanos.⁽⁹⁰⁾

Se han sugerido distintas teorías para explicar las razones por las que el consumo de frutos secos no está asociado con un aumento del IMC. Sabaté y su equipo sugieren diversas razones posibles, entre ellas las más importantes son la absorción incompleta de energía, el aumento de la tasa metabólica en reposo y el efecto saciante.⁽⁹¹⁾

Los frutos secos son ricos en grasas, pero múltiples artículos han demostrado que el consumo de estos alimentos de manera entera no permite la correcta absorción, aumentando la pérdida de grasas en heces, parece ser que debido a la masticación incompleta. Por ejemplo estudios en ratas demuestran una

eliminación de más del 15% de grasas en heces cuando se alimentan con cacahuets enteros, disminuyendo hasta aproximadamente un 5% de grasa en heces cuando se alimentan con mantequilla de cacahuete.⁽⁹²⁾ También varios ensayos con nueces y almendras demuestran que la excreción de grasa en heces es mayor en los pacientes con dietas suplementadas en estos frutos secos.^(93,94)

Otra posible explicación sugerida por este grupo es que el consumo de frutos secos puede aumentar el gasto energético en reposo, debido a su alto contenido en proteínas y grasas insaturadas.^(95,96) Estudios en ratas han demostrado que, cuando se las alimenta con una dieta enriquecida en grasas insaturadas, se produce un mayor consumo de oxígeno y un menor aumento de peso.^(97,98) También estudios similares demuestran que en humanos dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados producen un aumento de la termogénesis inducida por la dieta y del gasto energético en reposo.^(99,100)

Los frutos secos poseen también un efecto saciante: son ricos en fibras y proteínas, dos factores dietéticos que claramente favorecen la saciedad. Existen estudios que demuestran que la ingesta de cacahuets produce un efecto supresor del hambre.⁽¹⁰¹⁾ Además suplementar las dietas con frutos secos desplaza el consumo de otros alimentos utilizados como aperitivos con peor composición nutricional (patatas fritas, bollería industrial).^(82,99)

3.3. Consumo de frutos secos y riesgo de síndrome metabólico y sus componentes

Que los frutos secos son cardioprotectores y que poseen un claro efecto beneficioso sobre el perfil lipídico ya ha sido ampliamente demostrado. Ahora

estos resultados han despertado un creciente interés sobre el posible efecto beneficioso del consumo de frutos secos en el desarrollo de SM.

Múltiples estudios transversales, estudios longitudinales y ensayos clínicos han intentado valorar esta asociación entre consumo de frutos secos y riesgo de SM y también entre el consumo de frutos secos y los componentes específicos del SM. A continuación, y en la tabla 5, se describen los estudios más relevantes sobre el tema:

1. PREDIMED. Es el estudio que mejor evalúa el efecto de los frutos secos en nuestro país. Se trata de un gran ensayo clínico aleatorizado, de intervención dietética en personas de alto riesgo cardiovascular, con edades comprendidas entre 55 y 80 años, con el objetivo principal de evaluar el efecto de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o con frutos secos sobre la aparición de ECV. Se inició en el año 2003 y cuenta con más de 7000 participantes.^(57,58) Los resultados de este estudio, tras 5 años de seguimiento, muestran que los participantes que consumen más cantidad de frutos secos presentan menor riesgo de desarrollar SM (OR: 0,81 IC 95%: 0,71-0,93) según la definición armonizada de 2009. Respecto a los componentes del SM encuentran un efecto protector frente a obesidad (OR: 0,61 IC 95%: 0,54-0,68), diabetes (OR: 0,78 IC 95%: 0,70-0,88), perímetro abdominal (OR: 0,78 IC 95%: 0,67-0,92) e hiperglucemia (OR: 0,84 IC 95%: 0,74-0,95). Por el contrario no encontraron efecto protector de los frutos secos frente a HTA o dislipemia.⁽¹⁰²⁾

2. NHS. Es uno de los mayores estudios de cohorte que existe en la actualidad. Un primer estudio se inició en 1976 por el Dr. Frank Speizer con datos de 121.700 enfermeras. Un segundo estudio, conocido como NHS-II fue iniciado

en 1989 por el Dr. Walter Willett, con datos de 116.000 enfermeras y existe una nueva cohorte conocida como NHS-III que pretende reclutar datos de 100.000 enfermeras de entre 20 y 46 años de manera *on-line*. Se trata de cohortes multidisciplinares con datos autorreferidos, bianuales, que prestan especial importancia a la relación entre dieta y enfermedades crónicas.

Según los datos de la NHS-II comparando individuos que consumen frutos secos 5 o más veces a la semana con aquellos que nunca o casi nunca los consumen y tras ajustar por edad, IMC y otros factores de confusión, encuentran una reducción del riesgo del 27% de desarrollar DM tipo 2 (RR: 0,73 IC 95%: 0,60-0,89).⁽¹⁰³⁾ Demostraron también una reducción del riesgo de enfermedad coronaria (RR: 0,65 IC 95%: 0,47-0,89).

3. PHS. Inicialmente se diseñó en 1982 como un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con el objetivo de evaluar el riesgo y los beneficios de la Aspirina y el beta caroteno en la prevención primaria de ECV y cáncer. El ensayo estaba formado por de más de 22.000 médicos norteamericanos y fue dirigido por la Facultad de Medicina de Harvard. Tras 30 años de seguimiento sus objetivos se han ampliado al estudio de otros factores protectores y de riesgo. El estudio original, PHS-I, finalizó en 1995 y un segundo estudio aleatorizado, el PHS-II, que se inició en 1997, publicó sus últimos resultados sobre ECV a finales de 2012. Dentro del PHS-I se llevó a cabo un análisis específico sobre el efecto del consumo de frutos secos. Compararon sujetos que no consumían frutos secos con aquellos que más consumían, encontrando un efecto protector del consumo de frutos secos sobre la hipertensión (RR:0,82 IC95%:0,71-0,94).⁽¹⁰⁴⁾ No encontraron sin embargo resultados estadísticamente significativos entre el

consumo de frutos secos y el desarrollo de DM tipo2 (RR 0,87 IC95% 0,61-1,24).⁽¹⁰⁵⁾

4. Un metanálisis realizado en el 2010, que incluyó datos de 25 ensayos clínicos distintos llevados a cabo en 7 países, resumía los efectos del consumo de frutos secos sobre el perfil lipídico encontrados en diferentes ensayos. Se estudiaron un total de 583 pacientes con un consumo medio diario de frutos secos de 67 g/d. Encontraron una disminución media de la concentración de colesterol de 10,9 mg/dl, una disminución del LDL-colesterol de 10,2 mg/dl y una disminución en el índice LDL/HDL de 0,22. Los niveles de TG se redujeron en 20,6 mg/dl en los pacientes con hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl), pero no en aquellos con niveles normales de TG en sangre. Describieron que el efecto de frutos secos era dosis dependiente y que los diferentes tipos de frutos secos tenían un efecto similar.⁽¹⁰⁶⁾

5. IOWA WOMENS' HEALTH STUDY (IWHS). Es un estudio de cohorte iniciado en 1986 por la Universidad de Minnesota. Incluye a más de 40.000 mujeres posmenopáusicas con el objetivo principal de estudiar el efecto de la dieta, los estilos de vida y la obesidad en las enfermedades crónicas y más específicamente en el cáncer de mama, endometrio y ovario. Entre sus objetivos secundarios han estudiado también el efecto de los frutos secos.

Encontraron que las mujeres que consumían frutos secos de forma moderada (1-4 veces/semana) presentaban una reducción del riesgo de DM tipo 2 del 15% (RR: 0,85 IC 95%: 0,75-0,97) frente a las mujeres que consumían pocos frutos secos (menos de una vez al mes), sin embargo este efecto protector no

se encontró en las mujeres que consumían muchos frutos secos (más de 5 veces/semana).⁽¹⁰⁷⁾

6. NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES).

Utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Americana, se realizó un estudio sobre los efectos de los frutos secos en más de 13.000 participantes entre los años 1999-2004.

Encontraron que el consumo de frutos secos aumentaba con la edad y que no se asociaba con ganancia de peso, de hecho, el perímetro de la cintura era de $95,6 \pm 0,4$ cm en consumidores y de $96,4 \pm 0,3$ cm en no consumidores ($p < 0,05$). También los consumidores de frutos secos tenían un menor índice de masa corporal ($27,7$ vs $28,1$ kg/m^2 $p < 0,05$). Respecto a la presión arterial encontraron un descenso en la PAS ($121,9$ vs $123,2$ mm Hg $p < 0,01$).

Encontraron que los participantes que consumían frutos secos tenían un 13% menos de riesgo de HTA y un 20% de riesgo de tener unos niveles bajos de HDL. En conjunto los consumidores de frutos secos tenían una menor prevalencia de SM según la definición de la ATP-III ($21,2\%$ vs $26,6$ $p < 0,05$).⁽¹⁰⁸⁾

7. ESTUDIO SEGUIMIENTO UNIVERSIDAD DE NAVARRA (SUN).

Antes de la realización de este trabajo otros investigadores han buscado en la cohorte SUN el efecto del consumo de frutos secos sobre la ganancia de peso y la HTA.

Cuando se estudió el efecto del consumo de los frutos secos sobre la ganancia de peso, se observó que los participantes que consumían frutos secos dos o más veces por semana tenían un riesgo significativamente inferior de aumento de peso (OR: 0,69 IC 95%: 0,53-0,90) respecto a los que nunca o casi nunca consumían.⁽⁸⁹⁾ Se estudió también el efecto sobre la HTA sin encontrar

evidencia de una asociación inversa entre el consumo de frutos secos y la incidencia de HTA (HR: 0.77 IC 95%: 0,46-1,30).⁽¹⁰⁹⁾

Tabla 5. Efecto de los frutos secos sobre los componentes de SM.

ESTUDIO	POBLACIÓN	AÑO	INTERVENCIÓN	MEDICIÓN DEL DESENLACE	RESULTADOS
PREDIMED (Ensayo clínico)	España: participantes de alto riesgo entre 55-80 años	2012		SM consensuado	0,81 (0,71-0,93) [†]
				Obesidad	0,61 (0,54-0,68) [†]
				Diabetes tipo 2	0,78 (0,70-0,88) [†]
				Perímetro abdominal	0,78 (0,67-0,92) [†]
				Hiper glucemia	0,84 (0,74-0,95) [†]
				HTA	No sig.
				Dislipemia	No sig.
NHANES	USA: 13.000 participantes	2011		SM ATP-III (%)	21,2 vs 26,6 ^{**}
				IMC (kg/m ²)	27,7 vs 28,1 ^{**}
				Perímetro de cintura (cm)	95 vs 96,4 ^{**}
				HTA (%)	31,5 vs 34,2 ^{**}
				Hiper glucemia (%)	11,4 vs 15,0 ^{**}
				HDL-colesterol (%)	29,6 vs 34,8 ^{**}
IWHS (Cohorte)	Iowa: mujeres posmenopáusicas entre 55-65 años	2003	Cuartiles de consumo de frutos secos	Diabetes tipo 2	0,85 (0,75-0,97) [‡]
NHS (Cohorte)	USA: enfermeras entre 34-59 años	1998	Cuartiles de consumo de frutos secos	Diabetes tipo 2	0,73 (0,60-0,89) [‡]
PHS (Cohorte)	USA: médicos entre 40-84 años	2010	Cuartiles de consumo de frutos secos	HTA	0,82 (0,71-0,94) [‡]
				Diabetes tipo 2	0,87 (0,61-1,24) [‡]
Sabaté (Metanálisis de ensayos clínicos)	583 participantes	2010		Colesterol total	10,9mg/dl [*]
				LDL-colesterol	10,2 mg/dl [*]
				Índice LDL/HDL	0,22
				TG (≥150mg/dl)	20,6mg/dl [*]
				TG (≤150mg/dl)	Sin efecto

†OR con IC 95%, ‡RR con IC95%, ** Consumidores de frutos secos frente a no consumidores, * Disminución de concentración.

3.4. Consumo de frutos secos y mortalidad total

Existen muy pocos estudios epidemiológicos publicados sobre la relación entre frutos secos y la mortalidad total.

De hecho no hemos encontrado ningún estudio publicado que valore específicamente esta asociación en población española, pese a que nuestro país se caracteriza por un consumo elevado de frutos secos, en comparación con otros países.⁽⁶⁴⁾

Varios estudios recientes sugieren que existe una relación inversa entre el consumo de frutos secos y la mortalidad total. Los resultados procedentes de la cohorte NHS apoyan esta asociación inversa. Los autores evaluaron la asociación entre diversos estilos de vida y factores dietéticos con la mortalidad total y la mortalidad por causas específicas en 50.112 participantes del estudio. Encontraron que factores como la edad, el IMC a los 18 años, el cambio de peso, el tabaquismo, la presión arterial sistólica o IAM en los padres antes de los 60 años entre otros, se relacionaban directamente con un aumento en la mortalidad por todas las causas. Así mismo encontraron una asociación inversa entre la mortalidad total y actividad física, la ingesta de frutos secos, la ingesta de grasas poliinsaturadas, la fibra procedente de los cereales y el consumo moderado de alcohol.

Encontraron que el consumo de frutos secos, comparando categorías extremas (consumo ≥ 2 raciones/semana vs nunca o casi nunca) se asociaba inversamente con el riesgo de mortalidad total con una HR de 0,86 (IC 95% 0,77-0,95).⁽¹¹⁰⁾

A nivel europeo, Van den Brandt y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de analizar si la adherencia a cuatro estilos de vida saludables tenía algún efecto sobre la mortalidad. Utilizaron datos de la Cohorte NLCS que incluye más de 120.000 participantes de entre 55 y 70 años procedentes de Holanda. Estudiaron si la adherencia a dieta mediterránea, el no fumar, el tener un IMC normal (18,5-25 kg/m²) y el realizar una actividad física regular, se asociaba a una disminución del riesgo de mortalidad total. Encontraron que la adherencia a estos cuatro estilos de vida saludable se asociaba sustancialmente con una reducción de la mortalidad prematura tanto en hombres como mujeres. Dentro de la adhesión a dieta mediterránea realizaron un subanálisis en el que estudiaban el efecto específico de algunos alimentos característicos de la dieta mediterránea. Encontraron una asociación inversa entre el consumo de frutos secos y la mortalidad total, tanto en hombres como en mujeres, con una HR de 0,92 (IC 95% 0,87-0,98).⁽¹¹¹⁾

Exceptuando los dos trabajos arriba mencionados, se han desarrollado pocos estudios que valoren primariamente y de modo directo el efecto del consumo de frutos secos sobre la mortalidad total y por ello consideramos importante realizar un estudio en esta dirección en una población mediterránea.

4. PLANTEAMIENTO

Como se ha descrito previamente, se han realizado ya muchos trabajos de investigación sobre los efectos del consumo de frutos secos, sin embargo la relación directa y a largo plazo del consumo de estos alimentos en la incidencia de SM y sus componentes no ha sido suficientemente investigada en una

población mediterránea. Tampoco existen estudios en nuestro país que hayan valorado de manera directa la relación entre el consumo de frutos secos y la mortalidad total.

Los grandes estudios de cohortes que hasta la fecha se han llevado a cabo se han realizado principalmente en Estados Unidos donde, no sólo la dotación genética de sus individuos es distinta, sino que también poseen un estilo de vida y unos patrones nutricionales muy distintos a los de nuestro país. Consideramos por tanto importante la realización de estudios de cohortes en nuestro medio para aportar datos reales acordes a nuestra población.

Para realizar este tipo de estudios se exige el análisis de grandes grupos de individuos. Una manera sencilla de tener información cuando se trabaja con grandes cohortes es a través de información autorreferida, por ejemplo mediante el uso de cuestionarios. El estudio SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) es una cohorte de este tipo. Antes de manejar los datos obtenidos de manera autorreferida, es importante asegurar la calidad de la información obtenida mediante estudios de validación. Existen ya varios estudios acerca de la validez de los métodos usados en el estudio SUN como son los relativos al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos,⁽¹¹²⁾ al peso y el IMC autorreferidos,⁽¹¹³⁾ y a la actividad física, valorada mediante cuestionario auto-cumplimentado.⁽¹¹⁴⁾

A la hora de trabajar con el SM es importante contar con estudios de validación específicos, no sólo sobre la validez del SM autorreferido⁽¹¹⁵⁾ sino con estudios que evalúen de manera individual la validez de los datos autorreferidos sobre cada uno de los componentes que forman parte del SM. Por esto, en este

trabajo de investigación sobre el efecto del consumo de frutos secos sobre el SM y la mortalidad total, se incluye también un trabajo específico de validación de los componentes autorreferidos del SM en la cohorte SUN.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar el efecto del consumo de frutos secos sobre el síndrome metabólico y la mortalidad total en la cohorte SUN.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Validar los datos autorreferidos sobre los componentes de SM en la cohorte SUN.
2. Estudiar la asociación entre el consumo de frutos secos y la incidencia de SM.
3. Estudiar la asociación entre el consumo de frutos secos y la mortalidad total.

MÉTODOS

1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO AUTO-DECLARADOS

La validación se realizó sobre un subgrupo de 287 participantes de la cohorte SUN.⁽¹¹⁶⁾ Para evitar sesgos sólo se incluyeron a participantes que al completar el cuestionario desconocían que sus datos iban a ser validados. De estos 287 participantes un 50,2% eran hombres y un 49,8% mujeres, con una edad media de 41 años, (desviación estándar (DE): 13).

Para seleccionar a los participantes, se envió por correo en 2009 una carta a una muestra aleatoria de sujetos de la cohorte SUN del área metropolitana de Pamplona y que hubiesen respondido al cuestionario de seguimiento a seis años (Q6) en el periodo 2006-2009. Este cuestionario es el que recoge la información específica sobre los criterios de síndrome metabólico.⁽¹¹⁷⁾

En la carta de invitación, se explicaban los objetivos de este estudio y se solicitaba al participante que permitiese el acceso de los investigadores a sus datos médicos personales, recogidos de manera directa en la Clínica Universidad de Navarra.

En esta misma carta se les enviaba a todos los participantes una solicitud de consentimiento informado que, en caso de aceptar entrar en el estudio, deberían firmar, fechar y remitir a la secretaría del estudio SUN. Tanto el formulario de consentimiento informado como el procedimiento general del estudio fue aprobado por la Comisión de Ética del centro de referencia.

Del total de las cartas enviadas un 78,1% aceptaron que se revisase su historia clínica. Este índice de participación disminuye los sesgos que se podrían dar

por elegir una submuestra de la cohorte que no es aleatoria (participación selectiva de los participantes más sinceros.)

El número de participantes incluidos para cada factor de riesgo estudiado fue variable. Se disponía de todos los datos auto-referidos para todos los participantes del estudio, pero no se pudo obtener en todos los casos la información directamente medida, para alguno de los criterios diagnósticos de SM.

Por las características propias de la cohorte SUN, que recoge la información siempre por correo, hubo un notable retraso en el tiempo transcurrido entre la contestación del cuestionario autorreferido Q6 y la medición directa de los datos registrados en historia clínica. La distribución de este tiempo fue menos de un año para el 39% de la muestra; entre 1-2 años para un 21%; entre 2-3 años para otro 21%, y para un 19% de la muestra el plazo fue superior a 3 años.

1.1. Recogida de datos

Todos los datos médicos recogidos se obtuvieron por personal cualificado mediante el siguiente protocolo de medidas:

- **Parámetros analíticos.** Todos los parámetros analíticos utilizados en el estudio de validación provenían del Servicio de Análisis Clínicos de la Clínica Universidad de Navarra. Los análisis de glucosa, HDL, colesterol total y TG se realizaron en suero con el equipo analizador Roche/Hitachi Modular Analytics, mediante Espectrofotometría por el método enzimático-colorimétrico con Glucosa oxidasa y p-aminofenazona (GOD-PAP.)

- **Parámetros antropométricos.** El peso se determinó en consulta médica mediante balanza calibrada de marca SECA y con precisión de 100 gramos. La talla se determinó en consulta médica mediante tallímetro estandarizado de pared de marca SECA y con precisión de fracciones de 0,1 centímetro. Los perímetros se midieron con cinta métrica flexible e inextensible milimetrada de marca ORLIMAN. El perímetro de cintura se tomó rodeando la cintura por encima de ambas crestas iliacas y el de cadera por debajo de ambas crestas iliacas, en horizontal y sin presionar, ambas medidas se registraron en centímetros. Se utilizaron exactamente las mismas indicaciones de medida que se les entrega a los participantes del SUN en el cuestionario Q6.
- **Presión arterial.** La presión arterial se tomó en el brazo no dominante con el paciente sentado y tras un mínimo de 5 minutos de reposo, mediante un manómetro de marca RIESTER Minimus II.

1.2. Análisis estadístico

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de las variables de interés. Se comprobó la presencia de valores extremos (*outliers*) y de preferencia de dígitos. Se calcularon coeficientes de correlación intra-clase (CCI) entre los valores declarados y los valores directamente medidos. Se calcularon los IC al 95% para estos coeficientes. Teniendo en cuenta las recomendaciones de Altman y Bland,⁽¹¹⁸⁾ se calculó el error relativo medio, como la desviación del valor referido respecto al valor medido, expresándolo como porcentaje respecto a la media de ambos. Se inspeccionaron los gráficos sugeridos por estos autores para comprobar la inexistencia de sesgos.⁽¹¹⁸⁾ Para las comparaciones de medias de distintos parámetros cuantitativos entre la submuestra de

participantes en el estudio de validación y el resto de la cohorte se utilizaron modelos lineales generalizados de análisis de la covarianza para obtener medias ajustadas por edad y sexo. Para la comparación de ambos grupos, en cuanto a variables dicotómicas ajustadas por edad y sexo, se usaron modelos de regresión logística. En todas estas comparaciones se incluyeron solamente los sujetos que llevaban 6 años en la cohorte y que además habían contestado ya el Q6 (n=7.834).

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO: LA COHORTE SUN

El estudio Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) es una cohorte dinámica, multipropósito, formada por graduados universitarios. Su reclutamiento permanentemente abierto comenzó en diciembre de 1999. La cohorte fue diseñada preferentemente para estudiar la asociación entre exposiciones nutricionales y enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes o HTA.

El diseño de la cohorte SUN se realizó junto con investigadores de la *Harvard School of Public Health*, utilizando como modelo los grandes estudios de cohortes como el NHS y HPFS.^(119,120)

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

Inicialmente sólo se incluyeron como posibles participantes a graduados universitarios de la propia Universidad de Navarra, aunque posteriormente se amplió a distintos colectivos profesionales con título universitario. El hecho de

que la cohorte esté únicamente formada por graduados universitarios garantiza una mayor validez a sus resultados, aumentando la calidad de la información autorreferida y contribuyendo a una mejor retención a largo plazo.

Se han publicado dentro del estudio SUN múltiples estudios de validación de los datos autorreferidos, incluyendo validación específica de parámetros antropométricos, de actividad física y del diagnóstico de HTA, encontrando en todos los estudios un grado de correlación suficiente para la utilización de los datos autorreferidos. El estudio sobre datos antropométricos muestra un coeficiente de correlación entre el peso autorreferido y el peso medido del 0,99 (IC 95%: 0,98-0,99) y respecto al IMC se encontró también una excelente validez de los datos autodeclarados con una correlación del 0,94 (IC 95%: 0,91-0,96).⁽¹¹³⁾ Respecto a la validez del nivel de actividad física, se llevó a cabo un estudio en una submuestra formada por mujeres obesas de entre 20 y 50 años, para estimar la validez de los datos en un escenario subóptimo. Pese a realizar el estudio en esta submuestra, se encontró que al comparar los datos estimados en METs-h/semana obtenidos de forma autorreferida, con los datos en kcal/d obtenidos mediante acelerómetro tan solo un 2,5% de los participantes habían sido erróneamente clasificados.⁽¹¹⁴⁾ En el estudio de validación de HTA un 82,3% de los casos reportados como HTA fueron confirmados mediante la medición de la presión arterial en consulta médica (IC 95%: 72,8-92,8) y un 84,4% de los casos reportados como no hipertensos fueron confirmados como tal (IC 95%: 72,4-89,1).⁽¹²¹⁾

Para el reclutamiento se envió una carta a todos los posibles participantes, explicando los objetivos del estudio SUN e invitando a su participación. Junto con esta carta de invitación se enviaba el cuestionario basal de la cohorte. La

respuesta al cuestionario inicial se consideró el consentimiento informado para entrar en el estudio.

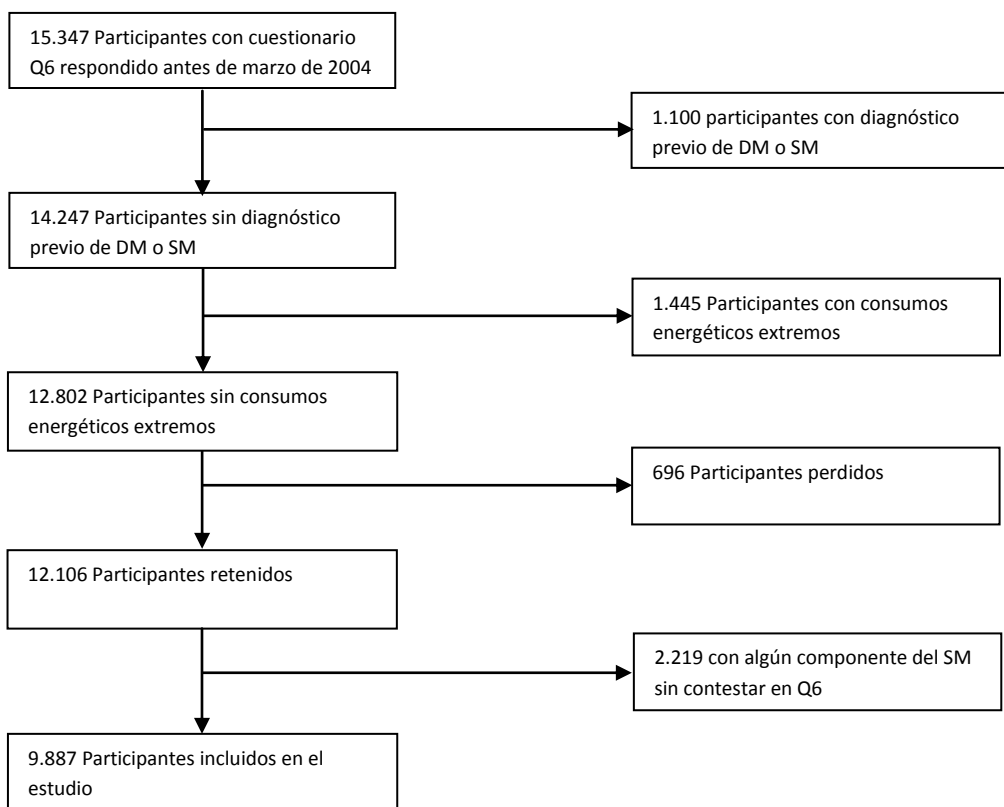
Se mantiene un contacto permanente con los participantes, mediante el envío periódico de folletos informativos, cartas, correos electrónicos y llamadas telefónicas. Los participantes son seguidos de manera bianual mediante diferentes cuestionarios que recogen gran variedad de información sobre dieta, estilos de vida, factores de riesgo, enfermedades, etc. Para aumentar la tasa de retención se utilizan distintas estrategias como cartas recordatorias los años que no hay cuestionario, cartas de agradecimiento, noticias sobre el progreso del estudio, etc. Así mismo cuando un participante no responde al cuestionario de seguimiento a los dos años, se le reenvía el cuestionario por distintos medios, hasta un total de 6 veces. Gracias a este esfuerzo se ha conseguido un índice de retención global (algún tipo de seguimiento) superior al 90%. En la actualidad se dispone de más de 21.500 participantes. Si se considera como retención la contestación de al menos un cuestionario de seguimiento, el porcentaje de retención en la cohorte es del 96,2% para los 4.628 primeros participantes que entraron en la cohorte en los años 1999/2000, del 93,4% para los 6.251 que se admitieron entre 2001/02, este mismo porcentaje se observa en los 4.388 participantes reclutados entre 2003/04 y desciende respectivamente al 90,2% y al 83,7% para los 1.302 reclutados en 2005/06 y para los 3.484 que entraron en 2007/8. Debe tenerse en cuenta que siempre hay retrasos y por eso la retención debe ser considerada con cautela y sólo como una estimación provisional para los años más recientes, pues probablemente ascenderá con el tiempo. A final del 2012 se contaba con 7.112 cuestionarios completos de seguimiento a 10 años y 3.071 a 12 años (sobre un

total de 9.913 candidatos para ser seguidos en esa fecha a ese plazo). A esto debe sumarse el seguimiento a través de cuestionarios breves (n=603) para quienes no contestaron a cuestionarios completos a 10 o 12 años.

El análisis de datos para estudiar la relación entre consumo de frutos secos y SM se inició en enero de 2012. Se seleccionó una submuestra según los siguientes criterios de inclusión que se pueden apreciar en la figura 2.

Para garantizar que todos los participantes hubiesen sido seguidos durante un mínimo de 6 años, se consideró como sujeto elegible a todo participante de la cohorte SUN que hubiese respondido al cuestionario basal antes de marzo del 2004, partiendo de un total de 15.347 participantes. Se excluyeron de este grupo inicial los participantes con diagnóstico de diabetes o SM en el cuestionario basal (1.100 participantes) y también aquellos participantes a los que se les calculó un consumo energético extremadamente alto (>4.000 kcal/d en hombres o >3.500 kcal/d en mujeres) o extremadamente bajo (<800 kcal/d en hombres o <500 kcal/d en mujeres) de acuerdo con los límites fijados por Willett.⁽¹²²⁾ Del total de los 12.802 participantes así seleccionados se perdieron 696 participantes que no contestaron a alguno de los cuestionarios de seguimiento, generando una tasa de retención del 94,6%. Asimismo se excluyeron 2.219 participantes por carecer de información sobre alguno de los componentes del SM que se recogían en el cuestionario de seguimiento a 6 años. Tras esta selección de participantes y habiendo comprobado que no existían diferencias significativas en las variables clave, entre los sujetos excluidos y los restantes, se contó con un total de 9.887 participantes para este estudio.

Figura 2. Diagrama de flujo de los participantes del estudio para el análisis de SM (diciembre de 2011).



El análisis de los datos para el estudio de la relación entre consumo de frutos secos y mortalidad total se realizó también sobre una submuestra de la cohorte SUN. Al realizarse casi un año después, se pudieron incluir datos de nuevos participantes. A 1 de diciembre de 2012 la cohorte SUN contaba con 21.474 participantes. Para garantizar en el estudio que toda la submuestra al menos hubiese contestado el cuestionario a dos años se consideraron como seguibles aquellos participantes que hubiesen contestado el cuestionario basal antes de marzo de 2010, eliminando así a 902 participantes. De los 20.572 sujetos seleccionados para el estudio, 1.953 tenían consumos de energía extremadamente altos (>4.000 kcal/d en hombres o >3.500 kcal/d en mujeres) o extremadamente bajos (<800 kcal/d en hombres o <500 kcal/d en mujeres) quedando 18.619 sujetos, de estos menos de un 8% fueron perdidos en el

seguimiento (1.435). Quedando como submuestra final un total de 17.184 sujetos.

3. DEFINICIÓN DE CASO DE SÍNDROME METABÓLICO

Come se explica en la introducción, existen múltiples definiciones distintas de SM. Para la realización de este trabajo se ha utilizado la definición consensuada por la International Diabetes Federation (IDF), el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), la World Heart Federation, la International Atherosclerosis Society y la American Heart Association (AHA), en el año 2009.

Esta nueva definición surgió con el propósito de simplificar y unificar criterios. Establecieron los puntos de corte específicos para cada uno de los componentes de SM, excepto para la circunferencia de cintura que continúa teniendo valores distintos según los países. En nuestro estudio utilizamos como punto de corte de circunferencia de cintura valores de ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, que son los valores aconsejados por la IDF para población europea.⁽¹³⁾

Según la nueva definición de SM, se diagnostica a un paciente de SM si cumple tres de los siguientes cinco criterios:

Medida	Límites categóricos
Elevación de la circunferencia de la cintura	≥ 94 cm en hombre y ≥ 80 cm en mujeres
Triglicéridos elevados (tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados es un indicador alternativo)	≥ 150 mg/dl
Reducción del colesterol HDL (el tratamiento farmacológico para colesterol HDL reducido es un indicador alternativo)	<40 mg/dl para hombres y <50 mg/dl para mujeres
Presión arterial elevada (el tratamiento farmacológico para la presión arterial elevada es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 mm Hg y/o diastólica ≥ 85 mm Hg
Elevación de la glucemia basal (en ayunas) (el tratamiento farmacológico para la elevación de la glucosa es un indicador alternativo)	≥ 100 mg/dl

Para considerar a un participante como afecto de SM no se preguntó directamente sobre la presencia o no de SM, sino que se realizaron preguntas específicas para cada componente del SM en el cuestionario de seguimiento a seis años y posteriormente, analizando estos datos, se estimó la incidencia de SM.

En el cuestionario de seguimiento a seis años, se solicitaba a los participantes que reflejasen los datos de las últimas mediciones sobre tensión arterial (mmHg), glucemia basal (mg/dl) y perfil lipídico que incluía colesterol total, LDL, HDL y TG. Se les pedía que rellenasen estos datos con la última analítica realizada que tuviera menos de 2 años de antigüedad. También se les solicitaba información actual sobre su peso (kg) y su talla (cm). Para poder obtener información sobre el perímetro de cintura, se les enviaba junto al cuestionario Q6 una cinta métrica y las instrucciones específicas para medir su propia cintura.

4. EVALUACIÓN DE LA MORTALIDAD

Se consideró como variable principal la mortalidad total, incluyendo mortalidad por todas las causas entre la recepción del cuestionario basal y diciembre del 2012.

En el estudio SUN se lleva a cabo un exhaustivo seguimiento para identificar cada nueva muerte de los participantes. Con carácter anual, para intentar obtener información de los participantes que no responden a los cuestionarios, se contacta con ellos por correo postal, correo electrónico o por teléfono. En los cuestionarios siempre se solicita tres direcciones distintas, así como que comuniquen los cambios de domicilio. También se actualizan las direcciones a través de las distintas asociaciones profesionales y Asociación de Antiguos Alumnos de la Universidad de Navarra.

La mayor parte de las muertes identificadas en la cohorte, más del 85%, fueron reportadas por familiares de los participantes, por asociaciones profesionales o por correo postal. Se utiliza también el Registro Nacional de Defunciones para verificar las muertes y completar datos relativos a la mortalidad.

La mortalidad se recoge en tres grupos; mortalidad por ECV, mortalidad por cáncer y mortalidad no causada por ECV ni cáncer.

5. CONSUMO DE FRUTOS SECOS

Dentro del cuestionario basal sobre datos de frecuencia de consumo de alimentos, en el apartado IV sobre frutas, se incluyó una pregunta específica sobre el consumo de frutos secos (*almendras, cacahuetes, avellanas, nueces*).

Se preguntó a los participantes que clasificaran su consumo medio de frutos secos durante el año previo en una de las siguientes categorías: nunca o casi nunca, entre 1-3 veces al mes, una vez a la semana, 2-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, una vez al día, 2-3 veces al día, 4-6 veces al día o más de 6 veces al día. Considerándose como una ración la dosis media de 50 gramos (aproximadamente 10 nueces peladas).

No se incluyó en este ítem el consumo de frutas desecadas como pasas, higos secos, dátiles, etc. que fueron considerados como un ítem diferente.

Posteriormente, para el análisis estadístico, la frecuencia de consumo de frutos secos fue dividida en 4 categorías:

- Nunca o casi nunca.
- 1-3 veces al mes.
- Una vez a la semana.
- 2 o más veces a la semana.

6. DIETA MEDITERRÁNEA, ESTILOS DE VIDA Y OTRAS VARIABLES

Para la realización de este trabajo, la dieta se valoró mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, validado previamente por el profesor Martín Moreno para su uso en la población española.⁽¹¹²⁾ El cuestionario valora 136 ítems distintos y cuenta con 9 grados de frecuencia de consumo de cada ítem que van desde nunca o casi nunca a más de 6 veces al día. Teniendo en cuenta los patrones típicos de consumo en España se especificaron las raciones específicas para cada ítem. Se solicitó a los

participantes que respondieran a este cuestionario según la frecuencia de consumo por término medio durante el año anterior (para tener en cuenta la variación de consumo invierno/verano). Estos datos se recogen en el cuestionario basal.

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se subdividía en 9 apartados que incluían:

- I. Lácteos.
- II. Huevos, carnes y pescados.
- III. Verduras y hortalizas.
- IV. Frutas.
- V. Legumbres y cereales.
- VI. Aceites y grasas.
- VII. Bollería y pastelería.
- VIII. Bebidas.
- IX. Miscelánea.

Dietistas especializadas se encargaron de actualizar la base de datos de nutrientes según los últimos datos disponible en las tablas de composición de alimentos en España.⁽¹²³⁾

Para valorar el grado de adherencia a la dieta mediterránea tradicional se utilizó la escala de la profesora Trichopoulou, de 9 componentes.⁽¹²⁴⁾ Se valoró el consumo de verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carnes y productos cárnicos, lácteos y derivados, alcohol y el cociente AGMI/AGS.

A cada componente se le asignó un valor de 0 o 1 según las medianas específicas por sexo para cada componente, excepto para el alcohol. Para los componentes considerados protectores se les asignó valor de 1 a los sujetos cuyo consumo fuese igual o mayor a la mediana específica y para los componentes considerados no protectores (carnes y lácteos) se asignó el valor de 1 a los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica de consumo según sexo. Para el alcohol se asignó el valor de 1 si el consumo estaba entre 5 y 25 g/d para mujeres y entre 10 y 50 g/d para los hombres. Por último el cociente AGMI/AGS usado para evaluar la calidad de las grasas ingeridas se estimó otorgando un valor de 1 a los participantes con cociente AGMI/AGS igual o mayor que la mediana específica según el sexo.

Este análisis otorgaba una puntuación máxima de 9 puntos a los participantes que reunían todas las características de la dieta mediterránea y un valor mínimo de 0 a aquellos participantes con adherencia nula. Para los análisis estadísticos la adherencia a la dieta mediterránea se categorizó en tres niveles.⁽¹²⁵⁾

- Adherencia baja a DM: puntuación de 0-2.
- Adherencia moderada a DM: puntuación de 3-6.
- Adherencia alta a DM: puntuación de 7-9.

En los cuestionarios del estudio SUN se recoge también información sobre otras variables, factores socio-demográficos, estilos de vida y diversos hábitos relacionados con la salud como tabaquismo, actividad física, sedentarismo, etc.

De todas estas variables seleccionamos para nuestro estudio aquellas que consideramos podían tener algún tipo de relación con el consumo de frutos secos o que pudiesen actuar como factor de confusión.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Respecto a los factores socio-demográficos: la edad, el sexo el estado civil y el pertenecer o no al ámbito sanitario. No se tuvieron en cuenta factores tales como la situación laboral, el número de hijos, etc.
- Respecto a las medidas antropométricas se utilizó el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (IMC) estimado como el peso autorreferido en kg dividido entre la talla autorreferida en metros al cuadrado. La validez de estos parámetros antropométricos autorreferidos ya se ha demostrado en un estudio previo específico realizado en una submuestra de la cohorte SUN.⁽¹¹³⁾
- Respecto a los estilos de vida se valoró la actividad física y el sedentarismo. Para cuantificar la actividad física de un individuo en su tiempo libre, nos basamos en los índices de equivalentes metabólicos (METs) que asignan un gasto metabólico determinado a cada una de las actividades incluidas en el cuestionario basal.⁽¹²⁶⁾ Para el cálculo final de la actividad física se multiplica el tiempo empleado en cada actividad por el índice METs específico a cada actividad. El resultado se cuantificaba en METs/hora por semana. Para el cálculo del sedentarismo se preguntaba a los participantes sobre el tiempo medio al día que dedicaban a ver la televisión, usar

el ordenador, conducir, dormir y tomar el sol, diferenciando los días laborables de los fines de semana. La validez de este cuestionario de actividad física y sedentarismo se ha demostrado en un estudio previo específico.⁽¹¹⁴⁾

- Respecto a los hábitos relacionados con la salud se prestó especial interés al consumo de alcohol (g/d) y al tabaquismo. Se tuvo en cuenta en la realización de este estudio si el participante fumaba actualmente o había sido fumador, pero no se valoraron las preguntas acerca de la cantidad de cigarrillos al día, la marca de cigarrillos o la exposición pasiva al tabaco. También se valoró el "snacking" o picoteo entre comidas.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1. Efecto del consumo de frutos secos sobre el síndrome metabólico y sus componentes específicos

Se utilizó el test de *chi cuadrado de Person* para analizar y comparar las características basales categóricas de los participantes en estudio según sus distintas categorías de consumo de frutos secos. Para las características cuantitativas se utilizaron modelos de análisis de la varianza. Los resultados se expresan respectivamente como porcentajes o como medias \pm desviación estándar.

Para estudiar la relación de los frutos secos con el SM y sus componentes específicos se usaron modelos de regresión logística no condicionales para

valorar la relación entre la frecuencia de consumo de frutos secos, categorizada como nunca/casi nunca (referencia), de 1 a 3 veces por mes, 1 vez a la semana y ≥ 2 veces/semana, según la distribución de frecuencias observadas.⁽⁸⁹⁾

Se comparó la incidencia de SM entre categorías extremas. Las ORs y sus IC al 95% se usaron como medidas de asociación, considerando a los participantes con menor consumo de frutos secos como la categoría de referencia. En modelos con sucesivos grados de ajuste se estimaron ORs ajustadas por sexo y edad, y con ajuste multivariable por posibles factores de confusión incluyendo tabaco, alcohol, actividad física, índice de masa corporal basal e ingesta energética total. Se realizaron test de tendencia lineal asignando a cada categoría de consumo de frutos secos la mediana de esa categoría (en g/d) tratando la variable como continua.

Se compararon también las medias ajustadas (IC al 95%) para cada uno de los 5 componentes de la definición de SM en cada una de las cuatro categorías de consumo de frutos secos, usando modelos lineales generalizados y análisis de la covarianza y ajustando por edad, sexo, tabaco, alcohol, actividad física, índice de masa corporal basal e ingesta energética total.

Se valoró la modificación del efecto (o interacción) mediante los valores p de un test de máxima verosimilitud para un término de producto añadido al modelo completamente ajustado. Se valoró así la posible interacción del sexo con la exposición nutricional (frutos secos) y del estatus de profesional sanitario con esta misma exposición nutricional.⁽¹²⁷⁾

Para estos últimos análisis, se diferenció a los participantes que trabajaban en el ámbito sanitario incluyendo profesionales de la medicina, enfermería y farmacéuticos, de aquellos profesionales no relacionados con la salud. Se denominó al primer grupo "profesionales sanitarios" y al resto "profesionales no sanitarios."

Todos los valores p se plantearon a partir de hipótesis alternativas a dos colas. La significación estadística se estableció a priori como $p < 0,05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico STATA en su versión 12.0.

7.2. Efecto de los frutos secos sobre la mortalidad total

Se realizó un segundo análisis, donde dividimos a los sujetos en quintiles en función del consumo de frutos secos medido en g/d. Utilizamos el método de residuales propuesto por Willet^(122,128) para ajustar por energía total, introdujimos en un modelo de regresión (como variable dependiente continua [«y»]) el consumo de frutos secos, mientras que la ingesta energética total se introdujo como variable independiente («x» o predictor). Los residuales (ingesta observada – ingesta predicha a partir de la energía) tendrán una correlación igual a 0 con la energía y representan el exceso o el déficit de ingesta de los frutos secos a igualdad de energía. Para el análisis final se usaron los residuales del ajuste por energía categorizados en quintiles, considerando el quintil inferior como categoría de referencia.

Se estimaron las hazard ratios (HR) y sus IC al 95% para la mortalidad total durante los primeros cinco años de seguimiento según quintiles de consumo de frutos secos, utilizando el modelo de regresión de Cox.⁽¹²⁹⁾ En modelos con

sucesivos grados de ajuste se estimaron HR ajustadas por sexo y edad, y con ajuste multivariable por posibles factores de confusión, incluyendo: tipo de dieta, adhesión a dieta mediterránea, tabaco, estado civil, diagnóstico de hipercolesterolemia, diagnóstico de hipertensión arterial, actividad física, horas de televisión, edad estratificada, cáncer prevalente estratificado, ECV prevalente estratificada y diabetes prevalente. También se hizo otro ajuste adicional por IMC.

Por último se realizó una regresión de Cox obteniendo los cocientes de riesgo HR y sus IC al 95% para la mortalidad total durante los primeros 5 años de seguimiento según el consumo de frutos secos estimado en raciones/día, sin ajustarlos por energía. Los modelos de ajustes se realizaron con las mismas variables que en el caso anterior teniendo en cuenta que el ajuste adicional se realizó con IMC y la energía total se introdujo como un término independiente en el modelo multivariable convencional.

En ambos análisis se añadieron test de tendencia lineal asignando a cada categoría de consumo de frutos secos la mediana de esa categoría (en g/d) tratando la variable como continua.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO

Para llevar a cabo este estudio de validación se seleccionó una submuestra del SUN de 287 participantes.

Se estudiaron las características de estos 287 participantes, comparadas con los participantes del resto de la cohorte, ajustando por edad y sexo. Se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en la submuestra, como la proporción de varones (un 9% superior) o la edad media (1,7 años mayor), comparado con la cohorte en su totalidad. Debido a estas diferencias, se ajustaron por edad y sexo las comparaciones entre la submuestra del estudio de validación y el resto de la cohorte. En estas comparaciones, el IMC era ligeramente inferior (0,4 kg/m²) y también lo era la presión arterial sistólica media (2,8 mmHg).

No hubo diferencias significativas en el resto de los parámetros utilizados para definir el SM, tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6. Valores antropométricos y analíticos de los participantes en el estudio de validación, comparados con el total de la cohorte.

Variable	Estudio de validación	Resto de la cohorte	p	p ^{**}
Sexo (% mujeres)	50,2	60,6	<0,001	
Tabaco (% fumadores)	22,2	17,1	0,006	0,08
Edad (años)	41,0 (39,7-42,4)	38,3 (38,0-38,5)	<0,001	
Peso (kg)	67,1 (66,1-68,2)	68,2 (67,9-68,4)	0,09	0,07
Talla (cm)	170,0 (169,3-170,7)	169,8 (169,7-169,9)	0,03	0,54
IMC (kg/m ²)	23,1 (23,8-23,4)	23,5 (23,4-23,6)	0,36	0,02
Perímetro cintura (cm)	85,7 (84,5-86,9)	86,6 (86,4-86,8)	0,04	0,14
TA sistólica (mmHg)	113,9 (112,4-115,5)	116,7 (116,3-117,0)	0,74	0,001
TA diastólica (mmHg)	70,1 (68,5-71,8)	71,4 (71,0-71,7)	0,81	0,15
Glucemia (mg/dl)	90,0 (88,1-91,9)	89,5 (89,2-89,9)	0,03	0,66
LDL-colesterol (mg/dl)	118,7 (113,5-123,9)	122,6 (121,5-123,8)	0,61	0,15
HDL-colesterol (mg/dl)	63,2 (60,2-66,1)	62,3 (61,6-62,9)	0,67	0,57
Triglicéridos (mg/dl)	85,1 (78,4-91,7)	91,1 (89,8-92,5)	0,66	0,08

*Comparación cruda (sin ajustar), **Comparación ajustada por sexo y edad.

Tal y como se muestra en la tabla 7, al comparar los valores declarados para cada componente del SM con los valores directamente medidos se encontró una alta correlación intra-clase para el perímetro de cintura (CCI=0,86 IC 95%: 0,80-0,90) y nivel de TG (CCI=0,71 IC 95%: 0,61-0,78). Se hallaron correlaciones intra-clase moderadas para el resto de factores.

Tabla 7. Coeficientes de correlación intra-clase para variables relacionadas con el SM al comparar valores declarados con valores medidos.

Variable	Coefficiente de correlación intra-clase	IC 95%
Perímetro de cintura	0,86	(0,80-0,90)
TG	0,71	(0,61-0,79)
Colesterol total	0,63	(0,52-0,72)
Glucemia	0,63	(0,52-0,71)
HDL	0,50	(0,37-0,62)
Presión arterial sistólica	0,47	(0,36-0,57)
Presión arterial diastólica	0,46	(0,34-0,56)

Los errores relativos medios en ningún caso superaron el 2,5%. Los gráficos propuestos por Altman y Bland no sugerían desviaciones sistemáticas en una dirección particular, sino tan solo desviaciones esporádicas de unos pocos puntos aislados, pero que se alejaban siempre tanto en una como en otra dirección (sobre-estimación o infra-estimación). Estos resultados se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 8. Error relativo medio de las variables auto-declaradas relacionadas con el SM.

Variable	Error relativo medio (%)
Perímetro de cintura	2,2%
Glucemia	-1,6%
HDL	1,1%
TG	2,4%
Colesterol total	-0,5%
Presión arterial sistólica	-2,3%
Presión arterial diastólica	-0,1%

2. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES ESPECÍFICOS

2.1. Descripción basal de los participantes

Se describen en la tabla 9 las características basales de los participantes incluidos en los análisis según su consumo de frutos secos, divididos en cuatro categorías de consumo. Del total de los participantes, 2.215 referían un consumo de frutos secos de nunca o casi nunca, 4.394 entre 1-3 veces al mes, 1.981 referían consumir 1 vez a la semana y 1.297 2 o más veces a la semana. Se estudiaron en esta tabla las principales variables que consideramos que podían actuar como posibles factores de confusión: edad, sexo, peso, IMC, consumo de alcohol, el grado de actividad (evaluado como horas de televisión y actividad física realizada), hábito tabáquico (diferenciando entre fumadores y ex-fumadores) y el "snacking" o "picoteo" entre comidas.

En nuestra población se observó que los sujetos varones y de mayor edad tendían a tener un consumo mayor de frutos secos. En la categoría de mayor consumo se apreció una edad media de 41 años y un porcentaje de 48% de hombres, frente a la categoría de menor consumo con una edad media de 37 años y un 67% de mujeres. También se apreció una asociación positiva entre el consumo de frutos secos y una mayor práctica de actividad física, mayor consumo de alcohol y mayor proporción de ex-fumadores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de frutos secos y el IMC, ni entre el consumo de frutos secos y las horas de televisión.

Tabla 9. Características basales de los participantes según su consumo de frutos secos.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3/mes	1/semana	≥2/semana
N	2.215	4.394	1.981	1.297
Edad (años)	37 (11,9)	37 (11,1)	38 (11,4)	41 (12,1)
Mujeres (%)	67,5	62,3	55,6	52,1
IMC (Kg/m ²)	22,9 (2,9)	23,0 (2,8)	23,1 (2,8)	23,0 (2,8)
Consumo de alcohol (g/d)	5,9 (9,9)	6,1 (8,9)	7,0 (9,6)	7,9 (10,8)
Peso (Kg)	64,7 (11,8)	65,4 (11,8)	66,6 (12,1)	66,0 (12,0)
Televisión (h/d)	1,5 (1,5)	1,5 (1,5)	1,3 (1,4)	1,4 (1,4)
Actividad física realizada (METs-h/semana)	19,2 (21,3)	19,8 (21,6)	21,7 (21,8)	24,9 (27,3)
Fumadores (%)	23,9	23,2	23,4	19,0
Ex-fumadores (%)	27,9	27,3	26,9	33,0
Snacking (%)	30,9	33,1	36,3	33,5

2.2. Incidencia de Síndrome Metabólico según el consumo de frutos secos

Durante los 6 años que se siguió a los participantes, fueron identificados 567 casos nuevos de SM lo que supone una incidencia acumulada del 5,7%.

Se realizó un análisis estadístico en primer lugar con un modelo ajustado por edad y sexo, dividiendo a los participantes según su consumo de frutos secos en cuatro categorías, tal y como se refleja en la tabla 10. En esta tabla se muestra como los participantes con mayor consumo de frutos secos (≥ 2 veces/semana) presentaban una reducción del 34% del riesgo de desarrollar SM comparados con los que tenían un menor consumo basal de frutos secos (nunca o casi nunca). Esta asociación se atenuaba discretamente pero se mantenía estadísticamente significativa tras el ajuste multivariable por los posibles factores de confusión (edad, sexo, tabaco, alcohol, actividad física y consumo total de energía). Se apreció una OR de 0,68 (IC 95%: 0,50-0,92) confirmando que el consumo de frutos secos se asociaba inversamente con el desarrollo de SM. No se apreció sin embargo una tendencia lineal significativa que apoyase que a mayor consumo de frutos secos habría menor riesgo de SM y la asociación observada sugería un patrón dosis/respuesta en forma de "L". Así mismo se muestran los resultados que obtuvimos tras ajustar también por IMC. Esto se hizo en un paso sucesivo pues se consideró que el IMC podría ser una variable que constituiría un eslabón intermedio en la cadena causal entre el consumo de frutos secos y el SM. Al ajustar por IMC, no obstante, se apreciaba una respuesta similar con una OR en la categoría de mayor consumo de 0,73 (IC 95%: 0,54-0,99).

Tabla 10. Incidencia de Síndrome Metabólico según el consumo de frutos secos.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3/mes	1/semana	≥2/semana	P de tendencia lineal
N	2.215	4.394	1.981	1.297	
Incidencia de SM (%)	6,6	4,9	5,9	6,8	
Ajustado por edad y sexo OR	1 (ref)	0,71 (0,57-0,90)	0,77 (0,59-1,01)	0,66 (0,49-0,89)	0,042
Ajuste multivariable*	1 (ref.)	0,72 (0,57-0,91)	0,78 (0,59-1,03)	0,68 (0,50-0,92)	0,075
Ajuste adicional**	1 (ref.)	0,72 (0,56-0,91)	0,79 (0,60-1,04)	0,73 (0,54-0,99)	0,23

* edad, sexo, tabaco, alcohol, actividad física y consumo total de energía, ** También se ajusta por IMC.

Cuando se analizaron estos resultados, estratificando por sexo (tabla 11), se apreció que la asociación inversa de los frutos secos con el SM quedaba mucho más patente en las mujeres que en los hombres. Se detallan en la tabla 11 los resultados, con una OR entre las mujeres con alto consumo de frutos secos de 0,29 (IC 95%: 0,15-0,56) frente a la OR 0,90 (IC 95%: 0,63-1,29) en los hombres de la misma categoría de consumo. Resultados similares se muestran en esta tabla estratificada por sexo, cuando solamente se ajustó por edad, o cuando se aplicó el modelo completo ajustado multivariable (incluyendo edad, tabaco, alcohol, actividad física y consumo total de energía) o con el ajuste adicional por IMC. El valor p para la interacción sexo frutos secos, fue de 0,0027 lo que apoya una asociación significativamente diferente según el sexo.

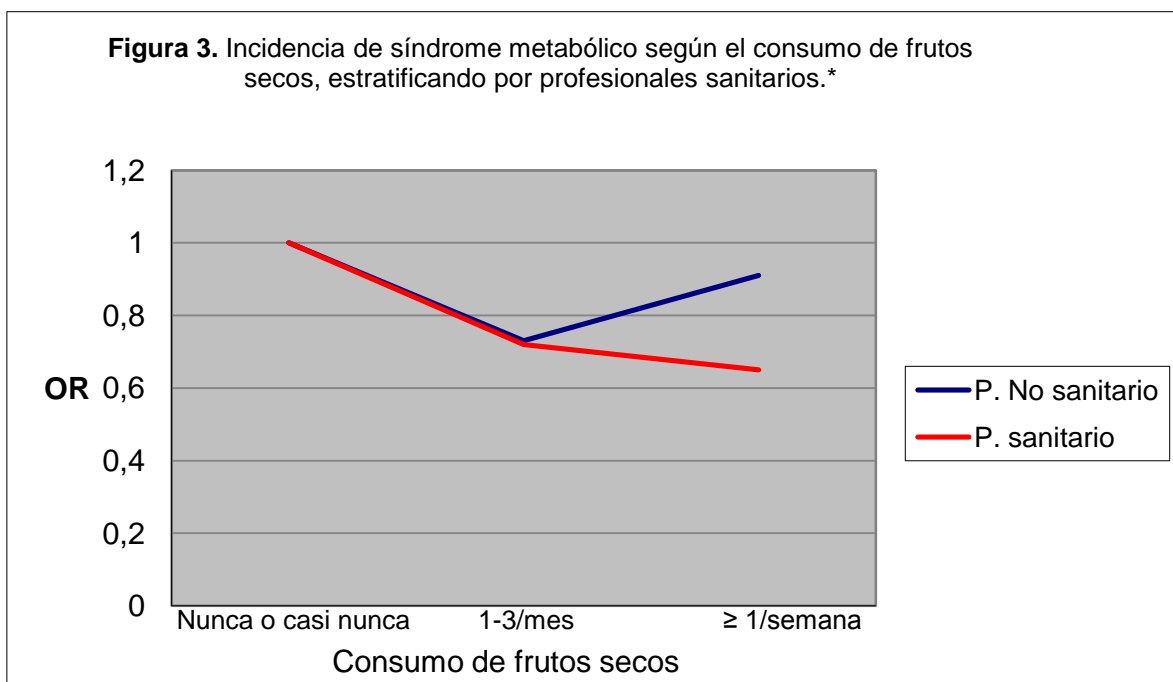
Tabla 11. Incidencia de Síndrome Metabólico según el consumo de frutos secos, estratificando por sexo.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3/mes	1/semana	≥2/semana	P de tendencia lineal
<u>Hombres</u>					
N	721	1,655	880	621	
Incidencia de SM (%)	12,3	8,9	10,0	12,2	
Ajustado por edad OR	1 (ref.)	0,77 (0,57-1,03)	0,86 (0,62-1,19)	0,86 (0,61-1,22)	0,89
Ajuste multivariable*	1 (ref.)	0,79 (0,58-1,06)	0,88 (0,63-1,23)	0,90 (0,63-1,29)	0,91
Ajuste adicional**	1 (ref.)	0,79 (0,58-1,07)	0,88 (0,63-1,24)	0,97 (0,67-1,39)	0,58
<u>Mujeres</u>					
N	1494	2739	1101	676	
Incidencia de SM (%)	3,9	2,5	2,6	1,8	
Ajustado por edad OR	1 (ref.)	0,64 (0,44-0,92)	0,62 (0,39-0,99)	0,29 (0,15-0,56)	<0,001
Ajuste multivariable*	1 (ref.)	0,64 (0,44-0,93)	0,62 (0,38-1,00)	0,29 (0,15-0,56)	<0,001
Ajuste adicional**	1 (ref.)	0,62 (0,43-0,91)	0,66 (0,40-1,08)	0,31 (0,16-0,61)	<0,001

* Edad, tabaco, alcohol, actividad física y consumo total de energía, ** También se ajusta por IMC.

También se realizó un análisis dividiendo la muestra según el ámbito profesional de los participantes, diferenciándolos en dos grupos "profesionales sanitarios" y "profesionales no sanitarios."

En la en la figura 3 se exponen los resultados obtenidos tras clasificar así a los participantes y se aprecia como la asociación inversa del consumo de frutos secos con el SM se hacía más evidente dentro del subgrupo de "profesionales sanitarios". Entre éstos, el valor de la OR ajustada al comparar las categorías de consumo ("más de una vez a la semana" frente a "nunca o casi nunca") era de 0,65 (IC 95%: 0,49-0,94), mientras que en el subgrupo de profesionales no sanitarios se apreciaba una OR de 0,91 (IC 95%: 0,64-1,29). No obstante, las diferencias encontradas entre ambas ORs no fueron estadísticamente significativas (valor de p de interacción = 0,43 con un grado de libertad).



*Para más información dirigirse al artículo original en los anexos

2.3. Efecto del consumo de frutos secos sobre los componentes específicos de síndrome metabólico

Finalmente se realizó un estudio sobre el efecto del consumo de frutos secos sobre cada uno de los componentes específicos de SM.

En la tabla 12 se describen los resultados del análisis multivariable ajustados por categoría de consumo de frutos secos y analizando cada componente de SM por separado.

Se detallan los resultados de las OR para las variables: circunferencia de cintura, glucemia basal (en ayunas), HDL, TG y presión arterial, tanto en hombres como en mujeres.

Como se describe a continuación y en la tabla 12, a excepción del valor de la glucemia basal entre los hombres, todas las demás variables analizadas (componentes del SM) mostraron según sus estimaciones puntuales una tendencia a mejorar en las categorías de mayor consumo de frutos secos, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo tan sólo se objetivó una asociación inversa estadísticamente significativa para los valores de circunferencia de cintura y para la glucemia basal en las mujeres. En mujeres se halló una OR de 0,69 (IC 95%: de 0,66-0,89) para perímetro de cintura mayor de 80 cm, y una OR de 0,52 (IC 95%: 0,33-0,81) para glucemia basal >100 mg/dl, en la categoría de mayor consumo de frutos secos. Esto apoya también que el consumo de frutos secos puede ejercer un efecto protector sobre alguno de los componentes aislados de SM.

En todos los demás componentes de SM estudiados en mujeres, se encontraron resultados en la misma línea, con una tendencia a mejorar en las categorías de mayor consumo de frutos secos OR de 0,81 (IC 95%: de 0,52-1,27) para HDL <50 mg/dl, OR de 0,82 (IC 95%: de 0,49-1,36) para TG >100 mg/dl, y OR de 0,83 (IC 95%: 0,61-1,11) para tensión arterial elevada, pero sin ser estadísticamente significativos.

Tabla 12. Efecto del consumo de frutos secos en los componentes específicos de SM, estratificado por sexo.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3/mes	1/semana	≥2/semana	P de tendencia lineal
Hombres (N)	(721)	(1.655)	(880)	(621)	
Perímetro de cintura (≥ 94 cm) OR ajustada	374 1 (ref.)	822 0,99 (0,82-1,19)	440 1,00 (0,81-1,23)	304 0,86 (0,68-1,09)	0,16
Glucemia (≥ 100 mg/dl) OR ajustada	89 1 (ref.)	202 1,10 (0,83-1,46)	118 1,19 (0,87-1,63)	109 1,35 (0,97-1,87)	0,073
HDL (< 40 mg/dl) OR ajustada	50 1 (ref.)	82 0,70 (0,48-1,01)	39 0,62 (0,40-0,97)	30 0,63 (0,39-1,03)	0,18
TG (≥ 150 mg/dl) OR ajustada	74 1 (ref.)	132 0,84 (0,62-1,13)	66 0,79 (0,55-1,13)	56 0,91 (0,62-1,33)	0,93
Presión arterial (≥ 130/85 mm Hg) OR ajustada	257 1 (ref.)	524 0,86 (0,71-1,06)	307 0,98 (0,78-1,22)	231 0,87 (0,68-1,11)	0,55
Mujeres (N)	(1.494)	(2.739)	(1.101)	(676)	
Perímetro de cintura (≥ 94 cm) OR ajustada	597 1 (ref.)	1.080 0,99 (0,87-1,13)	441 1,01 (0,85-1,19)	232 0,69 (0,66-0,84)	<0,001
Glucemia (≥ 100 mg/dl) OR ajustada	89 1 (ref.)	143 0,86 (0,65-1,13)	55 0,76 (0,53-1,08)	29 0,52 (0,33-0,81)	0,004
HDL (< 40 mg/dl) OR ajustada	77 1 (ref.)	134 0,94 (0,70-1,26)	73 1,29 (0,92-1,82)	30 0,81 (0,52-1,27)	0,52
TG (≥ 150 mg/dl) OR ajustada	56 1 (ref.)	92 0,91 (0,64-1,28)	44 1,05 (0,69-1,59)	25 0,82 (0,49-1,36)	0,52
Presión arterial (≥ 130/85 mm Hg) OR ajustada	182 1 (ref.)	311 0,94 (0,76-1,15)	136 0,96 (0,75-1,25)	92 0,83 (0,61-1,11)	0,24

*OR ajustada por IMC, tabaco, actividad física, alcohol y gasto energético.

Este mismo tipo de análisis, también se realizó teniendo en cuenta el estatus profesional de los individuos y dividiendo entre profesionales sanitarios y no sanitarios. En la tabla 13 se muestran los resultados de este análisis estratificado, apreciándose que, entre los considerados profesionales sanitarios, el efecto protector del consumo de frutos secos sobre los componentes de SM era más evidente, con asociaciones inversas para todos los componentes estudiados, y más próximos a la significación estadística (pero sin llegar a alcanzarla). Los valores de la OR fueron de 0,87 (IC 95%: 0,73-1,03) para el perímetro de cintura de 0,89 (IC 95%: 0,66-1,19) para la glucemia basal, de 0,76 (IC 95% de 0,71-1,12) para el HDL, de 0,92 (IC 95%: 0,66-1,28) para los TG y de 0,89 (IC 95%: 0,71-1,12) para la elevación de la TA.

Tabla 13. Efecto del consumo de frutos secos en los componentes específicos del SM estratificado por el estatus de profesional sanitario.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3/mes	≥1/semana	p de tendencia lineal
Profesionales no sanitarios	(1.115)	(2.209)	(1.776)	
Perímetro de cintura (≥ 94 cm)	499	970	808	
OR ajustada	1 (ref.)	0,97 (0,83-1,13)	0,94 (0,79-1,11)	0,44
Glucemia (≥ 100 mg/dl)	83	162	168	
OR ajustada	1 (ref.)	0,98 (0,73-1,31)	1,08 (0,80-1,47)	0,52
HDL (< 40 mg/dl)	58	97	101	
OR ajustada	1 (ref.)	0,82 (0,59-1,16)	1,02 (0,72-1,45)	0,69
TG (≥ 150 mg/dl)	58	100	89	
OR ajustada	1 (ref.)	0,88 (0,63-1,24)	0,91 (0,64-1,31)	0,68
Presión arterial (≥ 130/85 mm Hg)	229	456	439	
OR ajustada	1 (ref.)	0,94 (0,77-1,15)	0,97 (0,78-1,20)	0,85
Profesionales sanitarios	(1.100)	(2.185)	(1.502)	
Perímetro de cintura (≥ 94 cm)	479	932	609	
OR ajustada	1 (ref.)	1,01 (0,87-1,17)	0,87 (0,73-1,03)	0,08
Glucemia (≥ 100 mg/dl)	95	183	143	
OR ajustada	1 (ref.)	0,97 (0,74-1,27)	0,89 (0,66-1,19)	0,40
HDL (< 40 mg/dl)	69	119	71	
OR ajustada	1 (ref.)	0,86 (0,63-1,18)	0,76 (0,53-1,09)	0,13
TG (≥ 150 mg/dl)	72	124	102	
OR ajustada	1 (ref.)	0,89 (0,65-1,22)	0,92 (0,66-1,28)	0,65
Presión arterial (≥ 130/85 mm Hg)	210	379	327	
OR ajustada	1 (ref.)	0,86 (0,70-1,06)	0,89 (0,71-1,12)	0,40

*OR ajustada por IMC, tabaco, actividad física, alcohol y gasto energético

3. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y MORTALIDAD TOTAL

3.1. Características basales de los participantes

La tabla 14 muestra la descripción de los participantes analizados en el estudio de mortalidad, según el consumo de frutos secos medido en raciones.

Los 17.184 participantes recogidos en la submuestra han sido divididos en cuatro categorías: 3.906 sujetos referían no consumir frutos secos nunca o casi nunca, 7.408 sujetos referían un consumo de 1 a 3 veces al mes, 3.376 sujetos referían un consumo de aproximadamente 1 vez a la semana y 2.494 referían un consumo de frutos secos mayor de 2 veces a la semana.

Se compararon, en esta tabla, las principales variables que podían actuar como posibles factores de confusión entre consumo de frutos secos y mortalidad: edad, sexo, estado civil, IMC, consumo de los distintos ítems de adhesión a dieta mediterránea (frutas, verduras, legumbres, cereales, lácteos, carnes, pescados, alcohol y tipo de grasas) y grado de adhesión a dieta mediterránea. El grado de actividad (evaluado como horas de televisión y actividad física realizada), el hábito tabáquico (diferenciando entre fumadores y ex-fumadores) y los diagnósticos previos de enfermedades como cáncer, ECV, DM, HTA e hipercolesterolemia, también fueron analizados.

Queda reflejado en la tabla 14 como a mayor edad aumentaba el consumo de frutos secos y como los hombres consumen más que las mujeres. Respecto al IMC no se apreciaron diferencias entre las distintas categorías de consumo. Se apreciaba como los participantes con mayor consumo de frutos secos tenían un consumo energético mayor (2.643 kcal/d) que los que nunca o casi nunca consumían (2.106 kcal/d). Comparando los participantes de mayor consumo

con los que nunca o casi nunca consumían frutos secos se apreciaba también que tendían a tener un mayor grado de adhesión a dieta mediterránea (4,1 vs 3,3), a realizar más ejercicio físico (25,5 vs 19,2 METs-h/semana) y a consumir más alcohol (8,2 vs 6,1 g/d). Se observó que en la categoría de mayor consumo existía un menor porcentaje de fumadores (18,0% vs 22,5%) y un mayor porcentaje de ex fumadores (35,5% vs 29,4%). En la categoría de mayor consumo de frutos secos se apreciaba un porcentaje mayor de personas con diagnósticos de hipercolesterolemia, cáncer e HTA y un porcentaje menor de DM.

Tabla 14. Características basales de los participantes según su consumo de frutos secos.

Consumo de frutos secos		Nunca o casi nunca	1-3/mes	1/semana	≥2/semana
N		3.906	7.408	3.376	2.494
Edad (años)		38 (12,8)	38 (11,8)	39 (12,0)	42 (12,7)
Mujeres (%)		64,5	61,0	54,2	59,2
IMC (Kg/m ²)		23,7 (3,7)	23,5 (3,5)	23,6 (3,4)	23,6 (3,5)
Energía ingerida (kcal/d)		2.106 (630,9)	2.317 (592,6)	2.487 (582,6)	2.643 (594,2)
Grasas saturadas (g/d)		29,3 (12,5)	32,6 (11,8)	35,2 (12,3)	33,8 (12,5)
GMI (g/d)		35,9 (14,5)	40,2 (13,8)	43,6 (14,1)	47,7 (14,6)
Consumo de alcohol (g/d)		6,1 (10,5)	6,5 (9,9)	7,3 (10,2)	8,2 (11,8)
Consumo de verduras (g/d)		509,0 (372,9)	504,6 (325,2)	530,9 (307,5)	592,6 (325,8)
Consumo de fruta (g/d)		317,1 (324,6)	329,7 (281,3)	344,7 (273,2)	431,4 (327,7)
Consumo de legumbres (g/d)		20,8 (19,0)	22,2 (17,2)	24,3 (18,2)	25,0 (18,2)
Consumo de cereales(g/d)		89,1 (71,6)	103,7 (74,3)	106,6 (72,2)	110,1 (71,4)
Consumo de lácteos (g/d)		173,2 (211,6)	187,6 (205,9)	196,7 (208,0)	168,8 (204,9)
Consumo de carne (g/d)		165,8 (81,4)	176,8 (76,6)	181,7 (76,4)	169,0 (81,0)
Consumo de pescado (g/d)		92,0 (64,4)	95,7 (57,1)	101,0 (60,4)	110,7 (64,0)
Adhesión a dieta mediterránea*		3,3 (1,5)	3,4 (1,5)	3,6 (1,6)	4,1 (1,5)
Televisión (h/d)		1,3 (1,4)	1,3 (1,4)	1,2 (1,3)	1,3 (1,3)
Actividad física realizada (METs-h/semana)		19,2 (21,4)	20,5 (21,3)	22,4 (22,3)	25,5 (25,6)
Realiza dieta especial (%)		11,0	7,3	6,2	8,2
Estado civil	Soltero	44,3	45,6	46,4	37,4
	Casado	51,2	50,8	49,9	56,5
	Viudo	4,5	3,6	3,7	6,1
Fumadores (%)		22,5	22,1	22,9	18,0
Ex fumadores (%)		29,4	29,1	27,8	35,5
Diagnosticado de hipercolesterolemia (%)		16,5	16,8	16,5	23,2
Diagnosticado de cáncer (%)		3,5	3,3	3,5	4,3
Diagnosticado de ECV (%)		1,4	1,0	1,2	1,4
Diagnosticado de DM (%)		2,2	1,6	1,6	1,9
Diagnosticado de HTA (%)		8,0	6,7	7,4	9,7

3.2. Efecto del consumo de frutos secos sobre la mortalidad total

En la siguiente tabla se muestra el riesgo de mortalidad total durante los primeros 5 años de seguimiento, expresado mediante HR y sus IC al 95%. El consumo de frutos secos se clasificó en quintiles, según la cantidad consumida al día (g/d) y tras el ajuste por energía según el método de los residuales. En el primer quintil la mediana de consumo era 0, en el segundo 2,3, en el tercero 4,3, en el cuarto 6,4 y en el último la mediana de consumo era 20,1 g/d. El tiempo de seguimiento se censuró a 5 años para evitar asumir un periodo de inducción excesivamente largo respecto a la exposición basal.

Se muestran en la tabla 15 los resultados del análisis estadístico, siempre ajustado por consumo energético total (residuales), primero mediante el cálculo de la HR cruda, luego ajustada por edad y sexo y por último con varios ajustes multivariantes. En todos los análisis se aprecia una disminución de la mortalidad asociada a un mayor consumo de frutos secos. El riesgo de mortalidad total ajustado por edad y sexo mostró que los sujetos con mayor consumo tendían a tener una menor mortalidad total (HR: 0,52 IC 95%: 0,29-0,92). Un resultado similar se observó con un ajuste multivariable, mostrando una reducción del riesgo de mortalidad del 46% en el grupo de mayor consumo respecto al grupo de referencia (HR: 0,54 IC 95%: 0,29-0,99). En comparación con los sujetos del primer quintil, el ajuste multivariable incluyendo el IMC mostró una reducción del riesgo de mortalidad total del 46% en los sujetos del quintil de mayor consumo (HR: 0,54 IC 95%: 0,29-1,01). Para todos los grados de ajuste, existía siempre una p de tendencia lineal estadísticamente significativa, que reflejaba como a mayor consumo de frutos secos se observaba una menor mortalidad.

Tabla 15. Riesgo de mortalidad (HR IC 95%) durante los primeros cinco años de seguimiento, según el consumo de frutos secos, ajustado por energía y presentado en quintiles.

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p de tendencia lineal
Mediana de consumo (g/d)	0	2,3	4,3	6,4	20,1	
Muertes	28	21	27	23	20	
Persona/año	16.090	15.990	16.013	16.060	15.857	
HR cruda	1 (ref.)	0,75 (0,43-1,33)	0,97 (0,57-1,64)	0,82 (0,47-1,43)	0,72 (0,41-1,29)	0,359
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref.)	0,75 (0,43-1,32)	0,90 (0,53-1,53)	0,74 (0,43-1,28)	0,52 (0,29-0,92)	0,022
Ajuste multivariable HR*	1 (ref.)	0,81 (0,44-1,50)	0,99 (0,56-1,77)	0,82 (0,46-1,46)	0,56 (0,30-1,06)	0,058

Q1-Q5: quintiles de consumo de frutos secos.

*Ajustado por tipo de dieta, adhesión a dieta mediterránea, IMC, tabaco, alcohol, estado civil, diagnóstico de hipercolesterolemia, diagnóstico de hipertensión arterial, actividad física, horas de televisión, edad estratificada, cáncer prevalente estratificado, ECV prevalente estratificada y diabetes prevalente.

En la tabla 16 también se describe la asociación entre el consumo de frutos secos y la mortalidad total. En este caso el consumo de frutos secos se midió en raciones y se clasificó en cuatro categorías: nunca o casi nunca, de 1 a 3 veces al mes, 1 vez a la semana y 2 o más veces a la semana.

Se observó que el consumo de frutos secos presentaba una asociación inversa con la mortalidad. La HR ajustada por edad y sexo indicaba que la mortalidad disminuía en un 47% en términos relativos, para aquellos participantes que consumían más frutos secos frente a los que nunca o casi nunca consumen. Cuando se calculó la HR con un ajuste multivariable, sin tener en cuenta el IMC ni el consumo energético total, se encontró una HR del 0,54 con un IC al 95% del 0,29-1,02 evidenciando una asociación inversa, pero no estadísticamente significativa. En la última fila de la tabla 16 se muestran los resultados de la HR con el ajuste adicional por IMC y consumo energético presentando unos resultados todavía más evidentes. Se apreció, para la categoría de mayor consumo, una reducción de la mortalidad total del 58% respecto a los que nunca o casi nunca consumen frutos secos (HR: 0,42 IC 95%: 0,22-0,82), con una p de tendencia lineal de 0,015. Estos resultados reflejaban una clara asociación lineal, en el sentido de que a mayor consumo de frutos secos se observaba menor mortalidad por todas las causas.

Tabla 16. Riesgo de mortalidad (HR IC 95%) durante los primeros cinco años de seguimiento, según el consumo de frutos secos medido en raciones/día.

Consumo de frutos secos	Nunca o casi nunca	1-3 /mes	1/semana	≥ 2/semana	p de tendencia lineal
N	3.906	7.408	3.376	2.494	
Muertes	34	46	24	15	
Persona/año	18.167	34.594	15.745	11.504	
HR cruda	1 (ref.)	0,71 (0,46-1,11)	0,81 (0,48-1,37)	0,70 (0,38-1,28)	0,410
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref.)	0,86 (0,55-1,35)	0,91 (0,54-1,54)	0,53 (0,29-0,97)	0,034
HR ajuste multivariable*	1 (ref.)	0,82 (0,51-1,30)	0,81 (0,46-1,43)	0,44 (0,23-0,86)	0,019

*Ajustado por tipo de dieta, adhesión a dieta mediterránea, IMC, consumo energético, tabaco, alcohol, estado civil, diagnóstico de hipercolesterolemia, diagnóstico de hipertensión arterial, actividad física, horas de televisión, edad estratificada, cáncer prevalente estratificado, ECV prevalente estratificada y diabetes prevalente.

DISCUSIÓN

1. VALIDACIÓN DE LOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO

Nuestro estudio de validación ha encontrado que en esta cohorte con alto nivel educativo existe una correlación aceptable entre los datos medidos y los datos declarados para algunos de los criterios diagnósticos de SM (perímetro de cintura y triglicéridos). Para otros (HDL-colesterol, presión arterial y glucemia) los resultados son más moderados. Se compararon también las cifras de colesterol total, por su evidente valor como marcador de riesgo cardiovascular, encontrándose una correlación intra-clase moderada. Lo más interesante es el escaso porcentaje de participantes que quedan fuera de los límites de acuerdo en cada variable, así como la pequeña magnitud de los errores relativos medios.

En relación al número de participantes incluidos en otros estudios de validación, el tamaño de muestra empleado (n=287) supone una ventaja, pues otros estudios han utilizado un número casi siempre inferior de individuos y han mostrado resultados aceptables.⁽¹³⁰⁾

Nuestros resultados llevan a adjudicar una validez suficiente a los criterios diagnósticos de SM basados en datos autodeclarados que permitiría usarlos, con cierta prudencia, en estudios epidemiológicos a gran escala cuando no se disponga de recursos para hacer mediciones directas.

La magnitud de las correlaciones es similar a la que se ha encontrado para otros parámetros autodeclarados, como la actividad física,⁽¹¹⁴⁾ los hábitos alimentarios⁽¹³¹⁾ o el peso y la talla.⁽¹¹³⁾ Se han realizado muchos otros estudios para comprobar la validez de datos autoreferidos en otros contextos. Por

ejemplo, en el 2007, se realizó una revisión que incluía datos de más de 50 estudios diferentes, encontrando que existe una adecuada correlación entre el peso y talla autodeclarados y los reales. Se comprobó que pese a que existen variaciones individuales y sesgos previamente conocidos (como el hecho de que las mujeres tienden a subestimar su peso y los hombres a sobrestimar su altura), existe una adecuada correlación que permite el uso estadístico de estos datos autorreferidos.⁽¹³²⁾

Se debe tener en cuenta que en nuestra submuestra de validación hubo más participación de varones y de sujetos más jóvenes. Puesto que se encontraron estas diferencias, se realizó una comparación cruda y una comparación ajustada por sexo y edad. En el análisis estadístico realizado ajustando por sexo y edad encontramos diferencias en el IMC y en la TA sistólica. Sin embargo, las diferencias son tan pequeñas que consideramos que carecen de significación clínica práctica y puede asumirse que no existen importantes diferencias entre el subgrupo estudiado y el resto de la cohorte SUN. Esto hace posible generalizar los resultados encontrados en el estudio de validación al resto de la cohorte SUN.

Otro factor para tener en cuenta a la hora de valorar estos resultados es que pese a que en bastantes de los casos transcurrió un tiempo notable entre una y otra medición encontramos una buena validez. Indudablemente el tiempo transcurrido, en ocasiones muy largo, supone la principal limitación de nuestro estudio de validación, pues existe una variación intra-sujeto verdadera entre el momento de la declaración y el momento de la medición. En todo caso, esta limitación empeoraría nuestros resultados, pues, si a pesar de que haya cambios reales intra-sujeto en el tiempo, las correlaciones encontradas son

buenas y el grado de acuerdo es aceptable, se interpretaría que los resultados pueden ser suficientes para ser usados en estudios epidemiológicos. Es decir la diferencia temporal entre el momento en que el sujeto completaba el cuestionario y el momento en que era medido por el médico, que en algunos sujetos (3% de la muestra) fue superior a 5 años, no impidió que encontrásemos unas adecuadas correlaciones y acuerdos. Cuando repetimos los análisis de coeficientes de correlación intra-clase, excluyendo a los sujetos con ≥ 3 años de distancia entre ambas mediciones, los resultados de las correlaciones mejoraron para todos los parámetros, salvo para colesterol total que no variaron.

Es importante destacar que los participantes no fueron avisados de que se iban a validar sus datos declarados. Esto aumenta la validez interna del estudio, ya que si los participantes conociesen de antemano que después de rellenar el cuestionario se comprobarían sus datos, muy probablemente serían artificialmente más sinceros y exageradamente precisos en sus respuestas.

En los estudios poblacionales sobre la salud, la validez de los datos autorreferidos depende del conocimiento y de la comprensión que la persona tenga sobre la enfermedad, de la capacidad para recordar y de la disposición para declarar. El hecho de que la cohorte SUN esté formada por graduados universitarios y en gran parte por profesionales de la salud otorga una mayor validez a los datos autorreferidos por este tipo de participantes, como ha sido también demostrado en este estudio de validación.

2. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES ESPECÍFICOS

En este estudio prospectivo de cohortes, en una población mediterránea de graduados universitarios relativamente jóvenes, el consumo de frutos secos se asoció inversamente con el riesgo a largo plazo de desarrollar SM. Sin embargo, al estratificar por sexo, la tendencia lineal inversa sólo fue estadísticamente significativa entre las mujeres.

Hemos observado 567 casos nuevos de SM entre 9.887 sujetos, lo que representa una incidencia de alrededor del 5,7%. Esta incidencia de SM es más baja que la incidencia de la población general española.^(21,22) Esto se debe a que es una cohorte de graduados relativamente jóvenes, de bajo peso, físicamente activos y con un alto nivel educativo. Una cohorte por tanto no representativa de la población general española.

Contrariamente a la creencia errónea, pero muy extendida, es importante destacar que el consumo de frutos secos, cuando sustituye a otros aperitivos, se ha demostrado repetidamente que se asocia con una menor probabilidad de aumento de peso.⁽¹³³⁾ La asociación inversa entre el consumo de frutos secos y el aumento de peso también se ha encontrado en un estudio previo llevado a cabo dentro del Proyecto SUN⁽¹³³⁾ y se ha corroborado también con los datos de la Cohorte femenina NHS-II.⁽¹³⁴⁾ Nuestros resultados actuales van más allá de la ganancia de peso, al ampliar esta protección también frente al desarrollo de SM.

El resultado principal de nuestro estudio es que el consumo de frutos secos se asoció inversamente con el riesgo de SM entre las mujeres. Aunque no hay

una clara explicación plausible de este efecto diferencial de los frutos secos según el sexo, las mujeres poseen una mayor grasa corporal y el efecto de los frutos secos en la reducción de la ganancia de peso puede proporcionar una posible explicación a este hallazgo. También es posible que una peor evaluación de la dieta entre los hombres, pudiera haber conducido a un mayor error de medición entre ellos. De hecho, en el estudio de validez de nuestro FFQ⁽¹³¹⁾ el coeficiente de correlación para el consumo de frutos secos fue de 0,76 entre las mujeres, pero sólo de 0,37 entre los hombres. Aunque los cuestionarios de consumo de frecuencia de alimentos son el método más práctico y factible para evaluar los hábitos alimentarios en grandes estudios epidemiológicos, es ampliamente reconocido que son propensos a producir errores de medición y reconocemos esta limitación. Así mismo, la identificación del SM es altamente dependiente de las mediciones de los lípidos, la glucosa y la presión arterial. Como usamos datos autorreferidos para estos parámetros, a pesar de los estudios de validación, ésta es otra posible fuente potencial de errores de clasificación, que podría haber obstaculizado nuestra capacidad para captar la asociación real entre consumo de frutos secos y SM.

Repetimos los análisis dividiendo la muestra según la profesión, separándolos según pertenecieran o no al ámbito sanitario. Pese a que no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,43$), la razón de presentar los datos separados es que creemos que el sesgo de clasificación es probablemente mayor entre los participantes que no son profesionales de la salud. El hecho de que la magnitud de la asociación sea más fuerte entre los profesionales de la salud sugiere, como era de esperar, que los profesionales sanitarios, al estar mejor informados acerca de los componentes del SM, tienen

mayor probabilidad de clasificarse correctamente a sí mismos. Por lo tanto, nuestra decisión de dividir la muestra de acuerdo a la condición de profesional de la salud, fue motivada por razones lógicas y no sólo por criterios estadísticos.

El hecho de que una asociación inversa estadísticamente significativa esté presente sólo entre los profesionales de la salud, parece indicar que la información errónea de los participantes podría explicar en parte algunos de nuestros resultados nulos. Por esta razón, nuestros resultados sugieren además que las cohortes completamente integradas por profesionales de la salud son una opción ideal en la investigación epidemiológica. Estos resultados son interesantes desde el punto de vista de Salud Pública, debido a que las principales cohortes americanas están completamente formadas por profesionales de la salud (NHS I y II, el PHS y cohortes similares) y de ellas se han obtenido los principales datos y conocimientos actuales sobre las relaciones entre estilos de vida, nutrición y enfermedad. Nuestros resultados actuales, indirectamente, apoyan la validez de los conocimientos obtenidos a partir de estas cohortes, ya que sugieren que los profesionales de la salud pueden superar incluso a otros sujetos con estudios superiores en la precisión de sus datos autorreferidos.

En la actualidad existe un gran ensayo clínico, el estudio PREDIMED, que asignó de forma aleatoria a los participantes a un consumo de cantidades controladas de frutos secos. Este estudio puede eludir el problema de sesgos de clasificación debido a errores de medida y así obtener estimaciones con mayor validez. En 2008, se publicó un estudio con un subgrupo de participantes del PREDIMED tras un año de seguimiento, que mostró un efecto

protector de los frutos secos frente al SM. Estos resultados son congruentes con los nuestros,⁽¹³⁵⁾ pero ahora, con estos resultados de la cohorte SUN se ha podido valorar la permanencia de esta asociación inversa, no sólo a un año, sino a mucho más largo plazo.

Diferentes mecanismos podrían explicar el efecto protector de la ingesta de frutos secos en la incidencia de SM. Los frutos secos son ricos en ácidos grasos insaturados, antioxidantes y fitosteroles.⁽¹³⁶⁾ Son alimentos que proporcionan nutrientes adicionales no lipídicos tales como fibra, arginina (precursor del óxido nítrico) y minerales como potasio, calcio y magnesio. También los frutos secos son muy ricos en ácido alfa-linolénico y ácidos grasos omega-3. Todos estos nutrientes tienen efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, la presión arterial y la dislipidemia y también pueden producir reducciones en algunos marcadores inflamatorios.⁽¹³⁷⁾ Estos diversos mecanismos podrían explicar, como ya se ha mencionado previamente en la introducción de este trabajo, este posible efecto protector de los frutos secos frente al SM.

3. CONSUMO DE FRUTOS SECOS Y MORTALIDAD

Según los datos obtenidos de nuestra cohorte, encontramos que el consumo de frutos secos se relaciona de manera inversa con el riesgo de mortalidad total.

Esta asociación inversa no era significativa cuando los principales factores de confusión no fueron tenidos en cuenta. Una vez controlados los factores de confusión, la asociación inversa se mantuvo significativa de forma robusta en la

mayoría de los análisis realizados. Se tuvieron en cuenta todos los factores de confusión que consideramos podían tener relación con la variable estudiada (consumo de frutos secos) y la variable de desenlace (mortalidad), sin ser variables intermedias en la posible cadena causal entre ambos. Se ajustó por edad, sexo, tipo de dieta, adhesión a dieta mediterránea, tabaco, estado civil, diagnóstico de hipercolesterolemia, diagnóstico de hipertensión arterial, actividad física, horas de televisión, cáncer prevalente, ECV prevalente y diabetes prevalente.

Inicialmente, al encontrar el efecto protector de los frutos secos sobre la mortalidad total, pensamos que podría deberse a que los individuos que consumen más frutos secos llevan en general una dieta más saludable. Los frutos secos son un componente característico de la dieta mediterránea, por tanto se planteó que podía ser la mayor adhesión a la dieta mediterránea y no los frutos secos la que actuara como factor protector de mortalidad, hecho ya descrito en un estudio previo realizado en esta misma cohorte.⁽¹³⁸⁾ Por este motivo añadimos la variable "adhesión a dieta mediterránea" como posible factor de confusión. Pero se comprobó que al ajustar por el patrón alimentario mediterráneo no se modificaban los resultados encontrados. Este hecho apoya la posible relación causal entre el consumo de frutos secos y la reducción de la mortalidad total.

A la hora de estudiar el efecto de un alimento particular sobre un fenómeno de salud, es fundamental realizar siempre un ajuste por energía. Al hacer este tipo de ajustes se pretende centrar la atención en la cantidad relativa de consumo y no en la cantidad absoluta consumida. Es obvio que hay personas que consumen gran cantidad de todos los alimentos y por eso la ingesta absoluta

de un determinado nutriente no es tan determinante como la ingesta relativa. Múltiples estudios han demostrado que al aplicar este ajuste por energía, mejoran en general las correlaciones entre marcadores bioquímicos y los FFQ. Por este motivo en los dos análisis de mortalidad total realizados se tuvo en cuenta la ingesta energética total. En el primer análisis se usó como exposición la clasificación en quintiles de consumo de frutos secos, previamente ajustados por energía mediante el método de los residuales. En el segundo análisis se clasificó la exposición según raciones consumidas mediante el ajuste convencional por consumo energético introduciendo la energía total como una covariable más en el modelo.

Nuestros hallazgos corroboran en una población mediterránea, lo que ya habían sugerido dos estudios previos^(71,72) realizados en otros contextos, que el consumo de frutos secos parece tener un efecto protector sobre la mortalidad total. Debe tenerse en cuenta que los dos estudios previos consideraban los frutos secos como un elemento beneficioso más, incluidos dentro de un patrón alimentario y de un estilo de vida globalmente saludable, mientras que nuestro estudio valora el efecto directo del consumo de frutos secos.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de nuestro trabajo son principalmente las derivadas de la población estudiada. La cohorte SUN es, junto con el estudio EPIC, una de las mayores cohortes existentes en nuestro país, sin embargo existe una limitación derivada del tamaño muestral, pues aunque el tamaño muestral de la cohorte es suficientemente grande, el número de eventos estudiados, tanto SM como

mortalidad total, es relativamente limitado (afortunadamente para los participantes). Esto supone que la potencia estadística no es muy elevada. Esta limitación podría explicar una ausencia de asociaciones estadísticamente significativas (con posibles errores tipo 2) pero no afecta a las asociaciones demostradas en nuestro trabajo.

Como en todo estudio prospectivo, las pérdidas en el seguimiento pueden producir un sesgo de información, sin embargo en nuestra cohorte SUN con una retención estimada superior al 90% más que en una limitación se convierte en una fortaleza. No existen importantes diferencias entre participantes retenidos y participantes perdidos, por lo que la repercusión real de este sesgo sería muy reducida.⁽¹³⁹⁾ El hecho de que nuestros participantes sean graduados universitarios, de alto nivel educativo y que algunos de ellos estén de alguna manera vinculados a la Universidad de Navarra son factores fundamentales para esta alta tasa de retención, pero estos mismos factores pueden hacer pensar que los participantes no son representativos de la población española y efectivamente así es. La muestra estudiada no es una muestra representativa de la población general, pero esto no significa que los resultados no sean extrapolables a la población general. Obviamente nuestra población no sería una muestra adecuada si pretendiéramos realizar un estudio descriptivo, es decir, estimar la incidencia de SM o de la mortalidad total en nuestra cohorte. Se admite que tales estimaciones no serían representativas de la población española en el sentido estadístico del término. Sin embargo cuando el objetivo del estudio es de tipo analítico en vez de descriptivo y lo que se pretende es medir el efecto de una variable (consumo de frutos secos) frente a un desenlace (SM o mortalidad total), una muestra con estas características

supone una ventaja por su alta validez interna. Además, sus conclusiones pueden aplicarse a otros grupos poblacionales siempre que no exista una razón biológica que lleve a sospechar que el efecto de los frutos secos afectará de manera diferencial a individuos de distintas características sociales o educativas. De hecho las principales recomendaciones de salud pública provienen de estudios de cohortes como el NHS, el PHS, el IWHI, etc. y ninguno de ellos son estudios representativos de la población general.

Otra posible limitación de nuestro estudio es el error de medición. El consumo de frutos secos, como la mayoría de las variables dietéticas, es una exposición difícil de medir. El uso de cuestionarios autorreferidos y el empleo de FFQ puede dar lugar a errores de medición en la variable de exposición. Sin embargo la mayoría de los estudios epidemiológicos utilizan cuestionarios parecidos al nuestro y además nuestro cuestionario ha sido previamente validado, demostrando una adecuada correlación y reproducibilidad.⁽¹¹²⁾ De haber existido errores en estas mediciones podríamos haber cometido también un sesgo de mala clasificación respecto a la variable "consumo de frutos secos." Este sesgo de mala clasificación no sería diferencial, debido al carácter prospectivo que tiene nuestro estudio y por tanto, de existir, su efecto más probable sería atenuar las asociaciones. Esta podría ser una posible explicación alternativa de la falta de significación estadística para algunas de las asociaciones valoradas, pero afectaría en menor grado a las asociaciones para las que sí se encontró significación.

Una posible limitación es también el hecho de que el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo utilizado, tan solo se emplea en el cuestionario basal y no se repite a lo largo del estudio, por tanto no permite

evaluar posibles cambios dietéticos durante el periodo de seguimiento. Esto requerirá futuras valoraciones en la cohorte, usando la medición repetida de la dieta que se ha efectuado en el cuestionario de seguimiento a 6 años y a 10 años, pero todavía es pronto como para poder observar un suficiente número de casos incidentes posteriormente a tales momentos en el tiempo de seguimiento de la cohorte.

Otro posible sesgo podría derivarse de que aquellos sujetos que consumen más cantidad de frutos secos tienden de alguna manera a ser sujetos más saludables, dando lugar a confusión residual. Como observamos en las tablas descriptivas las personas con mayor consumo de frutos secos tienden a ser más activos físicamente, a fumar menos, a llevar una dieta más sana, etc. pudiendo ser estas las causas reales del efecto beneficioso encontrado para el consumo de frutos secos frente al desarrollo de SM y mortalidad total. Por este motivo y para evitar estos posibles factores de confusión, los datos se exponen tras realizar un ajuste a múltiples variables, limitando así el posible papel de la confusión residual. Aunque reconocemos que ésta nunca puede excluirse totalmente en un estudio no experimental, parece poco probable que tras el ajuste multivariable queden muchos factores causantes de confusión importante sin haber sido controlados.

Podría suponerse también un efecto confusor opuesto por patologías presentes al inicio del periodo de observación. Es decir las personas diagnosticadas de algún tipo de enfermedad (HTA, DM, cáncer, ECV) pueden tender a consumir mayor cantidad de frutos secos, ya sea por consejo médico o porque voluntariamente han iniciado un estilo de vida que creen que es más saludable. Esto causaría un sesgo de confusión en sentido contrario al anterior. Se han

tomado medidas para controlarlo, pero de existir todavía cierta confusión residual por este motivo, iría en la dirección contraria a nuestros resultados pues haría que los sujetos con mayor consumo tuvieran mayor mortalidad.

Por último, otra importante limitación a tener en cuenta es el hecho de que los componentes de SM hayan sido obtenidos de manera autorreferida. Es cierto que múltiples trabajos han demostrado una validez aceptable en este tipo de diagnósticos autorreferidos⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾ y además en nuestro propio estudio se han llevado a cabo estudios de validación, tanto para el diagnóstico de SM⁽¹¹⁵⁾ como para sus componentes específicos.⁽¹¹⁶⁾ No obstante, no parece que se pueda obviar la posibilidad de una mala clasificación debida a esta información autorreferida. Lo más probable es que el sesgo derivado de esta mala clasificación consista en una atenuación de las estimaciones. Por otra parte, se ha podido contar con una verificación externa de estos resultados, al ser consistentes con los hallados en el estudio PREDIMED que sí contó con mediciones objetivas de cada uno de estos criterios.⁽¹⁰²⁾

5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Según nuestros conocimientos de la literatura previa, nuestro trabajo es el primer estudio de cohortes que valora de manera prospectiva el posible efecto protector de los frutos secos frente a la mortalidad total, en una población mediterránea. Los trabajos previos hasta la fecha se realizaron en EEUU y en el Norte de Europa, en poblaciones obviamente distintas a la nuestra.^(110,111)

Las características principales de los miembros de la cohorte SUN son una de las grandes ventajas de este trabajo. El alto nivel educativo, el mayor acceso a

cuidados de la salud, el hecho de contar con individuos que voluntariamente participan en estudios epidemiológicos y que por tanto habitualmente son más conscientes de su estado de salud y tienen estilos de vida más saludables, hacen de los participantes del SUN una población especial. Estas características contribuyen a una mayor calidad de la información autorreferida, tanto sobre los hábitos dietéticos como sobre diversas patologías. Así mismo al reducir la variabilidad en factores como el nivel educativo, la ocupación y el nivel socio-económico reduce la confusión, mejora la validez interna y aumenta la precisión de las mediciones.

El gran tamaño de la cohorte SUN es una de sus principales fortalezas. Al tratarse de una cohorte con más de 50.000 persona-año de seguimiento hace posible ajustar por un gran número de posibles factores de confusión utilizando diversos modelos multivariados. Esto consigue evitar, al menos parcialmente, el posible sesgo producido por factores de confusión y otorga una mayor validez a los resultados obtenidos.

Merece una mención especial un hecho demostrado en nuestro trabajo, según el cual los profesionales sanitarios parecen ser todavía más fiables y precisos en sus respuestas. Parece lógico que las personas que se dedican en su vida profesional a temas relacionados con la salud acaben teniendo un mayor y más profundo conocimiento de las patologías relacionadas con el SM y por tanto van a responder de manera más precisa a los cuestionarios. De hecho cuando presentamos los datos de nuestro estudio hemos observado que cuando separamos entre no profesionales de la salud y profesionales de la salud (médicos, enfermeros y farmacéuticos) obtenemos unos resultados más claros en este último subgrupo.

Otra ventaja de nuestro estudio es su diseño prospectivo que permite medir la incidencia de SM y de mortalidad total y establecer una secuencia temporal en la asociación entre el consumo de frutos secos y los desenlaces considerados.

6. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

La Salud Pública se define como el conjunto de actividades encaminadas a promover, proteger y mejorar la salud de la población.

A lo largo de este trabajo ya ha quedado ampliamente remarcada la importancia del SM, el preocupante aumento de su incidencia y sus graves repercusiones sobre la salud. Por tanto es tarea imprescindible de la Salud Pública el buscar estrategias preventivas para frenar esta alarmante epidemia.

Estudios previos ya habían descrito el evidente efecto cardioprotector de los frutos secos, considerándolos como el alimento singular con mayor capacidad para reducir la incidencia de ECV. Nuestro estudio avanza en esta misma línea de investigación, demostrando el efecto protector sobre el SM y lo que es más importante sobre la mortalidad total.

En este estudio de cohortes prospectivo en una población mediterránea compuesta por graduados universitarios, un mayor consumo de frutos secos se asoció con un menor riesgo de SM y con un menor riesgo de mortalidad total.

Estos resultados, que confirman los efectos beneficiosos de los frutos secos, poseen importantes implicaciones en Salud Pública, pues avalan que el consejo poblacional de incluir el consumo de frutos secos en la dieta habitual, puede tener importantes efectos beneficiosos tanto en la prevención de síndrome metabólico como en la reducción de la mortalidad total.

CONCLUSIONES

1. Los resultados del estudio de validación sugieren que la información autodeclarada sobre los criterios de síndrome metabólico en la cohorte SUN posee una validez adecuada como para poder ser utilizada en estudios epidemiológicos.

2. Se ha encontrado una adecuada validez para la información autorreferida del perímetro de cintura y nivel de triglicéridos y una moderada, pero suficiente validez, para la información sobre glucemia basal, HDL-colesterol y tensión arterial.

3. En los participantes de la cohorte SUN, el consumo de frutos secos se asoció con un menor riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

4. En los participantes de la cohorte SUN, el consumo de frutos secos tras cinco años de seguimiento se asoció con una marcada y progresiva disminución del riesgo de mortalidad total.

BILIOGRAFÍA

- (1) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
- (2) Kylin E. Studien, Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperuirkamiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923;44:105-127.
- (3) Vague J. Le differenciaton sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med* 1947;30:339-340.
- (4) Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- (5) Kaplan NM. The deadly quartet, Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
- (6) Despres JP, Cartier A, Cote M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med* 2008;40:514-523.
- (7) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- (8) World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Report of a WHO Consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, Report of a WHO Consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Ginebra: OMS, 1999.
- (9) Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-376.
- (10) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- (11) Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
- (12) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition, A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
- (13) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.

- (14) Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-605.
- (15) Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-38.
- (16) Demosthenes P, Evangelos P. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;7.
- (17) Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:380-386.
- (18) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
- (19) Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010;2:180-193.
- (20) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-1076.
- (21) Banegas J, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA), Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, 2011.
- (22) Fernández-Bergés D, Cabrera dL, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal, DARIOS study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:241-248.
- (23) Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud* 2006;3:118-126.
- (24) Eyzaguirre F, Bancalari R, Roman R, Silva R, Youlton R, Urquidi C, et al. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:51-56.
- (25) Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional Association Between Depression and Metabolic Syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-1180.
- (26) Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;97:1953-1961.
- (27) Fumeron F, Lamri A, Emery N, Bellili N, Jaziri R, Porchay-Baldérelli I, et al. Dairy products and the metabolic syndrome in a prospective study, DESIR. *J Am Coll Nutr* 2011;30:454S-463S.

- (28) Zhu YX, Zhang ML, Hou XH, Lu JX, Peng LP, Gu HL, et al. Cigarette Smoking Increases Risk for Incident Metabolic Syndrome in Chinese Men-Shanghai Diabetes Study. *Biomed Environ Sci* 2011;24:475-482.
- (29) Gallo LC, Fortmann AL, Roesch SC, Barrett-Connor E, Elder JP, de IM, et al. Socioeconomic Status, Psychosocial Resources and Risk, and Cardiometabolic Risk in Mexican-American Women. *Health Psychol* 2012;31:334-342.
- (30) Wang X, Hsu FC, Isom S, Walkup MP, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al. Effects of a 12-month physical activity intervention on prevalence of metabolic syndrome in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:417-424.
- (31) Whisman MA, Uebelacker LA, Choi JK, Kim MY, Kim JK, Park JK, et al. A Longitudinal Investigation of Marital Adjustment as a Risk Factor for Metabolic Syndrome. *Health Psychol* 2012;31:80-86.
- (32) Choi JK, Kim MY, Kim JK, Park JK, Oh SS, Koh SB, et al. Association between Short Sleep Duration and High Incidence of Metabolic Syndrome in Midlife Women. *Tohoku J Exp Med* 2011;225:187-193.
- (33) Pyykkonen AJ, Raikkonen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Stressful Life Events and the Metabolic Syndrome - The Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP)-Botnia Study. *Diabetes Care* 2010;33:378-384.
- (34) McCanlies EC, Slaven JE, Smith LM, Andrew ME, Charles LE, Burchfiel CM, et al. Metabolic syndrome and sleep duration in police officers. *Work* 2012;43:133-139.
- (35) Peterson MJ, Morey MC, Giuliani C, Pieper CF, Evenson KR, Mercer V, et al. Walking in Old Age and Development of Metabolic Syndrome: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:317-322.
- (36) Yang X, Telama R, Hirvensalo M, Viikari J, Raitakari OT. Sustained participation in youth sport decreases metabolic syndrome in adulthood. *Int J Obes* 2009;33:1219-1226.
- (37) Méndez-Hernández P, Flores Y, Siani C, Lamure M, Dosamantes-Carrasco L, Halley-Castillo E, et al. Physical activity and risk of metabolic syndrome in an urban Mexican cohort. *BMC Public Health* 2009;9:276.
- (38) Kwaśniewska M, Kaleta D, Dziańkowska-Zaborszczyk E, Drygas W. Healthy behaviours, lifestyle patterns and sociodemographic determinants of the metabolic syndrome. *Cent Eur J Public Health* 2009;17:14-19.
- (39) Berlin I, Lin S, Lima JAC, Bertoni AG. Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. A cross-sectional study. *Tob Induc Dis* 2012;10:9.
- (40) Berlin I. Review: Smoking-induced metabolic disorders: A review. *Diab Metabol* 2008;34:307-314.
- (41) Arvind B, Erlinger Thomas P. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Medicine* 2005;2:528-536.

- (42) Won-Young Lee, Chan-Hee Jung, Jeong-Sik Park, Eun-Jung Rhee, Sun-Woo Kim, Carnethon MR, et al. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:70-77.
- (43) Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K. Risk factors for the metabolic syndrome - The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care* 2004;27:2707-2715.
- (44) Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Roux A, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002;156:871-881.
- (45) Vanhala M, Saltevo J, Soininen P, Kautiainen H, Kangas AJ, Ala-Korpela M, et al. Serum Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and the Metabolic Syndrome: A Longitudinal Population-based Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2012;176:253-260.
- (46) Louie JCY, Flood VM, Rangan AM, Burlutsky G, Gill TP, Gopinath B, et al. Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012.
- (47) Baik I, Abbott RD, David Curb J, Shin C, Veldhuis L, Koppes L, et al. Research: Intake of Fish and n-3 Fatty Acids and Future Risk of Metabolic Syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1018-1026.
- (48) Veldhuis L, Koppes L, Driessen MT, Samoocha D, Twisk J. Effects of dietary fibre intake during adolescence on the components of the metabolic syndrome at the age of 36 years: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:601-608.
- (49) Babio N, Sorlí M, Bulló M, Basora J, Ibarrola-Jurado N, Fernández-Ballart J, et al. Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: Cross-sectional and 1-year follow-up assessment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:200-207.
- (50) Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J, Willett WC, Hu FB. Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:2477-2483.
- (51) Denova-Gutiérrez E, Talavera JO, Huitrón-Bravo G, Méndez-Hernández P, Salmerón J. Sweetened beverage consumption and increased risk of metabolic syndrome in Mexican adults. *Public Health Nutr* 2010;13:835-842.
- (52) Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome - The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117:754-761.
- (53) Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012 May 25. [Epub ahead of print].
- (54) Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1608-1614.

- (55) Christina-Maria Kastorini, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB, et al. Clinical research: the effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-1313.
- (56) Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-2578.
- (57) Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012;41:377-385.
- (58) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz M, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with Mediterranean diets: the PREDIMED trial. *N Engl J Med* 2013 (in press).
- (59) Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402-1406S.
- (60) Hu FB, Willett WC. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond, *N Engl J Med* 2003;348:2595-2596.
- (61) Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006;9:105-110.
- (62) Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, Jeor S, Bazzarre TL. AHA science advisory, Lyon Diet Heart Study: benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1823-1825.
- (63) Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today, Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-2284.
- (64) Jenab M, Sabate J, Slimani N, Ferrari P, Mazuir M, Casagrande C, et al. Consumption and portion sizes of tree nuts, peanuts and seeds in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries. *Br J Nutr* 2006;96:S12-S23.
- (65) Deleuze Isasi P, Kelly JH, Sabate J. Legislación alimentaria : código alimentario español y disposiciones complementarias / edición preparada por Paloma Deleuze Isasi. *Br J Nutr* 2006;96:61-S67.
- (66) USDA. National nutrient database for standard reference, release 22 [Internet, National nutrient database for standard reference, release 22 Internet 2009.
- (67) Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;90:56-63.
- (68) Coates AM, Howe P. Edible nuts and metabolic health. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:25-30.

- (69) Chen CY, Milbury PE, Lapsley K, Blumberg JB. Flavonoids from almond skins are bioavailable and act synergistically with vitamins C and E to enhance hamster and human LDL resistance to oxidation. *J Nutr* 2005;135:1366-1373.
- (70) Phillips KM, Ruggio DM, Ashraf-Khorassani M. Phytosterol composition of nuts and seeds commonly consumed in the United States. *J Agric Food Chem* 2005;53:9436-9445.
- (71) Kornsteiner M, Karl-Heinz Wagner, Elmadfa I. Analytical, Nutritional and Clinical Methods: Tocopherols and total phenolics in 10 different nut types. *Food Chem* 2006;98:381-387.
- (72) Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr* 2006;96:52-560.
- (73) Kelly JH, Sabate J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr* 2006;96:61-67.
- (74) Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr* 2005;135:2082-2089.
- (75) Kris-Etherton P, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103-111.
- (76) Salas-Salvado J, Casas-Agustench P, Murphy MM, Lopez-Uriarte P, Bullo M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17:333-336.
- (77) Kris-Etherton P, Hu FB, Ros E, Sabate J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: Multiple potential mechanisms. *J Nutr* 2008;138:1746-1751S.
- (78) Guías alimentarias para la población española: recomendaciones para una dieta saludable / Sociedad Española Nutrición Comunitaria: Madrid: IM&C D.L., 2001.
- (79) Baroni L. VegPyramid: a proposal for a Vegetarian Food Guide for Italian people, *Mediterr J Nutr Metab* 2010;3:71-80.
- (80) Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA scientific statement, AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-2299.
- (81) Rachel KJ, Kennedy E. The 2000 Dietary Guidelines for Americans, What Are The Changes and Why Were They Made?. *J Am Diet Assoc* 2000;100:769-774.
- (82) Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease, The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-1424.
- (83) Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-1162.

- (84) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent Nut Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Women: Prospective Cohort Study. *BMJ* 1998;317:1341-1345.
- (85) Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382-1387.
- (86) Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR. Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:372-377.
- (87) Djoussé L, Gaziano JM, Kase CS, Kurth T, Ellsworth JL, Kushi LH, et al. Nut consumption and risk of stroke in US male physicians. *Clin Nutr* 2010;29:605-609.
- (88) Ros E. Health Benefits of Nut Consumption. *Nutrients* 2010:652.
- (89) Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA, Martinez-Gonzalez M. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obesity* 2007;15:107-116.
- (90) Sabaté J. Does Nut Consumption Protect Against Ischemic-Heart-Disease. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:S71-S75.
- (91) Sabaté J, Nut consumption and body weight. *Am J Clin Nutr* 2003;78:647S-650S.
- (92) Levine AS, Silvis SE. Absorption of whole peanuts, peanut oil, and peanut butter. *N Engl J Med* 1980;303:917-918.
- (93) Rajaram S, Burke K, Connell B, Myint T, Sabate J. A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J Nutr* 2001;131:2275-2279.
- (94) Zemaitis J, Sabate J. Effect of almond consumption on stool weight and stool fat. *FASEB J* 2001;15:A602.
- (95) Swaminathan R, King RF, Holmfield J, Siwek RA, Baker M, Wales JK. Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meal in lean and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1985;42:177-181.
- (96) Van Marken Lichtenbelt WD, Mensink RP, Westerterp KR. The effect of fat composition of the diet on energy metabolism. *Z Ernährungswiss* 1997;36:303-305.
- (97) Shimomura Y, Tamura T, Suzuki M. Less body fat accumulation in rats fed a safflower oil diet than in rats fed a beef tallow diet. *J Nutr* 1990;120:1291-1296.
- (98) Loh MY, Flatt WP, Martin RJ, Hausman DB. Dietary fat type and level influence adiposity development in obese but not lean Zucker rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;218:38-44.
- (99) Alper CM, Mattes RD. Effects of chronic peanut consumption on energy balance and hedonics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1503-1511.

- (100) Jones P, Ridgen JE, Phang PT, Birmingham CL. Influence of dietary-fat polyunsaturated to saturated ratio on energy substrate utilization in obesity. *Metabolism* 1991;41:396-401.
- (101) Kirkmeyer SV, Mattes RD, Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabate J. Effects of food attributes on hunger and food intake. *Int J Obes* 2000;24:1167-1175.
- (102) Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Guasch-Ferre M, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Cross-sectional assessment of nut consumption and cardiometabolic risk factors. The PREDIMED study. *Plos One* 2013 (in press).
- (103) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-1345.
- (104) Luc Djoussé, Rudich T, Michael Gaziano J. Nut consumption and risk of hypertension in US male physicians. *Clin Nutr* 2009;28:10-14.
- (105) Kochar J, Gaziano JM, Djousse L. Nut consumption and risk of type II diabetes in the Physicians' Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:75-79.
- (106) Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170:821-827.
- (107) Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women, *JAMA* 2003;290:38-40.
- (108) O'Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL. Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U,S, adults: NHANES 1999-2004. *J Am Coll Nutr* 2011;30:502-510.
- (109) Martínez-Lapiscina EH, Pimenta AM, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, Martínez-González MA. Nut consumption and incidence of hypertension: The SUN prospective cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:359-365.
- (110) Baer HJ, Glynn RJ, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Risk Factors for Mortality in the Nurses' Health Study: A Competing Risks Analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173:319-329.
- (111) Piet AB. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:913-920.
- (112) Martin-Moreno J, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez J, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-519.
- (113) Bes-Rastrollo M, Pérez JR, Sánchez-Villegas A, Alonso A, Martínez-González MA, et al. Validación del peso e índice de masa corporal auto-declarados de los participantes de una cohorte de graduados universitarios [in Spanish]. *Rev Esp Obes* 2005;3:183-189.
- (114) Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA, Ainsworth BE, et al. 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.

(115) Barrio-Lopez M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Fernandez-Montero A, Garcia-Lopez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of metabolic syndrome using medical records in the SUN cohort. *BMC Public Health* 2011;11:867.

(116) Fernández-Montero A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Barrio MT, de la Fuente-Arrillaga C, Moreno-Galarraga L, et al. Validación de los componentes del síndrome metabólico autodeclarados en un estudio de cohortes. *Gac Sanit* 2011;25:303-307.

(117) Segui-Gomez M, de IF, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: The 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1417-1422.

(118) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.

(119) Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996;27:1065-1072.

(120) Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1571-1579.

(121) Alvaro A, Juan B, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health* 2005:94.

(122) Willett WC. *Nutritional epidemiology*. N. York: Oxford University Press, 2010.

(123) Mataix Verdú J. *Tablas de composición de alimentos*. Granada: Universidad de Granada, 2003.

(124) Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-1460.

(125) Martínez-González MA, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-1351.

(126) Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-S516.

(127) Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine - reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357:2189-2194.

(128) Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies, proceedings of a symposium held in Boston, MA, January 22-24, 1995. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S-1228.

- (129) Martínez-González MA, Alonso A, López Fidalgo J. Artículo especial: ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Crin(Barc.)* 2008;131:65-72.
- (130) Rivas A, Romero A, Mariscal M, Monteagudo C, Hernández J, Olea-Serrano F. Validación de cuestionarios para el estudio de hábitos alimentarios y masa ósea, *Nutr Hosp* 2009;24:521-528.
- (131) de la Fuente-Arrillaga C, Vázquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martínez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr* 2010;13:1364-1372.
- (132) Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs, self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev* 2007;8:307-326,
- (133) Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Nut consumption, weight gain and obesity: Epidemiological evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:S40-S45.
- (134) Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1913-1919.
- (135) Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean Diet Supplemented With Nuts on Metabolic Syndrome Status One-Year Results of the PREDIMED Randomized Trial. *Arch Intern Med* 2008;168:2449-2458.
- (136) Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
- (137) Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional mediterranean diet on lipoprotein oxidation - A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-1203.
- (138) Martínez-González MA, Guillén-Grima F, De Irala J, Ruíz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, et al. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr* 2012;142:1672-1678,
- (139) Alonso A, de Irala J, Martínez-González MA. Representativeness, losses to follow-up and validity in cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2007;22:481-482.
- (140) Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:221-226.
- (141) Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population,.*Am J Prev Med* 2000;18.
- (142) Bergmann MM, Jacobs EJ, Hoffmann K, Boeing H. Agreement of Self-Reported Medical History: Comparison of an In-Person Interview with a Self-Administered Questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2004:411.