

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
e Historia de la Ciencia



Tesis Doctoral

**“DEPRESIÓN Y DIETA MEDITERRÁNEA”**

JORGE DEL DIEGO SALAS

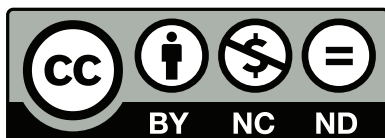
MÁLAGA, 2012



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Jorge del Diego Salas

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública  
e Historia de la Ciencia

Director Prof. J. Fernández-Crehuet Navajas

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud  
Pública  
Facultad de Medicina  
Campus de Teatinos, s/n  
Tel. 952 13 15 15 / Fax 952 13 71 31  
29071 Málaga

D. JOAQUÍN FERNÁNDEZ-CREHUET NAVAJAS, CATEDRÁTICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

### **CERTIFICA**

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D. Jorge del Diego Salas** sobre el tema “*Depresión y dieta mediterránea*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, veintiocho de mayo de 2012.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública  
e Historia de la Ciencia

Director Prof. J. Fernández-Crehuet Navajas

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud  
Pública  
Facultad de Medicina  
Campus de Teatinos, s/n  
Tel. 952 13 15 15 / Fax 952 13 71 31  
29071 Málaga

D. ENRIQUE GÓMEZ GRACIA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

### **CERTIFICA**

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D. Jorge del Diego Salas** sobre el tema “*Depresión y dieta mediterránea*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, veintiocho de mayo de 2012.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Dpto. Medicina Preventiva y Salud Pública  
e Historia de la Ciencia

Director Prof. J. Fernández-Crehuet Navajas

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud  
Pública  
Facultad de Medicina  
Campus de Teatinos, s/n  
Tel. 952 13 15 15 / Fax 952 13 71 31  
29071 Málaga

D<sup>a</sup>. JULIA WÄRNBERG, DOCTORA EN MEDICINA NUTRICIONAL E INVESTIGADORA DEL  
ENSAYO PREDIMED,

### **CERTIFICA**

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal **D. Jorge del Diego Salas** sobre el tema “*Depresión y dieta mediterránea*” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, veintiocho de mayo de 2012.

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores, los doctores Joaquín Fernández-Crehuet Navajas y Enrique Gómez Gracia y la doctora Julia Wärnberg, por su gran dirección y la paciencia demostradas.

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, en especial al Dr. Manuel Carnero y la Dra. Blanca O'Donnell, por haberme dado el tiempo y el ánimo necesario para poder finalizar este trabajo.

Al departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Málaga, en especial al Dr. Mario Gutiérrez, por su gran apoyo metodológico y personal.

A todo el personal investigador y colaborador del estudio PREDIMED, en especial al nodo de Málaga, por el esfuerzo que han realizado durante tantos años y que ha permitido la realización de este trabajo.

A mis padres, a mi hermano y a mi cuñada, por haberme permitido llegar hasta aquí, por las horas robadas y por haber sabido estar ahí siempre que lo necesitaba.

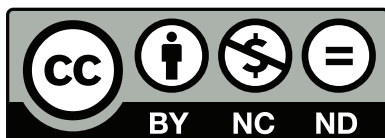
A mis amigos y amigas, por levantarme y por sentarme cada vez que ha sido necesario.



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Jorge del Diego Salas

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar,  
transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de  
la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## ABREVIATURAS EMPLEADAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa o Adrenocorticotropina.

ACUNSA: Asistencia Clínica Universitaria de Navarra.

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

AGMI/MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados.

AGPI/PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados.

AGS: Ácidos Grasos Saturados.

AGT: Ácidos Grasos Transaturados

AOV: Aceite de Oliva Virgen.

AVAD/DALY: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

AVD/YLD: Años Vividos con Discapacidad.

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.

BMJ: British Medical Journal.

CAP: Centros de Atención Primaria.

CC: Centro de Campo.

CSFC/FFQ: Cuestionario Semicuantitativo de Frecuencia de Consumo de Alimentos.

Diet Med: Dieta Mediterránea.

ECG: Electrocardiograma.

ENS: Encuestas Nacionales de Salud.

GABA: Ácido Gamma-aminobutírico.

HHA: Eje Hipotálamo-hipofisario-adrenal.

HTA: Hipertensión Arterial.

ICC/WHR: Índice Cintura-Cadera

ICT: Índice Cintura-Talla.

IL: Interleuquina.

IMC: Índice de Masa Corporal.

MET: Equivalente Metabólico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAO<sub>2</sub>: Presión Parcial de Oxígeno.

PAS: Presión Arterial Sistólica.

PREDIMED: Estudio de Prevención con Dieta Mediterránea.

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1.- La depresión

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la depresión como un trastorno mental cuyos síntomas asociados pueden ser un bajo estado de ánimo, anhedonia, sentimientos de culpa y baja autoestima, alteraciones del sueño y apetito, baja energía y dificultades para la concentración ((WHO), 2012).

La depresión, según el DSM-IV(López-Ibor Aliño y Valdés Miyar, 2002), se encuentra incluida dentro de los trastornos del estado del ánimo. Estos se dividen en depresivos (lo conocido en la literatura como depresión unipolar), bipolares (diferenciados de aquellos por la existencia previa de episodios maníacos etc.), y trastornos basados en la etiología. Por su parte, y atendiendo a lo que nos interesa, la depresión unipolar se divide en ‘trastorno depresivo mayor’, ‘distímico’ y ‘depresivo no especificado’. Entre otras características diferenciales, los trastornos depresivo mayor y distímico se diferencian en la base, gravedad y persistencia del episodio depresivo. Debido a la dificultad en el diagnóstico diferencial, ya que la coincidencia de síntomas, puntos de inicio, persistencia etc., no son sencillas de evaluar a posteriori (López-Ibor Aliño and Valdés Miyar, 2002), nos referiremos a todas como depresión unipolar o, simplemente, depresión.

A pesar de los esfuerzos que se están dedicando a la mejora en el diagnóstico, atención, tratamiento etc., cada año 850.000 personas mueren a causa de esta enfermedad. La depresión es la causa más frecuente de discapacidad, medida según el indicador ‘años vividos con discapacidad’ (AVD), o YLD, por sus siglas en inglés, ‘Years Lived with Disability’. Asimismo, es la cuarta causa que más contribuye a la carga global de enfermedad, medidas según los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs), indicador que mide la suma de años potenciales de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida productiva perdidos debidos a la discapacidad. Hoy por hoy, ya es la segunda causa de AVAD perdidos en la franja de edad comprendida entre los 15 y 44 años, y se calcula que para el 2020 se convertirá en la segunda causa mundial de AVAD perdidos para ambos sexos y en todos los grupos de edad ((WHO), 2012).

La prevalencia de la depresión es variable, y tiene gran relación con factores culturales y biológicos, de tal manera que puede variar de forma importante entre sexos, edades, países, por la presencia de comorbilidades etc (Krishnan et al., 2012). Autores como Andrade *et al.* estiman prevalencias tan dispares como el 17% en Estados Unidos, 12% en Alemania o 3% en Japón (Andrade L, 2003). Si atendemos a las diferencias por sexos, investigaciones recientes han demostrado que las mujeres tienen un riesgo de sufrir depresión 1.8 veces superior al del hombre. En la misma investigación concluyen también, que la mujer tiene casi un 100% más de posibilidades de desarrollar cualquier tipo de trastorno depresivo, y un 50% si nos referimos a los trastornos bipolares (Seedat et al., 2009).

La edad es un elemento a tener en cuenta a la hora de evaluar la prevalencia de depresión en una comunidad, y no solo valorando aspectos puramente clínicos, sino de carga de enfermedad, económica y de salud pública en general. Distintos autores (Williams DR, 2007, Lyness et al., 2006) demuestran que la depresión no es una enfermedad relacionada con la vejez, sino que su prevalencia es mayor en personas jóvenes. Asimismo, Lyness en su análisis de la relación entre las comorbilidades y la depresión en personas mayores, no encontró una gran asociación entre la depresión y condición médica o patología orgánica específica alguna. Sin embargo, de sus resultados se deriva la hipótesis de que la relación entre enfermedades médicas y la depresión tiene, o bien un origen multimodal, o bien hay involucrada un vía final única que incluye elementos patobiológicos comunes a varias enfermedades, como por ejemplo, el papel de las citoquinas inflamatorias.

En este mismo sentido, diversos autores señalan la importancia del mal funcionamiento de algunos neurotransmisores en personas afectadas de depresión, fundamentalmente las monoaminas (p.ej. serotonina), el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el glutamato. Algunos autores señalan distintas líneas de investigación centradas en como la depresión está presente en personas con

alteraciones estructurales y funcionales cerebrales (Aan het Rot et al., 2009). Entre estas líneas se destacan la influencia de algunos genes en el metabolismo de la serotonina, el factor neurotrófico cerebral, alteraciones neurobiológicas por atrofia cerebral, el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) etc. Este último será tratado más adelante por su, cada vez más reciente, relación con la obesidad troncular y probable efecto en la instauración de la depresión. En pacientes afectados con depresión, la sobreproducción de corticotropina (ACTH) causa una excesiva actividad del eje HHA (Vreeburg SA, 2009). Dicho efecto, parece ser que tiene relación con estrés sufrido en etapas tempranas de la vida, y que provocan esa hiperactividad de por vida.

La herencia genética de la depresión no está clara. En una reciente revisión, Belmaker y Agam evaluaron estudios en gemelos sin una conclusión clara. Hallaron coincidencias de hasta el 37% en gemelos, un dato por debajo de lo obtenido en trastornos bipolares. Es posible que, aunque la depresión es en parte debido a herencia genética, también es causa de factores heredados específicos del individuo (Belmaker and Agam, 2008, Sullivan PF, 2000).

## **1.2.- Factores de riesgo cardiovascular.**

La comorbilidad de la depresión es un factor clave en el la instauración y desarrollo de la misma. Desde la década de los años 70, se ha relacionado la obesidad con la depresión, y viceversa. Sin embargo, tras muchos estudios, los resultados no son concluyentes en ninguna de las direcciones. Estudios iniciales apuntaban a la obesidad como factor protector frente a la depresión (Crisp and McGuinness, 1976, Palinkas et al., 1996), otros más recientes señalan a la obesidad como factor predisponente para el desarrollo de depresión, (Rivenes et al., 2009, Vogelzangs et al., 2010, Vogelzangs et al., 2008), y un último metaanálisis basado en estudios longitudinales, ha hallado relación en ambos sentidos (Luppino et al.,

2010). De igual manera que no está clara la asociación entre ambas, tampoco lo está la forma de medir la obesidad.

Clásicamente se ha usado el índice de masa corporal (IMC), que relaciona el peso y la altura, y en función de el valor obtenido, se clasifica el estado de la persona como bajo peso, normopeso, sobrepeso u obesidad (tipo I, tipo II y tipo III o mórbida). La crítica surgida a este índice hace referencia al eje HHA, su relación con la obesidad abdominal y la insuficiencia medida que de ella hace este índice. Esta línea de investigación entre el HHA y la obesidad troncular señala que la desregulación de dicho eje produce ese tipo de obesidad (Pasqualia and Vicennati, 2000, Björntorp, 2001), y si, como vimos antes, una alteración de esa misma vía está asociada con la depresión, es la obesidad troncular quien mejor se puede correlacionar con la depresión. El índice cintura-cadera (ICC, WHR, por sus siglas en inglés, 'waist-to-hip ratio') es, al parecer, quien mejor mide esta relación (Luppino et al., 2010, Rivenes et al., 2009), junto a otros como la índice cintura-talla (ICT) y el perímetro de la cintura.

La obesidad no es el único factor de riesgo cardiovascular con el que se ha relacionado la depresión, sino que existen otros como la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, el tabaco o la actividad física (Sanchez-Villegas et al., 2008c, Sanchez-Tainta et al., 2008, Sanchez-Villegas et al., 2008a, Gilmour, 2008). Conocer la influencia que tienen sobre la depresión estas y otras comorbilidades es fundamental, tanto para el abordaje del tratamiento individual del paciente, como para el ámbito global de la salud pública. Valga como ejemplo el hecho de que, según las estimaciones proyectadas, en el año 2020 la depresión y la cardiopatía isquémica (patología afectada claramente por la hipertensión) serán las dos primeras causas de pérdida de AVAD a nivel mundial (Meng et al., 2012).

Querer descubrir la verdadera relación que subyace entre la hipertensión y la patología depresiva no es nuevo, más bien todo lo contrario, ya en 1898 Maurice Craig publicaba en Lancet una revisión sobre la presión arterial en el demente (Friedman and Bennet, 1977). Desde entonces se han publicado numerosos



estudios con el fin de buscar la asociación entre esta patología y la hipertensión, ya sea incidente o prevalente. Sin embargo, y más concretamente referidos a la incidencia de hipertensión, los resultados no son concluyentes (Delaney et al., 2010, Meng et al., 2012, Meyer et al., 2004, Patten et al., 2009).

Según un reciente metaanálisis (Meng et al., 2012), dos son los elementos limitantes para poder obtener evidencia en la relación entre hipertensión incidente y depresión: 1) el tiempo de seguimiento, que recomiendan sea superior a 5 años y 2) la raza, ya que afirman que la mayor parte de estudios que se han llevado a cabo han sido en blancos. Por otro lado, concluyen que son, fundamentalmente, 3 las teorías que intentan explicar la influencia de la depresión en la instauración y desarrollo de hipertensión:

a) los síntomas de depresión pueden estar relacionados con mayor tensión arterial a través de estilos de vida poco saludables como la falta de actividad física, comorbilidades con el síndrome metabólico, sobrepeso y abuso de tabaco y alcohol,

b) la desregulación del eje HHA. Parece demostrado que los niveles de cortisol están muy correlacionados con la presión arterial (Brown et al., 2004), y su efecto con la depresión se comentó previamente y,

c) la asociación hallada entre la depresión y el mal funcionamiento del sistema nervioso vegetativo (aumento de la actividad simpática y un descenso de la parasimpática) (Scalco et al., 2009, Barton et al., 2007). Tal desregulación del sistema nervioso autónomo, a su vez, contribuye a un aumento de la presión arterial.

Sin embargo, estos mismos autores (Meng et al., 2012) también concluyen que, hasta ahora, las mayores líneas de investigación se refieren a la depresión como factor de riesgo de la hipertensión, sin embargo, poco se sabe acerca de la dirección contraria, es decir, la hipertensión como factor de riesgo de la depresión.

Para tal fin, Huang y cols., realizaron un metaanálisis en el que evaluaron la relación entre diferentes enfermedades crónicas, la hipertensión entre ellas y el riesgo de depresión en la tercera edad. Dicha investigación no fue concluyente en referencia a ambas patologías (Huang et al., 2010).

La diabetes, como nos hemos referido previamente, es una comorbilidad frecuente en el caso de pacientes con depresión. Estudios recientes han demostrado que la personas con diabetes, ya sea tipo 1 o tipo 2, tienen un riesgo dos veces superior de sufrir depresión, en comparación con personas sin esta enfermedad (Knol et al., 2007, de Groot et al., 2001, Renn et al., 2011). La prevalencia, además, llega hasta el 30% según el estudio y la forma de evaluar la diabetes (autodiagnosticada en este caso) (Anderson et al., 2001). Aún no está clara la dirección de la relación entre ambas. Estudios sugieren que la depresión es consecuencia de la diabetes (Knol et al., 2007, Renn et al., 2011), mientras que otros evidencian lo contrario (Knol et al., 2006, Björntorp, 2001, Golden et al., 2008).

Las teorías que apoyan la primera de las ideas se resumen en dos grandes líneas de investigación. La primera de ellas se refiere a la carga psicológica que una enfermedad crónica como la diabetes mellitus tipo 2 conlleva, y que puede conducir al desarrollo de sintomatología depresiva (Knol et al., 2007). Esto es aún más acentuado en personas como bajos niveles de soporte social (Talbot and Nouwen, 2000). Y la segunda, a los cambios bioquímicos que se asocian a la diabetes, como la excitación del sistema nervioso, que influyen en un elevado riesgo de padecer depresión frente a individuos libres de diabetes (Knol et al., 2007).

Dos recientes metaanálisis (Mezuk et al., 2008, Nouwen et al., 2010), cuyas hipótesis se basaban en la posibilidad de que la diabetes pudiera ser factor de riesgo para el desarrollo de la depresión, encontraron evidencia de la misma. Mezuk *et al.*, hallaron un 15% más de riesgo, mientras que Nowen *et al.*, un 24%. Estos últimos especulan con la posibilidad de que este incremento pueda ser

debido a la elevada conciencia que se tiene de la depresión en la diabetes, provocando un mayor diagnóstico de depresión en esta población de pacientes.

Por otro lado, se encuentra la posibilidad de que sea la depresión el factor de riesgo para desarrollar diabetes (Renn et al., 2011, Talbot and Nouwen, 2000). Knol *et al.*, obtuvieron unos resultados que sugerían que adultos con diagnóstico de depresión, o con elevada sintomatología depresiva, tenían un 37% más de riesgo de sufrir diabetes en comparación con aquellos que tenían una discreta sintomatología, o no presentaban ningún síntoma (Knol et al., 2006). Otro metaanálisis, basado en estudios longitudinales, eleva el riesgo hasta el 60% (Mezuk et al., 2008).

Las líneas de investigación vuelven a poder resumirse en dos aspectos. El primero de ellos apunta a factores comportamentales. Hay estudios que sugieren que, como los factores depresivos están asociados con elevados IMC, comportamientos poco saludables, dietas hipercalóricas etc., todos estos elementos, que no son sino factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes, es muy posible que la produzcan (Golden et al., 2008, Katon et al., 2004, Knol et al., 2006). La segunda hipótesis involucra un aspecto visto previamente con la obesidad, y es la desregulación del eje HHA. La relación con la diabetes se debe a que la actividad incrementada de dicho eje, provoca la liberación de cortisol, que aumenta la producción de glucosa y disminuye la sensibilidad celular a la insulina. Por tanto, la elevación crónica de dicho eje implica un mayor riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, que aumenta el riesgo de sufrir diabetes (Björntorp, 2001, Knol et al., 2006).

Sumado a lo expuesto previamente, e incluso para complicar un poco más la relación entre ambas patologías, algunos autores hablan de una bidireccionalidad de la misma (Golden et al., 2008, Renn et al., 2011). Dichos investigadores sugieren que es posible que la depresión y sus factores genéticos, biológicos y psicológicos aumenten el riesgo de diabetes y sus posibles complicaciones, pero de igual manera, las ramificaciones de estas complicaciones incluyen un aumento de la

carga de enfermedad y de angustia emocional que incrementa el riesgo de depresión.

La hipercolesterolemia es la principal causa de aterogénesis y el mantenimiento de los niveles de colesterol por debajo de los niveles establecidos es fundamental para la reducción de tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular (Tyrovolas et al., 2009, Stamler et al., 2000). A pesar de que la relación entre colesterol y depresión ha sido estudiada desde hace más de 25 años (Oxenkrug et al., 1983), ha existido controversia entre si los niveles altos o bajos de colesterol se relacionaban con tal patología. Durante la década de los 90, dos estudios relacionaron bajos niveles de colesterol con el riesgo de sufrir depresión (Morgan et al., 1993, Olusi and Fido, 1996), pero por el contrario, recientes investigaciones han hallado la asociación entre los niveles más altos de colesterol, tanto en población joven como trabajadora (Nakao et al., 2001, Nakao and Yano, 2004).

Es evidente que los niveles de colesterol y la alimentación se encuentran relacionados y, como se ha visto previamente, la alteración del apetito, es uno de los síntomas más importantes de la patología depresiva. Sin embargo, no es únicamente esta hipótesis la estudiada en la literatura. Si nos referimos exclusivamente a mecanismos fisiológicos, niveles bajos de colesterol se han relacionado con una mayor presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ). Diversos autores sugieren que estos bajos niveles de colesterol pueden facilitar la corrección de defectos metabólicos como la viscosidad del suero, reduciendo la oxigenación de los glóbulos rojos, lo que produciría una hipoxia cerebral segmentaria que estaría asociada con los síntomas de la depresión. Aún no se ha podido comprobar la mencionada hipótesis (Glueck et al., 1993, Sepowitz et al., 1981).

La patología depresiva ha sido también, tradicionalmente, asociada a comportamientos o actitudes poco saludables como fumar, el abuso del alcohol, y/o ausencia de actividad física (Daniel et al., 2005).

Con respecto al primero de ellos, el tabaco, existe evidencia que relaciona la depresión mayor con un aumento de la prevalencia en el consumo de tabaco (Strine et al., 2008, Sanchez-Villegas et al., 2008b). Strine *et al.*, autores de la investigación llevada a cabo en EEUU, en la que también se tuvieron otros factores como el alcohol, la ansiedad etc., concluyen también que existe un comportamiento de dosis-respuesta entre la severidad de la depresión y el riesgo de fumar y, además, que la depresión tiene un efecto aditivo sobre el hecho de fumar (Strine et al., 2008). Esto es confirmado por otros autores, que afirman en un estudio en personal laboral, que los síntomas depresivos son un obstáculo muy importante en el proceso de la deshabituación tabáquica (Kenney et al., 2006).

En el contexto español, las Encuestas Nacionales de Salud (ENS), arrojan, por el contrario, diferencias en cuanto a la prevalencia del consumo de tabaco en personas deprimidas, con un marcado descenso desde 1995-1997-2001-2003: 33,8%, 33,3%, 29% y 19,8% respectivamente (Omaña Palanco, 2008). Aunque, como señala Omaña, esos datos se han podido ver influenciados por la introducción en los 90 de las campañas de prevención del tabaco y el cambio de modelo de pregunta acerca de la depresión en las ENS (Omaña Palanco, 2008).

El segundo de los tres factores relacionados con los hábitos de vida estudiados, el alcohol, ha sido asociado frecuentemente en pacientes con depresión, llegando hasta el 30% de alcohólicos crónicos en algunos estudios (Sullivan et al., 2005, Regier et al., 1990). Una reciente revisión sistemática acerca de la prevalencia e impacto del alcohol en pacientes con depresión concluye, además, que existe evidencia entre la ingesta de alcohol y peores estados de depresión. Por 'peores estados de depresión' se refiere a aquellos en los que hay una evolución más tórpida de la enfermedad, mayor dificultad en la recuperación, mayor riesgo de suicidio, peor integración social y aumento de la demanda de servicios sanitarios (Sullivan et al., 2005).

Clásicamente, ha habido diferencias en el enfoque de género que se ha dado desde la sociedad al alcohol, y la relación entre este, la depresión y el sexo también

es distinta. Aparte de las grandes diferencias en cuanto a la prevalencia, mayor en los hombres (Kessler et al., 2005), la dirección de la relación es completamente opuesta, mientras que en las mujeres normalmente la depresión precede al alcoholismo, en los hombres es el alcoholismo quien aparece antes que la depresión (Moscatto et al., 1997, Strine et al., 2008). En España, las ENS hasta el año 2003 no hacen referencia al consumo frecuente de alcohol, y lo limitan a las dos últimas semanas, por lo que es complicado saber su prevalencia entre personas afectadas de depresión, que fue del 35,4% en ese año (Omaña Palanco, 2008).

El ejercicio físico tiene una triple vertiente en su relación con patología depresiva. Además de que la falta de ejercicio es un riesgo para el desarrollo de depresión, y viceversa (Singh et al., 2001), también se ha demostrado que el ejercicio, tanto supervisado como no supervisado, es un componente que ayuda a la mejora de los síntomas depresivos y un gran complemento a la medicación, aunque por si solo ha evidenciado efectividad en el descenso de los síntomas depresivos en personas con episodios depresivos mayores (Allgower et al., 2001, Dunn et al., 2005). Asimismo, la cantidad de ejercicio necesaria para la reducción de síntomas no es mayor que las consensuadas en materias de salud pública para el conjunto de la población, por lo que una cantidad más baja de ejercicio no es efectiva (Dunn et al., 2005). En la población española se ha comprobado que la actividad física de personas deprimidas es hasta 4 puntos inferior a la realizada por sujetos sin patología (Omaña Palanco, 2008).

### 1.3.- Dieta Mediterránea

Se considera como dieta mediterránea al patrón tradicional de alimentación de los países en los que típicamente crecen los olivos como Creta, Grecia y Sur de Italia de finales de la década de los años 50 y principios de los 60. Dicho concepto tiene su origen en el estudio de los Siete Países, dirigido por Ancel Keys en los años 50, y en el que intervinieron 16 cohortes seleccionadas en Finlandia, Grecia, Italia, Japón, Holanda, Estados Unidos y la antigua Yugoslavia. Este estudio halló en la isla de Creta (Grecia) tasas sensiblemente inferiores en patologías relacionadas con la dieta, enfermedad coronaria, algunos tipos de cáncer etc., además de una esperanza de vida superior al resto. Y todo ello dentro de un contexto de una alimentación con una ingesta de grasas elevadas (Keys, 1995, Ancel y Grande, 1957, Willett et al., 1995, Kromhout et al., 1989).

El patrón de dieta tradicional característico de la isla de Creta, de la mayoría del resto de Grecia y del sur de Italia a principios de los años 60, se consideró el principal responsable del buen nivel de salud observado en estas regiones. Dicho patrón se sigue en otras regiones de la zona Mediterránea: otras partes de Italia, algunas zonas de Francia, España, Portugal, Marruecos, Líbano, Túnez, Siria y Turquía (Willett et al., 1995). Parece que el patrón seguido por las zonas más orientales del área mediterránea se asemeja más al patrón de dieta mediterránea tradicional que el encontrado en zonas mediterráneas más occidentales (Romaguera et al., 2009).

Las principales características de esta dieta son (Trichopoulou et al., 1995, Martínez González and Sanchez-Villegas, 2004):

- a) un alto consumo de cereales, legumbres, frutos secos, frutas y verduras.
- b) un consumo relativamente alto de grasa (hasta un 40% del total de ingesta energética), principalmente en forma de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), que deben suponer un 20% o más de la ingesta energética total.

c) uso de aceite de oliva para uso culinario y para aliñar las ensaladas y las verduras, como fuente principal de grasa visible.

d) consumo moderado-alto de pescado.

e) consumo en cantidades moderadas o bajas de pollo y derivados lácteos (generalmente en forma de yogurt o queso fresco).

f) bajo consumo de carnes rojas y productos derivados de la carne.

g) consumo moderado de alcohol, principalmente en forma de vino tinto consumido con las comidas.

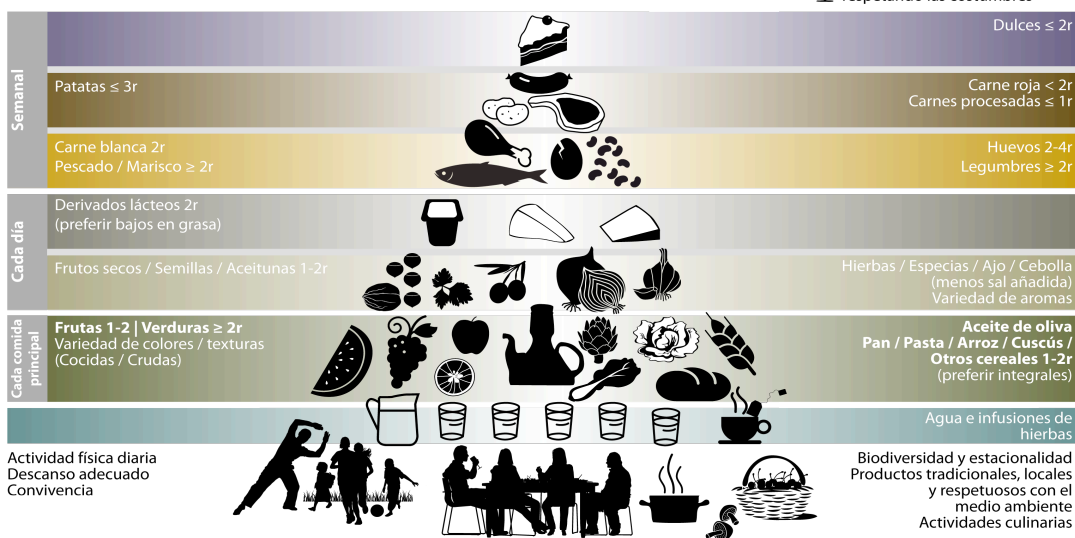
Una de las grandes características de este patrón y que lo distingue del llamado 'patrón alimentario occidental' (propio del norte de Europa y los Estados Unidos) es la sustitución de los ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos transaturados (AGT) por AGMI y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), relacionados los primeros con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Sanchez-Villegas et al., 2011). La pirámide representativa de la dieta mediterránea se expone en la figura 1.



**Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual**  
 Guía para la población adulta

Medida de la ración basada en la frugalidad y hábitos locales

Vino con moderación y respetando las costumbres



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea. El uso y la promoción de esta pirámide se recomienda sin ninguna restricción.

Edición 2010

r = Ración



**Ilustración 1. Pirámide de la dieta mediterránea. Fundación de la Dieta Mediterránea (adaptada de Willett et al. (Willett et al., 1995)).**

A lo largo de los años, una gran cantidad de estudios han avalado los beneficios de la dieta mediterránea en un amplio espectro. El tipo de alimentación que engloba se ha mostrado como un elemento clave en la mejora de la salud y una mejor calidad de vida en aquellos que la siguen (Sofi et al., 2008). La tendencia de los últimos años en relación al estudio de la dieta mediterránea se ha invertido. Actualmente afloran los estudios que analizan el global de la adherencia, pero no los alimentos por separado, debido a la crítica de que de esa manera se pierden importantes interacciones y debido a que, normalmente, la población no ingiere un solo alimento de forma aislada (Sofi et al., 2008).

Posiblemente el meta-análisis más ambicioso de los llevados a cabo para analizar esa adherencia global a la dieta mediterránea y los efectos adversos, sea la publicada por Sofi *et al.*, en el año 2010. Dicha investigación, tras analizar estudios que engloban a más de 1,5 millones de participantes y 40.000 eventos, llega a la innegable conclusión de que un elevado cumplimiento de las premisas de esta alimentación reduce el riesgo global de mortalidad, de mortalidad por enfermedad cardiovascular, de incidencia de cáncer y mortalidad, y, finalmente, de incidencia de la Enfermedad de Parkinson y de Alzheimer(Sofi et al., 2008).

#### **1.4.- Medida de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea**

A pesar de que la dieta mediterránea comenzó a promocionarse como un modelo de alimentación saludable, se carecía de la suficiente evidencia científica que lo apoyara. Las diferencias observadas por Keys en la mortalidad por enfermedad cardiovascular entre diferentes poblaciones podrían atribuirse a la confusión producida por otros factores de estilo de vida como, por ejemplo, la actividad física, y al propio diseño ecológico de los primeros estudios (Estudio de los Siete Países), que no permitía hacer inferencias causales firmes. Además, no existía una única “dieta mediterránea”, sino que los hábitos dietéticos presentaban variaciones en los diferentes países mediterráneos.

Estudios posteriores fueron dotando de evidencia científica a los beneficios que la dieta mediterránea ofrecía para la salud. Así, la atención que en un principio se puso en el bajo contenido en grasas saturadas de la dieta se fue orientando hacia el alto contenido en aceite de oliva y hacia el conjunto total de las características de la dieta (Trichopoulos and Laggiou, 2004).

Con el objetivo de evaluar los efectos beneficiosos de este patrón alimentario en su conjunto, se han empleado definiciones operativas para determinar el grado de adherencia de los individuos al patrón de dieta mediterránea (Estruch et al., 2006, Martinez-Gonzalez et al., 2002a, Martínez-

González et al., 2004, Martínez-González et al., 2008, Tortosa et al., 2007, Trichopoulou et al., 2003).

El instrumento más usado para medir la adherencia a la dieta mediterránea es el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA)(Martin-Moreno et al., 1993). Sin embargo, la gran cantidad de preguntas que componen este cuestionario hicieron necesaria el diseño de nuevos modelos de cuestionarios, basados en este, para situaciones en las que el tiempo es limitado.

Para ello, se validó un cuestionario de 9 ítems en el que están seleccionados los elementos de la dieta mediterránea que mejor representan los factores cardioprotectores de este patrón dietético. Esta breve escala, que ya ha demostrado su capacidad para predecir el riesgo de infarto de miocardio, presenta además la ventaja de su utilidad para evaluar de un modo sencillo y breve la adherencia a un patrón mediterráneo cardioprotector de una población determinada, con la consiguiente reducción de costes y tiempo empleado en la recogida de datos. Asimismo, esta escala puede constituir una interesante herramienta en el campo de la educación nutricional, teniendo siempre presente el principio de precaución que advierte de que el consejo dietético puede malograrse si sólo se centra en unos pocos alimentos y descuida la dieta en su conjunto (Martínez-González et al., 2004).

Basado en ese cuestionario, y en el contexto del estudio PREDIMED, se diseñó el “Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea”, que recoge en 14 preguntas los elementos necesarios para una evaluación completa de la adherencia (Schroder et al., 2011). Este cuestionario consiste en 12 preguntas basadas en la frecuencia del consumo de alimentos y 2 preguntas acerca de los hábitos de ingesta alimenticia característicos de la población española. Por esto, los 5 ítems de diferencia son claves para medir la adherencia en el contexto español.

Las dos preguntas acerca de los hábitos de la ingesta alimenticia española se refieren a si el aceite de oliva es la principal fuente de grasas para cocinar y si se consume más carne blanca que roja de forma habitual. La puntuación variará entre 1 y 0, en el caso de que se responda 'sí' o 'no', respectivamente. La puntuación de las otras 12 preguntas, descritas a continuación, será de 1 punto si se ingiere:

- 1) 4 cucharadas o más de aceite de oliva (incluyendo el usado para freír, el usado en ensaladas etc.).
- 2) 2 o más raciones de verdura u hortalizas al día.
- 3) 3 o más piezas de fruta al día (incluyendo zumos).
- 4) Menos de una ración al día de carne roja, salchichas o embutidos.
- 5) Menos de una ración al día de mantequilla, margarina o nata al día.
- 6) Menos de un vaso (100 mL) de bebidas azucaradas o carbonatadas.
- 7) 7 o más vasos a la semana de vino.
- 8) 3 o más raciones de legumbres a la semana.
- 9) 3 o más raciones de pescados o mariscos a la semana.
- 10) menos de dos piezas de bollería industrial a la semana.
- 11) 3 o más raciones de frutos secos a la semana y,
- 12) 2 o más piezas de vegetales cocinados, o si cocina la pasta, el arroz etc., con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerros.

Si la condición no se satisface, se anota un 0. La puntuación final de este cuestionario, por tanto varía entre 0 y 14 puntos. En el Anexo V se encuentra un modelo del cuestionario.

Por otro lado, la profesora Trichopoulou ha diseñado una escala de adherencia al patrón de dieta mediterránea en la que intervienen 9 componentes: verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carne y productos cárnicos, productos lácteos, alcohol, y la razón AGMI/AGS (tabla 1). A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 o 1, empleando como punto de corte las medianas específicas según el sexo de los participantes para todos los componentes, excepto para el alcohol. De este modo, para los 5 componentes considerados protectores por ser integrantes típicos del patrón de dieta mediterránea (verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado), a los sujetos cuyo consumo fue igual o mayor a la mediana específica de consumo según el sexo se les asignó el valor 1, mientras que a aquellos cuyo valor estuvo por debajo de la mediana se les asignó el valor 0.

Para los componentes considerados contrarios al patrón de dieta mediterránea (carnes y productos cárnicos, y productos lácteos), los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica según sexo recibieron 1 punto, y a aquellos cuyo consumo fue igual o por encima de la mediana se les asignó el valor 0. Para el consumo de alcohol, se asignó el valor 1 a los hombres cuyo consumo estuvo entre 10 y 50 g/d y a las mujeres cuyo consumo estuvo entre 5 y 25 g/d. Finalmente, la razón AGMI/AGS se empleó para evaluar la calidad de la ingesta de grasas, asignándose un valor de 0 a los participantes cuya razón AGMI/AGS fue menor que la mediana específica según el sexo, y un valor de 1 a los participantes en los que esta razón fue igual o mayor que la mediana. Si los participantes reunían todas las características de la dieta mediterránea, se les otorgaba la puntuación más alta (9 puntos), reflejando la máxima adherencia. Si no reunían ninguna característica, la puntuación obtenida fue la mínima (0 puntos), reflejando una adherencia nula.

Tabla 1. Escala de adherencia a un patrón de dieta mediterránea (tomado de Trichopoulou *et al.* (Trichopoulou et al., 2003))

<b>Alimentos integrantes del patrón de dieta mediterránea: mayor consumo implica mayor adherencia al patrón</b>			
	< Mediana (específica para cada sexo)	≥ Mediana (específica para cada sexo)	
Verduras	0	1	
Legumbres	0	1	
Frutas y frutos secos	0	1	
Cereales	0	1	
Pescado	0	1	
<b>Alimentos contrarios al patrón de dieta mediterránea (mayor consumo implica menor adherencia al patrón)</b>			
Carne /productos cárnicos	1	0	
Lácteos	1	0	
AGMI/AGS*	0	1	
Alcohol	Hombres	10-50 g/d	1
	Mujeres	5-25 g/d	1

\* Ácidos grasos monoinsaturados/ácidos grasos saturados.■

Existe una diferencia clave entre ambos cuestionarios, y es la posibilidad de comparación entre poblaciones. El cuestionario de la profesora Trichopoulos, por su diseño y uso de la mediana como variable de referencia, es más relativo a la población que se está estudiando, mientras que el “Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea” de 14 puntos del estudio PREDIMED tiene una posibilidad de comparación más amplia, ya que se basa en cantidades diarias y/o semanales de ingesta, lo que permite una mejor comparación entre dos poblaciones distintas. También cabe resaltar que este cuestionario, hasta la fecha, únicamente está validado en España.

### **1.5.- El Proyecto ‘Seguimiento Universidad de Navarra’ (SUN).**

Desde hace 13 años existe en España un estudio pionero en este ámbito, y que trata de dar respuesta a qué alimentos son beneficiosos y previenen enfermedades y cuales perjudiciales.

El proyecto SUN es una cohorte iniciada en 1999 de graduados universitarios y diseñada para establecer la asociación entre dieta y la ocurrencia de enfermedades y patologías crónicas. Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y dinámico, es decir, con reclutamiento permanentemente abierto. Fue diseñado en colaboración con la Escuela de Salud Pública de Harvard, usando una metodología similar a la de las grandes cohortes americanas como el Nurses’ Health Study (NHS) o la Health Professionals Follow-up Study (HPFUS) (Martinez-Gonzalez et al., 2002c, Sanchez-Villegas, 2001).

El NHS es un estudio iniciado en 1979, modificado en 1989 y ampliado en el año 2010, perteneciente a la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard (Boston, EEUU). Dicho estudio, conformado en su totalidad por enfermeras, originalmente se diseñó para la evaluación de los efectos de los anticonceptivos orales. Actualmente tiene entre otros fines la evaluación de la dieta y hábitos de vida (<http://www.channing.harvard.edu/nhs/>).

Por su parte, el HPFUS se podría definir como el estudio complementario al NHS, ya que es una investigación patrocinada por la también por la Escuela de Salud Pública de Harvard, que analiza hipótesis similares con base en la relación existente entre los factores nutricionales y la incidencia de enfermedades graves como el cáncer, patología cardíaca y vascular. La gran característica diferenciadora entre ambos estudios es que este es exclusivo para hombres (<http://www.hsph.harvard.edu/hpfs/>).

### 1.5.1. Seguimiento

El seguimiento de los participantes se realiza mediante cuestionarios enviados por correo cada dos años. Los participantes pertenecen a colectivos tan dispares como la agrupación de graduados de la Universidad de Navarra, miembros del Colegio de Enfermería de Navarra, padres de alumnos de la Universidad de Navarra con título universitario, miembros de otros colegios profesionales de diversas provincias españolas etc.). Para maximizar la retención de los participantes en la cohorte se están llevando a cabo hasta seis envíos a los individuos que no responden, el último de ellos por correo certificado. Asimismo, se están utilizando otros medios para contactar con los participantes perdidos: búsquedas en Internet (Páginas Blancas) o contacto a través de *Alumni Navarrens*.

A fecha de 23 de septiembre de 2011, el proyecto SUN incorporaba 21.302 participantes que habían respondido el cuestionario basal y 3.997 ya al cuestionario de seguimiento a los 10 años. En total se cuenta información sobre un total de más de 89.900 personas-año.



### 1.5.2. Variables

Las principales variables de que está compuesto el cuestionario se resumen en sociodemográficas (sexo, nivel máximo de estudios alcanzado, situación laboral etc.), de la actividad física y otras variables de estilo de vida, en la que se realiza una adaptación del cuestionario empleado en el NHS y el HPFUS (Tanasescu et al., 2003, Hu et al., 2004).

Para cuantificar el volumen de actividad física durante el tiempo libre, se asignaron equivalentes metabólicos (METs) a cada actividad. Los METs representan la cantidad de energía empleada por el organismo durante la realización de una actividad física respecto a la empleada estando sentado y en reposo (Martinez-Gonzalez et al., 1999, Escolar Castellón et al., 2003). Para estimar la cantidad total de actividad física en una semana (METs-horas) se multiplicó el número de horas semanales dedicadas a una determinada actividad por la asignación de equivalentes metabólicos específica de esa actividad (Ainsworth et al., 2000). Por último, sumando los METs-horas correspondientes a todas las actividades durante una semana se obtuvo la cantidad total de METs-horas/semana de cada participante en el estudio<sup>1</sup>. Se ha comprobado que esta medida se correlaciona adecuadamente con el gasto energético medido de forma objetiva con un acelerómetro triaxial ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) (Martínez-González et al., 2005)

Entre las variables clínicas y antropométricas, se recogen datos sobre la presencia de un diagnóstico médico de diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, entre otras patologías. Asimismo, se recogía información sobre los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, cáncer, diabetes y obesidad.

<sup>1</sup> En este trabajo, como se verá más adelante, se ha usado la medida MET-min/día debido a la posibilidad que brinda el estudio PREDIMED al incorporarlo en su base de datos.

La información sobre peso y talla es auto-declarada. En un estudio realizado en todos los participantes del estudio SUN que habían sido pesados y tallados en un plazo no superior a 3 meses tras responder al cuestionario en la Clínica Universitaria (n=70), se observó una correlación muy alta entre el peso referido en el cuestionario y el peso medido ( $r=0,99$ ; 95% IC: 0,98-0,99), con un error relativo menor del 1,5% (Bes-Rastrollo et al., 2005).

### 1.5.3. Hábito alimenticio

La dieta se valora utilizando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CSFC) previamente validado en España por Martín-Moreno *et al.*, (Martín-Moreno et al., 1993). Este CSFC ha sido utilizado previamente por el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra en varios trabajos, incluyendo un estudio de casos y controles para evaluar factores dietéticos asociados con la incidencia de un primer infarto de miocardio (Hernández-Díaz et al., 2002, Fernández-Jarne et al., 2002, Martínez-Gonzalez et al., 2002a, Martínez-Gonzalez et al., 2002b, Fernández-Jarne et al., 2003).

La versión empleada por los investigadores de la cohorte SUN cubre 136 ítems e incluye preguntas abiertas para suplementos de vitaminas y/o minerales y otros alimentos no especificados en el cuestionario junto con otra nueva sección sobre patrones de consumo típicos de la dieta mediterránea y algunas cuestiones sobre actitudes y prácticas frente a los alimentos y la salud. Además, se incluye una pregunta específica indagando sobre la adherencia a dietas especiales (Sanchez-Villegas, 2001).

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

#### **1.5.4. Resultados**

Las múltiples líneas de investigación del proyecto SUN han mostrado la posible influencia tanto de la dieta como de algunos componentes en concreto en el desarrollo de depresión, la importancia de la alimentación en el desarrollo de patologías crónicas como la hipertensión o la diabetes, la relación entre el alcohol y la dieta y sus consecuencias para la salud. Asimismo han validado y comprobado la reproductibilidad de cuestionarios como el FFQ en población española.

Más información acerca de este estudio, sus publicaciones, impacto en la sociedad, tesis publicadas etc., puede encontrarse en la página web: [www.unav.es/departamento/preventiva/introsun](http://www.unav.es/departamento/preventiva/introsun).

#### **1.6. El Estudio Prevención de Dieta Mediterránea (PREDIMED).**

El estudio PREDIMED es un ensayo clínico de grupos paralelos, multicéntrico, ciego y aleatorizado de intervención dietética. Está formado por tres brazos, a los dos primeros grupos se les recomienda seguir una dieta mediterránea tradicional (Diet Med), pero a uno de ellos se les entrega aceite de oliva virgen (AOV) (1 litro/semana) y al otro 30 g/d de frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas, y 7,5 g de almendras). El tercer brazo de la aleatorización es el grupo control, en el que los participantes no reciben ningún tipo de educación sobre Diet Med, sino que se les aconseja seguir una dieta baja en todo tipo de grasa que pretende averiguar si la Diet Med suplementada con AOV o frutos secos evita la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular,

infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral) en sujetos de alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en grasa durante una mediana de 6 años. Como variables secundarias, se pretenden valorar también los efectos de la Diet Med sobre la mortalidad global e incidencia de insuficiencia cardiaca, diabetes, cáncer, deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas.

En líneas generales, los criterios de inclusión del estudio fueron:

- Haber sido diagnosticado de diabetes tipo II o,
- Tener 3 o más factores de riesgo cardiovascular. Se definieron los siguientes:
  - Estar tomando medicación antihipertensiva o tener niveles de tensión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mmHg y de tensión arterial diastólica iguales o superiores de 90 mmHg.
  - IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.
  - Colesterol LDL mayor o igual de 160 mg/dl o tomar medicación antilipemiente, colesterol HDL menor o igual a 40 mg/dl en hombres o menor o igual a 50 mg/dl en mujeres.
  - Ser fumador (al menos un cigarrillo al día durante el último mes) y,
  - Tener antecedentes familiares de enfermedad coronaria.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- Haber sido diagnóstico de enfermedad cardiovascular (infarto, enfermedad arterial periférica etc.) o de cualquier enfermedad crónica grave.
- Ser portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Ser consumidor de drogas ilegales o abusar del alcohol.
- Tener alergia al aceite de oliva o nueces y,
- Tener una probabilidad baja de modificación del hábito alimenticio según los modelos de Prochaska y DiClemente, (Martinez-Gonzalez et al., 2010, Salas-Salvado et al., 2011).

Una vez realizada la visita de cribaje, realizada en el CAP, y que servía para identificar/confirmar de forma más precisa los criterios de inclusión y exclusión de cada participante y para aleatorizarle a uno de los tres grupos de intervención (la enfermera del estudio asignaba cada participante a un grupo de intervención, de acuerdo con una tabla de aleatorización previamente confeccionada según el orden de inclusión en el estudio en cada nodo), se procedía a concertar la visita basal.

La visita basal se trataba de un encuentro de una hora de duración que incluía las siguientes tareas:

**a)** Contestar un cuestionario de 14 puntos para valorar el grado de adhesión a la Diet Med (Martínez-González et al., 2004) (Anexo V).

**b)** Una entrevista en la que la dietista explicaba de nuevo el objetivo y desarrollo del estudio.

**c)** La dietista revisaba (y completaba con el participante si era preciso) los cuestionarios de FFQ y actividad física. Alternativamente, pudo ayudar al participante que había tenido problemas para rellenar el cuestionario en casa a hacerlo durante la visita.

**d)** La enfermera medía el peso, altura, circunferencia de la cintura y la presión arterial, además de medir el índice de presión pierna-brazo.

**e)** La enfermera practicaba una venopunción para extraer sangre y posteriormente preparar las alícuotas de suero, plasma y buffy-coat.

**f)** También se recogía la orina y fragmentos de las uñas de los pies.

**g)** Se rellenaba un cuestionario general de 47 puntos en el que se recoge información sobre la medicación actual y los factores de riesgo (Anexo VI). La información para rellenar este cuestionario también se comprobaba en la historia clínica del paciente.

Posterior a ella, cada año tuvieron lugar las visitas de seguimiento, que incluían un control del participante y las mismas exploraciones llevadas a cabo en la visita basal.

Las limitaciones del estudio se deben, sobre todo, al consumo de grasa relativamente alto en los países mediterráneos, a muchos participantes del grupo bajo en grasa entendemos que les ha debido costar seguir este tipo de dieta durante un tiempo prolongado. Además, no sería ético recomendar a los controles apartarse mucho de este patrón dietético más sano, por lo que los máximos esfuerzos se dirigen a que los participantes de ambos grupos experimentales se aproximen lo máximo posible a la Diet Med tradicional y de este modo maximizar las diferencias.

## 2.- JUSTIFICACIÓN





La depresión es un problema de salud pública. Es una de las principales causas de carga de enfermedad tanto en países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. No en vano es la principal causa de discapacidad a nivel global, segunda causa mundial de pérdida de AVAD entre sujetos de 15 a 44 años y de ambos sexos, afecta a 121 millones de personas y provoca 850.000 muertes al año en todo el mundo, más de tres veces las que se derivan de la pandemia anual de gripe. Las proyecciones realizadas para el año 2020 estiman que la carga de enfermedad derivada de la depresión se acercará 10% del total de AVAD a nivel mundial, para todas las edades y ambos sexos. Su comorbilidad con la enfermedad cardiovascular, primera causa en el mundo de pérdida de AVAD y de muerte, hacen de ella una combinación que es necesario conocer más en profundidad de lo que se ha podido llegar hasta ahora.

Para conseguir la reducción de la carga de enfermedad es necesario disponer de evidencias científicas que avalen las estrategias de abordaje. Las estrategias farmacológicas y psicosociales para el tratamiento y manejo de la depresión han sido ampliamente estudiadas en la literatura. Sin embargo, creemos que la medicalización de la sociedad occidental es alarmante, y que existen otras vías que, implementadas a tiempo, pueden disminuir la necesidad de tratamiento farmacológico. Una de estas vías propuestas es la dieta, el patrón mediterráneo concretamente. Dicho patrón alimenticio ya ha mostrado importantes beneficios en la reducción de mortalidad global, enfermedades cardiovasculares, incidencia de cáncer, etc. Además, vías comunes entre esas patologías y la depresión, como las reacciones proinflamatorias, poco a poco son más conocidas, y efectivamente, parece que los nutrientes de la dieta mediterránea pueden ayudar fisiológicamente a prevenir o disminuir la sintomatología depresiva. Por ello, la realización de este trabajo puede contribuir a aumentar la evidencia científica necesaria para la correcta implementación de estas estrategias.

Una de las limitaciones más importantes que tienen la mayoría de los estudios nutricionales es el aislamiento de los alimentos y el estudio de la

influencia de uno, o unos pocos de ellos sobre diferentes aspectos. La dieta, bajo nuestro punto de vista, es un todo, y su estudio conjunto ha sido uno de nuestros principales objetivos. Pensamos que un estudio holístico como el realizado se ajusta más a la realidad, y sus resultados son más aplicables a la población diana.

Los estudios transversales, como el presente, son ideales para la generación de hipótesis y posterior confirmación de ellas a través de investigaciones longitudinales. Este trabajo debe servir como base para, una vez ya finalizado el estudio PREDIMED y depuradas todas sus variables, abrir líneas de investigación que aumenten el conocimiento que se tiene sobre la dieta y su influencia sobre el comportamiento y la salud, y más en concreto sobre la depresión.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



### 3.1 Hipótesis

Nos proponemos valorar si la adherencia a un patrón dietético mediterráneo reduce el riesgo de desarrollar depresión.

### 3.2.- Objetivos generales

1. Evaluar la relación entre la depresión y los factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio PREDIMED.
2. Medir la adherencia a la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente en la población del estudio PREDIMED.

### 3.3.- Objetivos específicos

1. Analizar la relación entre la obesidad medida a través del índice de masa corporal (IMC) y la depresión prevalente.
2. Estimar el efecto de la obesidad troncular, medida a través del índice cintura-talla (ICT) sobre la depresión prevalente.
3. Conocer la adherencia específica al grupos de alimentos pilares del patrón de la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente.
4. Conocer la adherencia específica a otros grupos de alimentos ajenos del patrón de la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente.
5. Evaluar el consumo de alcohol entre deprimidos y no deprimidos en la población de referencia.



## 4.- MATERIAL Y MÉTODO





Esta investigación es un estudio transversal de las características de los participantes incluidos en el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) en el momento de su inclusión en el mismo. Los datos usados en este estudio se han extraído de los cuestionarios generales y de inclusión.

El estudio PREDIMED es un ensayo clínico paralelo, aleatorizado, ciego y de intervención dietética (Martinez-Gonzalez et al., 2010). Se reclutaron y siguieron durante 8 años (2003-2011), un total de 7447 pacientes distribuidos en 3 brazos de intervención: el primero de ellos basaba su alimentación en la dieta mediterránea con aporte de aceite de oliva (1L/semana), al segundo, también cuya base alimenticia era la dieta mediterránea, se le aportaban frutos secos (30 g/día), mientras que el tercero recibía exclusivamente educación nutricional acerca de cómo elaborar una dieta baja en grasas animales y vegetales. La edad de los participantes no podía ser inferior a 55 años ni superiores a 80 en hombres, mientras que el rango de edad establecido para las mujeres fue de 60-80 años.

Los criterios de inclusión elegidos fueron los siguientes:

1. Cumplir uno de los siguientes criterios:
  - a. Diabetes tipo 2. Diagnóstico de diabetes en base a uno de los siguientes criterios: i) Tratamiento actual con insulina o hipoglicemiantes orales; ii) Glucosa en ayunas > 126 mg/dl en dos determinaciones (ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas); iii) Glucemia casual > 200 mg/dl con poliuria, polidipsia o pérdida no explicada de peso; iv) Glucemia > 200 mg/dl a las 2 horas en el test de tolerancia oral a la glucosa.

- b. Tres o más de los siguientes factores de riesgo:
  - i. Tabaquismo (>1 cigarrillos/día en el último mes).
  - ii. Hipertensión (Presión Arterial (PA) sistólica  $\geq 140$  mm Hg o diastólica  $\geq 90$  mm Hg, repetidamente durante el último mes, o medicación antihipertensiva).
  - iii. LDL- colesterol  $\geq 160$  mg/dL.
  - iv. HDL-colesterol  $\leq 40$  mg/dl en varones o  $\leq 50$  mg/dl en mujeres, o seguir tratamiento hipolipemiante.
  - v. Índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.
  - vi. Historia familiar de Enfermedad Coronaria precoz (infarto de miocardio documentado o muerte súbita antes de 55 años en familiares varones de primer grado o antes de 65 años en familiares mujeres de primer grado).
2. Los varones debían tener entre 55 y 80 años y las mujeres, entre 60 y 80 años.

En cuanto a los principales criterios de exclusión:

- i. Historia documentada de enfermedad cardiovascular, como enfermedad coronaria (angina, infarto de miocardio, técnicas de angioplastia coronaria o existencia de ondas Q anormales en el electrocardiograma (ECG)), accidente vascular cerebral (tanto isquémica como hemorrágico, incluidos los accidentes vasculares transitorios), y arteriopatía periférica sintomática diagnosticada mediante técnicas de imagen.
- ii. Enfermedad médica grave que impida al paciente participar en un estudio de intervención nutricional.

- iii. Cualquier condición médica que limite la supervivencia del paciente a menos de 1 año.
- iv. Inmunodeficiencia o infección por el VIH.
- v. Abuso de tóxicos o alcoholismo crónico o ingesta total diaria de alcohol >50 g/d.
- vi. Índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup>.
- vii. Dificultad o no voluntad para cambiar los hábitos dietéticos.
- viii. Imposibilidad para seguir una Diet Med por motivos religiosos o por trastornos en la masticación o deglución.
- ix. Baja probabilidad de cambio de hábitos dietéticos según los estadios de disposición al cambio según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg et al., 1999).
- x. Historia de alergia alimentaria con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del aceite de oliva o los frutos secos.
- xi. Participación en ensayos clínicos farmacológicos o toma de cualquier fármaco en investigación en el último año.
- xii. Pacientes ingresados en instituciones por alguna enfermedad crónica, sin autonomía, incapaces de andar, sin dirección postal fija o con imposibilidad de acudir a las reuniones trimestrales.
- xiii. Analfabetismo.

- xiv. Los pacientes con una infección o inflamación aguda (i.e., neumonía) pueden participar en el estudio transcurridos tres meses de la resolución del proceso.

Los reclutamientos fueron realizados en centros de atención primaria (CAP). Se contactó con los candidatos por teléfono y se les invitó a una visita al CAP, donde se les explicó los objetivos y características del estudio, y se les solicitó que firmaran el consentimiento informado. En la primera visita se les explicó brevemente el estudio y se les expuso la posibilidad de que recibirían algún alimento (aceite o frutos secos) de forma gratuita. Más del 70% de los candidatos aceptó participar en el estudio.

A los 3 meses de intervención, se revaloraron los 772 participantes incluidos para comprobar el grado de cumplimiento de las intervenciones administradas y los cambios en los marcadores intermedios de riesgo cardiovascular. Una vez que se comprobó que los cambios en la dieta de los participantes y en los factores de riesgo discurrían en la dirección adecuada, se continuó el reclutamiento hasta finalizar el 31 de marzo de 2009 con un total de 7447 participantes. Cada centro de campo (CC) reclutó entre 350 y 1000 participantes, referidos por aproximadamente 10 médicos de atención primaria de cada CAP.

Los participantes reclutados en el año 2003 fueron seguidos más de 8 años y serán los que tendrán el mayor periodo de seguimiento. Los participantes que entraron a finales del 2008 han sido seguidos sólo 3 años, y son los que tienen el menor periodo de seguimiento. En consecuencia, la media de seguimiento de los participantes en el estudio ha sido de 6 años.

#### **4.1.- OBJETIVO 1. Evaluar la relación entre la depresión y los factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio PREDIMED.**

##### **4.1.1.- Población de estudio.**

Para la realización del estudio utilizamos los datos de todos los participantes incluidos en el estudio PREDIMED.

##### **4.1.2.- Variables utilizadas.**

Como variable dependiente se estableció la depresión. Se consideraron dos aproximaciones al diagnóstico de depresión: 1) una persona sufría depresión si tomaba alguno de los medicamentos recalificados como antidepresivos. Dicha clasificación fue realizada por una psiquiatra, que evaluó uno por uno todos los medicamentos de la muestra, seleccionando exclusivamente aquellos que en su primera indicación estuviera incluida la depresión, o 2) según el autodiagnóstico de depresión a la pregunta: ¿ha sido usted diagnosticado de depresión?.

Al tomarse por separados ambas variables, se usó esta última como análisis de sensibilidad para los modelos creados para el diagnóstico de depresión en función de la toma de medicamentos. Ambas formas de diagnóstico de depresión han sido previamente validadas y publicadas (Delaney et al., 2010, Omaña Palanco, 2008, Sanchez-Villegas et al., 2006)

Como variables independientes se incluyeron la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, la obesidad, fumar, el sexo, la edad, el estado civil, el nivel de estudios alcanzado, la ingesta de alcohol y la práctica de ejercicio físico.

Para establecer a un sujeto de la muestra como hipertenso se tuvieron en cuenta la medias de las dos últimas medidas de hipertensión realizadas previas al estudio. Si esta tensión arterial era superior a 140/90 mmHg o bien demostraba que tomaba antihipertensivos se consideró hipertenso (Sanchez-Tainta et al., 2008).

Un sujeto fue considerado diabético si al serle preguntado por la enfermedad y/o estar tomando antidiabéticos orales, había dado una respuesta afirmativa.

La dislipemia se basó exclusivamente en un criterio farmacológico. Solo se incluyó a un paciente como hipercolesterolémico si tomaba antilipemiantes orales.

La recalificación de los medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos y antilipemiantes ha ido realizándose año a año durante el periodo que ha durado el estudio.

La obesidad fue abordada desde diferentes puntos de vista. Al estar recogidas las variables de altura, peso y cintura (medida describiendo una circunferencia horizontal alrededor del ombligo por enfermeras especializadas), se pudieron recalificar dichas variables para establecer el IMC (medido como la razón entre el peso medido en kilogramos y la altura en metros al cuadrado) y el ICT (también establecido como la razón entre el perímetro abdominal medido en centímetros y la altura también en centímetros). Para constatar la calidad de las medidas, se calculó el coeficiente de correlación línea de Pearson entre ambas.

Posteriormente, el IMC fue recalificado de formas distintas: 1) según los puntos de corte establecidos por la Comisión Experta de la OMS, en los cuales un valor entre 15-18,4 es categorizado como 'bajo peso', entre 18,5-24,9 'peso normal', 25-29,9, 'sobrepeso', 30-34,9 'obesidad tipo I', 35-39,9 'obesidad tipo II' y por encima de 40, 'obesidad tipo III' u 'obesidad mórbida', 2) en quintiles según puntos de corte obtenidos en sujetos calificados como 'controles' (ausencia de depresión) en la base de datos. Como la depresión fue establecida con base en dos criterios distintos, los quintiles fueron también diferentes, ya que los controles diferían entre ambas formas de medición, y 3) en quintiles según puntos de corte obtenidos en los controles estratificados por sexos.

Al no encontrarse literatura que relacionara el ICT con el posterior desarrollo de depresión, se decidió una doble vertiente de medida: 1) en quintiles usando los controles como puntos de corte, para así intentar establecer una medida más concreta de cómo se comporta los distintos tramos de la obesidad troncular frente a la depresión y también para establecer una mejor comparación con el IMC, y 2) utilizando un punto de corte establecido en la literatura como de riesgo metabólico, 0,6 (Hsieh et al., 2003). No existe en la bibliografía revisada un consenso en relación a este punto de corte (Schneider et al., 2012, Petribú et al., 2012). La justificación de la elección también se basa en el hecho de que este punto de corte permite una mejor distribución de nuestra muestra. El uso del ICT, como se comentó antes, se justifica por la mejor relación entre sus valores y la obesidad troncular.

Para el análisis de la relación entre el estado civil y la depresión, se agruparon las distintos subtipos en dos: solos (que incluía ‘solteros’, ‘separados’, ‘divorciados’, ‘viudos’ y ‘sacerdotes’) y casados. Esta clasificación se justifica por la falta de muestra suficiente en alguna de las categorías de ‘solos’.

En cuanto a las variables relacionadas con un hábito de vida saludable, para incluir a alguien como fumador se usó el criterio de inclusión utilizado en el estudio PREDIMED.

La ingesta de alcohol se midió en gramos de alcohol puro (vino tinto, otros vinos, cerveza y destilados), y se utilizó esta variable como continua.

El ejercicio físico se midió en MET-min/día (Escolar Castellón et al., 2003, Martinez-Gonzalez et al., 1999). Esta variable se encontraba recogida por días, semanas, meses o según el esfuerzo realizado durante el último año. Se decidió la primera de las opciones, ya que nos parecía que recogía mejor la verdadera actividad física de los participantes.

#### 4.1.3.- Análisis estadístico.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los participantes en el estudio (medias y desviaciones típicas o porcentajes) para comparar las características de los mismos. Se realizó un análisis bivalente entre todas las variables independientes seleccionadas y la dependiente, usando el test de la  $\chi^2$ . Las OR ajustadas se obtuvieron mediante regresión logística bivalente. Se estableció un nivel de significación estadística  $\alpha = 0,05$ . Los test diagnósticos se han considerado siempre a dos colas.

Para evaluar y determinar el peso relativo real de cada una de las variables independientes en relación con la dependiente, se establecieron diversos modelos multivariantes. Dichos modelos se diseñaron en función de la variable dependiente escogida (ingesta de medicamentos o autodiagnóstico) y la independiente seleccionada para medir la obesidad. En todos los modelos únicamente se incluyeron aquellas variables que mostraban un nivel de significación  $\alpha$  menor de 0,2 en los diferentes análisis bivariantes realizados. Asimismo, en cada uno de los casos se llevó a cabo una estratificación por sexos para evitar el efecto confusor de tal variable.



## **4.2.- OBJETIVO 2. Medir la adherencia a la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente en la población del estudio PREDIMED**

### **4.2.1.- Población de estudio.**

La muestra de sujetos utilizada para este segundo objetivo no difiere de la explicada en el apartado anterior. Se trata del cuestionario general de inclusión de los 7447 participantes en el estudio.

### **4.2.2.- Variables utilizadas.**

La variable elegida para el diagnóstico de depresión fue la ingesta de medicamentos, en función de la recalificación realizada por la experta en psiquiatría, previamente comentada. El resto de variables escogidas para el análisis fueron la edad de la persona en el momento de la inclusión en el estudio, el sexo, el índice cintura-talla, la actividad física, el hecho de fumar, el estado civil, el nodo al que pertenecían, su nivel educativo y la energía total.

Únicamente las 3 últimas variables no habían sido incluidas en los modelos correspondientes al objetivo 1.

El nodo se refiere a la localidad donde los sujetos estaban inscritos dentro del estudio, y por tanto, vivían. Los nodos seleccionados en el estudio PREDIMED fueron Pamplona, Valencia, Málaga, Sevilla, Mallorca, Tarragona, Vitoria, Las Palmas de Gran Canaria y Barcelona

El nivel educativo hacía referencia al máximo nivel de estudios alcanzado; se recalificó en estudios 'primarios' si únicamente tenía el título de educación básica, fuera cual fuera el programa de estudios al que perteneció, 'estudios secundarios' si había completado la formación necesaria para acceder a la universidad, o 'universitarios' si obtuvo algún título universitario.

La energía total se trata de una variable cuantitativa continua que indica el número de kilocalorías (Kcal)/día que la persona estudiada ingiere. Esta medida es muy importante, puesto que valores extremadamente altos o bajos pueden indicar que no se ha completado el cuestionario de forma correcta, y además, es posible que alteren el resultado del estudio (por multiplicación del efecto de la dieta o, precisamente, por todo lo contrario). Por ello, valores inferiores a 500 y 800 Kcal/día en mujeres y hombres respectivamente y superiores a 3.500 y 4.000 Kcal/día, también respectivamente en hombres y mujeres, fueron excluidos del estudio. El ajuste de la ingesta de nutrientes por energía total, asegura una recogida de datos fiables, ya que, en gran medida, compensa la infra o supradecларación de los sujetos (Willett, 1998).

#### **4.2.3.- Escalas de la Dieta Mediterránea.**

Las herramientas empleadas en la medición de la adherencia de la dieta mediterránea fueron dos. El cuestionario diseñado por la profesora Trichopoulou (Trichopoulou et al., 2003), y el “Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea” de 14 ítems desarrollado por el propio grupo PREDIMED (Schroder et al., 2011).

El cuestionario de 14 preguntas (Anexo V) incluye los elementos necesarios para una evaluación completa de la adherencia (Schroder et al., 2011). Este cuestionario, una adaptación del índice de 9 preguntas previamente validado (Martínez-González et al., 2004), y cuyos 5 ítems de diferencia son claves para medir la adherencia en población española. Dos de estos elementos (¿usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? y ¿consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?) hacen referencia a la ingesta de alimentos, y las otras tres cuestiones están relacionadas con la frecuencia de consumo de alimentos: ¿cuántas veces consume frutos secos a la semana?, ¿cuántas bebidas carbonatadas

y/o azucaradas (refrescos, colas, tónica, bitter) consume al día? y ¿cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito).

Por tanto, el cuestionario consistía en 12 preguntas sobre frecuencias de consumo de comida y 2 cuestiones sobre hábitos de ingesta de alimentos característicos de la dieta mediterránea española. Cada pregunta se puntúa de 0 a 1. Se otorga un punto si el aceite de oliva es la principal fuente de grasas para cocinar, si se consume más carne blanca que roja, y por tomar:

1) 4 cucharadas o más de aceite de oliva (incluyendo el usado para freír, el usado en ensaladas etc.).

2) 2 o más raciones de verdura u hortalizas al día.

3) 3 o más piezas de fruta al día (incluyendo zumos).

4) Menos de una ración al día de carne roja, salchichas o embutidos.

5) Menos de una ración al día de mantequilla, margarina o nata al día.

6) Menos de un vaso (100 mL) de bebidas azucaradas o carbonatadas.

7) 7 o más vasos a la semana de vino.

8) 3 o más raciones de legumbres a la semana.

9) 3 o más raciones de pescados o mariscos a la semana.

10) Menos de dos piezas de bollería industrial a la semana.

11) 3 o más raciones de frutos secos a la semana y,

12) 2 o más piezas de vegetales cocinados, o si cocina la pasta, el arroz etc., con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerros.

Si la condición no se satisfacía, se anotaba un 0. La puntuación final de este cuestionario, por tanto varía entre 0 y 14 puntos.

Para el tratamiento de los datos, los resultados del consumo de frutas y frutos secos se unieron en una única variable. Asimismo, no se tuvo en cuenta, de forma aislada, el consumo de AGMI, sino que se calculó el ratio AGMI/AGS.

También como se ha explicado en el apartado de Introducción, en la construcción de esta escala de Trichopoulou, intervienen 9 componentes: verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales, pescado, carne y productos cárnicos, productos lácteos, alcohol, y la razón AGMI dividido por los AGS. A cada uno de los componentes se les asignó un valor de 0 o 1, empleando como punto de corte las medianas específicas según el sexo de los participantes para todos los componentes excepto para el alcohol. Así, para los 5 componentes considerados integrantes del patrón de dieta mediterránea (verduras y hortalizas, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y pescado), a los sujetos cuyo consumo fue igual o mayor a la mediana específica de consumo según el sexo se les asignó el valor 1, mientras que a aquellos cuyo valor estuvo por debajo de la mediana se les asignó el valor 0.

Para los componentes considerados contrarios al patrón de dieta mediterránea (carnes y productos cárnicos, y productos lácteos), los participantes cuyo consumo estuvo por debajo de la mediana específica según sexo recibieron 1 punto, y a aquellos cuyo consumo fue igual o por encima de la mediana se les asignó el valor 0. Para el consumo de alcohol, se asignó el valor 1 a los hombres cuyo consumo estuvo entre 10 y 50 g/d y a las mujeres cuyo consumo estuvo entre 5 y 25 g/d.

Finalmente, la razón AGMI/AGS se empleó para evaluar la calidad de la ingesta de grasas, asignándose un valor de 0 a los participantes cuya razón AGMI/AGS fue menor que la mediana específica según el sexo, y un valor de 1 a los participantes en los que esta razón fue igual o mayor que la mediana. Si los

participantes reunían todas las características de la dieta mediterránea, se les otorgaba la puntuación más alta (9 puntos), reflejando el máximo de adherencia. Si no reunían ninguna característica, la puntuación obtenida fue la mínima (0 puntos), reflejando una adherencia nula. La adherencia a la dieta mediterránea se categorizó como baja (puntuación de 0 a 2), moderada (puntuación de 3 a 6) y alta (puntuación de 7 a 9).

#### **4.2.4.- Análisis estadístico.**

La técnica de análisis de los resultados para medir los efectos de las variables independientes sobre la dependiente fue el análisis factorial de la varianza (UNIANOVA). Mediante este modelo de regresión lineal se diseñaron hasta 4 modelos para evaluar la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y la depresión, medida según la ingesta de medicamentos. Los modelos eran iguales 2 a 2, variando en ellos la herramienta utilizada para medir la adherencia a la dieta mediterránea. Los primeros dos modelos se ajustaron por edad, nodo y sexo, mientras que los modelos más completos, además de las comentadas, se añadieron las variables correspondientes a la obesidad (ICT), actividad física, fumar, estado civil, nivel de estudios y energía total.

Asimismo, se crearon otros dos modelos de regresión lineal específicos, con los mismos ajustes señalados previamente, para distintos grupos de alimentos: el ratio AGMI/AGS, verduras y hortalizas, pescado, productos cárnicos, alcohol, legumbres, frutas y frutos secos, cereales y productos lácteos. Los datos introducidos fueron en g/día y se desagregaron los resultados por sexos.

Todos los valores p se derivaron de hipótesis a dos colas. La significación estadística se estableció a priori en  $p < 0,05$ .

Para el tratamiento estadístico de los datos en los dos objetivos se usó la versión 20 del paquete estadístico para ciencias sociales SPSS® (IBM®, Nueva York, NY, EE.UU.).

## 5.- RESULTADOS





---

### **5.1.- OBJETIVO 1. Evaluar la relación entre la depresión y los factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio PREDIMED.**

La cohorte final del estudio PREDIMED está formada por 7.447 participantes, 4.282 mujeres (57,7%) y 3.156 hombres (42,5%). La media de edad en el momento de inclusión en el estudio es de 67,0 años (mediana 67,0, desviación estándar (DS) 6,2). El 76,2% (5.673) de los sujetos en seguimiento se encontraba casado, mientras que el resto estaban solos, aunque por diferentes razones: 1.219 participantes eran viudos (16,4%), 103 divorciados (1,4%), 118 separados (1,6%), había 16 religiosos (0,2%) y el resto eran solteros 'por elección', 302 (4,1%). Únicamente de 16 (0,2%), incluidos se desconoce su estado civil.

En cuanto a las comorbilidades, 2.408 participantes (32,3%) tomaban tratamiento antidiabético, 3.274 (44,0%) ingerían antilipemiantes orales y 4.496 (60,4%) fueron calificadas como hipertensas. Con respecto a la obesidad, 3.499 (47,0%), tenían un IMC mayor de 30 y 4.972 (60,3%) un ICT superior o igual a 0,6. La mediana del ICT fue de 0,62.

De entre las variables referidas a hábitos de vida saludable, solo 1.047 (14,1%) de los 7.447 participantes, había fumado un cigarrillo diario durante el último mes y hasta un total de 2.694 personas (36,1%) afirmó no beber nada de alcohol.

Tabla 2. Características de los sujetos incluidos en el estudio PREDIMED

Variable	Resultado
Edad (años) <sup>1</sup>	67,0 (6,2)
Sexo <sup>2</sup>	4.282 (57,5)
Estado civil <sup>2</sup>	5.673 (76,2)
Diabéticos <sup>2</sup>	2.408 (32,3)
Hipertensos <sup>2</sup>	4.496 (60,4)
Hipercolesterolémicos <sup>2</sup>	3.274 (44,0)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	29,9 (3,8)
ICT (cintura (cm)/altura (cm)) <sup>1</sup>	0,6 (0,1)
Ingesta de alcohol (g/día) <sup>1</sup>	8,4 (14,1)
Fumadores actuales <sup>2</sup>	1047 (14,1)
Actividad física (MET-min/día) <sup>1</sup>	230,4 (239,3)

1.- Los valores entre paréntesis hacen referencia a la Desviación Estándar (DS). 2.- Los valores entre paréntesis indican el porcentaje de mujeres, participantes casados, diabéticos, hipertensos, hipercolesterolémicos y fumadores actuales.

### 5.1.1.- Diagnóstico de depresión basado en la ingesta de medicamentos.

Como se puede comprobar en la tabla 3, la prevalencia de depresión en este estudio es muy similar, independientemente de la variable de medición que se use. La proporción de coincidencias en los resultados asciende al 67,8% de los mismos. En 4.798 participantes (64,4%), ambas medidas coinciden en la ausencia de depresión. En los 2.649 (32,2%) restantes, solo hubo coincidencia de ambos métodos en 253 (3,4%), lo que justificaba la necesidad de realizar dos modelos

diferentes. Además, el índice kappa obtenido es inferior a 0, lo que implica que no existe acuerdo alguno entre las respuestas.

**Tabla 3. Pacientes incluidos como deprimidos en el estudio**

Variable	Resultado	
	No depresión	Depresión
Autodiagnóstico	6.117 (82,1%)	1.330 (17,9%)
Medicación antidepresiva	5.875 (78,9%)	1.572 (21,1%)

Tras la revisión realizada por la especialista en psiquiatría, de los más de 3.500 medicamentos únicos recogidos por el estudio, 103 podrían tener como indicación la depresión. Finalmente, se seleccionaron solo los 46 fármacos en cuya primera indicación estuviera el tratamiento frente a la depresión.

En un primer análisis bivalente realizado entre la variable depresión y el resto de variables independientes, se observó significación estadística ( $p > 0,2$ ) para ser incluidos en el modelo multivariante con la edad, la hipertensión, el alcohol, el hecho de ser fumador y ambos indicadores de obesidad. En la tabla 4, también, se presentan las OR ajustadas por sexos.

Tabla 4. Análisis bivariante usando la ingesta de medicamentos como diagnóstico de depresión

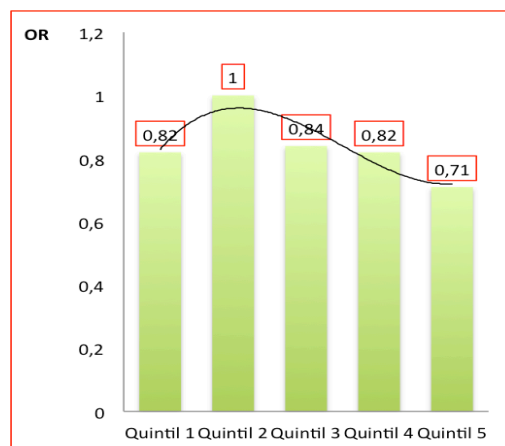
Resultados	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Ambos (n=7.447)	Mujeres (n=4.282)	Hombres (n=3.165)
Edad	1,00 (1,00-1,01)	1,01 (1,00-1,03)	1,00 (0,99-1,02)
Sexo			
Hombre	1 (referencia)		
Mujer	0,91 (0,81-1,01)		
Estado civil			
Solo	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Casado	0,99 (0,87-1,13)	0,92 (0,78-1,07)	1,12 (0,85-1,49)
Diabetes			
No diabético	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Diabético	1,06 (0,94-1,19)	0,98 (0,83-1,16)	1,13 (0,95-1,35)
Hipertensión			
No hipertenso	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Hipertenso	1,16 (1,03-1,30)	1,14 (0,98-1,33)	1,18 (0,99-1,40)
Hipercolesterolemia			
No hipercolesterolémico	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Hipercolesterolémico	1,02 (0,91-1,14)	1,07 (0,92-1,24)	0,98 (0,82-1,16)
IMC			
No obeso	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Obeso	0,86 (0,77-0,97)	0,84 (0,72-0,97)	0,92 (0,78-1,10)
ICT			
Sin riesgo metabólico	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Con riesgo metabólico	0,85 (0,75-0,96)	0,84 (0,71-0,99)	0,87 (0,73-1,04)
Alcohol	0,99 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Fumador			
No fumador	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Fumador	1,17 (1,00-1,36)	1,24 (0,91-1,68)	1,10 (0,91-1,33)
Actividad física	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)

La estratificación por sexos nos permite ver la confusión que esta variable produce, fundamentalmente, en la hipertensión, el IMC, el ICT y el hecho de ser fumador (tabla 4).

#### 5.1.1.1.- El IMC como indicador de obesidad.

Los puntos de corte más fiables para el análisis del IMC se establecieron en función de quintiles. Únicamente se tuvieron en cuenta los controles para seleccionar esos puntos: 26,65, 28,82, 30,80 y 33,29. Aunque difieren de los establecidos por la OMS, la homogénea distribución de participantes entre ellos (1.492, 1.489, 1.487, 1.489 y 1.490 respectivamente), nos permite una mayor consistencia de los datos.

**Ilustración 2.- Distribución de la probabilidad de sufrir depresión en función de los quintiles de IMC**



El modelo multivariante establecido según los resultados del bivariante se puede observar en la tabla 5. En él también se encuentra la estratificación por sexos.

Tabla 5. Modelo multivariante según IMC e ingesta de antidepresivos

<i>Resultados</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
	<i>Ambos (n=7.447)</i>	<i>Mujeres (n=4.282)</i>	<i>Hombres (n=3.165)</i>
Edad	1,00 (1,00-1,02)	1,01 (1,00-1,03)	1,00 (0,99-1,02)
Hipertensión	1,19 (1,06-1,34)	1,17 (1,00-1,36)	1,22 (1,02-1,46)
Alcohol	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Fumador	1,17 (0,99-1,38)	1,29 (0,94-1,76)	1,12 (0,92-1,36)
Obesidad (IMC)			
Quintil 1	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,66-1,07)	0,81 (0,63-1,04)
Quintil 2	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Quintil 3	0,84 (0,70-0,99)	0,81 (0,64-1,02)	0,87 (0,68-1,11)
Quintil 4	0,82 (0,69-0,97)	0,79 (0,62-0,99)	0,86 (0,66-1,12)
Quintil 5	0,71 (0,60-0,85)	0,69 (0,55-0,87)	0,76 (0,56-1,03)

Este modelo arroja la hipertensión como posible factor de riesgo para el desarrollo de depresión, así como una importante relación entre la obesidad y la depresión. Se puede observar que, tomando como referencia las personas que tienen entre 26,65 y 28,82 de IMC, tanto valores inferiores como superiores, se comportan como factor protector para la depresión. Lo que implica que tanto el normopeso, personas incluidas en el primer quintil, como la obesidad, incluidas en el cuarto y quinto quintil, parecen ser un factor protector si hablamos de depresión. Para la confirmación de estos resultados, se decidió realizar un análisis de tendencia (tabla 6).

-----

**Tabla 6. Riesgo de depresión por quintiles (Q) de IMC. Se muestran las OR e IC al 95%**

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p-trend
Número de casos/controles	375/1.177	375/1.173	320/1.187	301/1.164	268/1.174	
(% de casos)	(31,9%)	(32,0%)	(27,0%)	(25,9%)	(22,8%)	
Mediana (Kg/m <sup>2</sup> )	24,97	27,75	29,79	31,89	34,89	
Modelo 1* (95% CI)	0,82 (0,69 – 0,97)	1 Referencia	0,85 (0,71 – 1,00)	0,81 (0,69 – 0,97)	0,73 (0,61 – 0,87)	0,001
Modelo 2† (95% CI)	0,82 (0,69 – 0,98)	1 Referencia	0,84 (0,70 – 0,99)	0,82 (0,69 – 0,97)	0,71 (0,60 – 0,85)	0,001

\* Ajustado por edad y sexo.

† Ajustado por el resto de variables: IMC, hipertensión, fumador, ingesta de alcohol, sexo y edad.

Este análisis de tendencia confirmó lo sugerido por el análisis multivariante. La p de tendencia obtenida sugiere un comportamiento protector de valores comprendidos en la franja considerada como obesidad y normopeso. En resumen, esta tabla representa a la obesidad medida a través del IMC y establecida en quintiles, como un factor protector en forma de 'U' invertida. Este resultado es, además, estadísticamente significativo.

### 5.1.1.2.- El ICT como variable de medición de obesidad.

Las tablas 7 y 8 representan los modelos obtenidos al usar el índice cintura-talla, ajustado por el índice de masa corporal, como indicador de obesidad. En ellos se ha obtenido que la hipertensión es la única variable en la que se encuentra una relación estadísticamente significativa, aunque no mantiene la consistencia de su resultado por sexo. Se puede observar como valores más altos de ICT, y por tanto de obesidad abdominal, parecen ser un factor protector frente a la depresión. Este resultado, aunque tampoco es significativo, se puede también observar al desagregar por sexos.

**Tabla 7. Modelo multivariante según ICT e ingesta de antidepresivos<sup>1</sup>**

<i>Resultados</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
	<i>Ambos (n=7.447)</i>	<i>Mujeres (n=4.282)</i>	<i>Hombres (n=3.165)</i>
Edad	1,00 (1,00-1,02)	1,01 (1,00-1,03)	1,00 (0,99-1,02)
Hipertensión	1,18 (1,05-1,33)	1,17 (1,00-1,37)	1,20 (1,00-1,43)
Alcohol	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Fumador	1,14 (0,96-1,35)	1,21 (0,88-1,66)	1,11 (0,91-1,36)
Obesidad (ICT <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	0,89 (0,77-1,04)	0,89 (0,73-1,09)	0,87 (0,69-1,09)

1.- Ajustado por IMC. 2.- Índice Cintura-Talla (medido como la razón entre la cintura en cm y la altura también en cm). 3.- Introducido en el modelo según el punto de corte 0,6.



Tabla 8. Modelo multivariante según ICT por quintiles e ingesta de antidepresivos<sup>1</sup>

Resultados	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Ambos (n=7.447)	Mujeres (n=4.282)	Hombres (n=3.165)
Edad	1,00 (1,00-1,02)	1,01 (1,00-1,03)	1,00 (0,99-1,02)
Hipertensión	1,17 (1,05-1,33)	1,17 (1,00-1,37)	1,20 (1,00-1,44)
Alcohol	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Fumador	1,14 (0,96-1,35)	1,21 (0,88-1,66)	1,12 (0,92-1,37)
Obesidad (ICT) <sup>2</sup>			
Quintil 1	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Quintil 2	0,97 (0,81-1,16)	1,03 (0,81-1,31)	1,09 (0,82-1,44)
Quintil 3	0,99 (0,81-1,21)	0,96 (0,74-1,24)	0,84 (0,61-1,15)
Quintil 4	0,94 (0,76-1,17)	0,89 (0,67-1,19)	0,99 (0,70-1,34)
Quintil 5	0,91 (0,70-1,18)	0,94 (0,67-1,30)	1,00 (0,66-1,50)

1.- Ajustado por IMC. 2.- Índice Cintura-Talla (medido como la razón entre la cintura en cm y la altura también en cm).

En este último modelo no hallamos una relación evidente entre la obesidad medida a través del ICT y la depresión. No hemos obtenido resultado significativo alguno ni tendencia evidente sin estratificar o estratificando por sexos. Asimismo, tampoco es posible intuir una tendencia, como ocurría en el modelo anterior, en que se usó el IMC. En cuanto a la hipertensión, única variable que se mantiene prácticamente inalterable, parece clara su relación con la depresión. Las tablas 7 y 8 muestran como el ser hipertenso puede ser, efectivamente, un factor de riesgo para el desarrollo de depresión.

### **5.1.2.- Diagnóstico de depresión basado en el autodiagnóstico.**

Al usar la variable del autodiagnóstico como medida de la depresión, se observa un cambio importante en las comorbilidades. La relación entre la variable depresión y la diabetes e hipercolesterolemia es estadísticamente significativa, mientras que la hipertensión, que antes era la única significativa, ahora no lo es. De nuevo se observa una acción confusora por parte del sexo de la persona, como por ejemplo en, precisamente la diabetes, o el ICT. Asimismo, merece mención la relación tan fuerte que existe entre el sexo de la persona y la posibilidad de desarrollar depresión. Del mismo modo, es necesario comentar que el nivel escolar, previamente significativo, en esta nueva recodificación no lo es. El análisis bivariante completo se encuentra resumido en la tabla 9.

Tabla 9. Análisis bivariante usando el autodiagnóstico como medida de la depresión

Resultados	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Ambos (n=7.447)	Mujeres (n=4.282)	Hombres (n=3.165)
Edad	0,99 (0,98-1,00)	0,97 (0,97-1,00)	0,96 (0,94-0,98)
Sexo			
Hombre	1 (referencia)		
Mujer	3,51 (3,04-4,05)		
Estado civil			
Solo	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Casado	0,54 (0,48-0,62)	0,76 (0,66-0,88)	0,59 (0,42-0,84)
Diabetes			
No diabético	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Diabético	0,85 (0,75-0,97)	0,93 (0,80-1,08)	0,89 (0,68-1,14)
Hipertensión			
No hipertenso	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Hipertenso	1,03 (0,91-1,17)	1,00 (0,88-1,16)	1,18 (0,91-1,53)
Hipercolesterolemia			
No hipercolesterolémico	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Hipercolesterolémico	1,23 (1,09-1,39)	1,20 (1,04-1,38)	1,05 (0,82-1,36)
IMC			
No obeso	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Obeso	1,31 (1,16-1,47)	1,19 (1,04-1,37)	1,08 (0,84-1,39)
ICT <sup>1</sup>			
Sin riesgo metabólico	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Con riesgo metabólico	1,15 (1,00-1,31)	1,02 (0,88-1,20)	1,02 (0,78-1,33)
Alcohol	0,99 (0,99-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)
Fumador			
No fumador	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Fumador	0,81 (0,68-0,97)	1,22 (0,91-1,63)	1,57 (1,21-2,05)
Actividad física	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)

1.- Índice Cintura-Talla (medido como la razón entre la cintura en cm y la altura también en cm).

### 5.1.2.1.- Uso del IMC como indicador de obesidad.

El modelo multivariante realizado, utilizando el autodiagnóstico de depresión, es distinto cuando la variable empleada es la ingesta de medicamentos. Hemos utilizado como variables independientes, la edad, la diabetes, la hipercolesterolemia, el estado civil, el hecho de ser fumador, la ingesta de alcohol y la cantidad de ejercicio físico que se lleva a cabo.

**Tabla 10. Modelo multivariante según IMC y autodiagnóstico de depresión**

<i>Resultados</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
	<i>Ambos (n=7.447)</i>	<i>Mujeres (n=4.282)</i>	<i>Hombres (n=3.165)</i>
Edad	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,97 (0,95-0,99)
Estado civil	0,70 (0,60-0,79)	0,98 (0,97-0,99)	0,61 (0,43-0,87)
Diabetes	0,94 (0,82-1,07)	0,93 (0,80-1,09)	0,94 (0,72-1,23)
Hipercolesterolemia	1,19 (1,05-1,34)	1,22 (1,06-1,41)	1,06 (0,82-1,38)
Alcohol	0,99 (0,99-1,00)	0,99 (0,99-1,00)	0,99 (0,98-1,00)
Fumador	1,31 (1,07-1,60)	1,13 (0,84-1,52)	1,47 (1,12-1,93)
Actividad física	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
Obesidad (IMC)			
Quintil 1	1,05 (0,85-1,29)	1,08 (0,85-1,37)	1,01 (0,67-1,54)
Quintil 2	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Quintil 3	1,24 (1,01-1,53)	1,33 (1,06-1,67)	1,33 (0,90-1,98)
Quintil 4	1,30 (1,06-1,58)	1,40 (1,12-1,75)	1,15 (0,77-1,72)
Quintil 5	1,29 (1,06-1,56)	1,34 (1,07-1,69)	1,07 (0,71-1,61)

En este modelo multivariante la edad obtiene un resultado significativo, con un comportamiento, además, distinto al observado previamente en otros modelos. Los resultados sugieren un efecto protector de la edad, es decir, a más años de vida, correspondería un menor riesgo de depresión. También se puede observar significación estadística entre los quintiles 3, 4 y 5 del IMC, lo que sugeriría, en contraposición a lo visto anteriormente, que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de depresión. Este resultado, desagregado por sexos, mantiene la tendencia entre las mujeres, no así en los hombres.

Asimismo se observa significación estadística en el estado civil, los datos apuntan a que el estar casado es una protección frente a la depresión, más acusado si cabe entre los hombres que entre las mujeres. El hecho de tener altos niveles de colesterol parece ser un riesgo a la hora de sufrir depresión, especialmente en las mujeres, mientras que para los hombres es el hecho de fumar lo que pudiera ser un riesgo (tabla 10).

#### **5.1.2.2.- Uso del ICT como indicador de obesidad.**

Como señalamos en la tabla 7, a mayor ICT, sin estratificar por sexos, menores son las posibilidades de sufrir depresión. De nuevo hemos diseñado dos modelos multivariantes en función de esta variable. El primero en que se presenta la variable en forma dicotómica y el segundo, en que se ha dividido por quintiles (tabla 11).

Tabla 11. Modelo multivariante según ICT<sup>1</sup> y autodiagnóstico de depresión

<i>Resultados</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
	<i>Ambos (n=7.447)</i>	<i>Mujeres (n=4.282)</i>	<i>Hombres (n=3.165)</i>
Edad	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,97-1,00)	0,97 (0,95-0,99)
Estado civil	0,69 (0,60-0,79)	0,71 (0,61-0,83)	0,60 (0,42-0,87)
Diabetes	0,92 (0,81-1,06)	0,92 (0,78-1,08)	0,94 (0,71-1,23)
Hipercolesterolemia	1,19 (1,05-1,35)	1,23 (1,06-1,41)	1,08 (0,83-1,40)
Alcohol	0,99 (0,99-1,00)	0,99 (0,99-1,00)	1,00 (0,98-1,01)
Fumador	1,23 (1,00-1,51)	1,06 (0,78-1,44)	1,37 (1,04-1,82)
Actividad física	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
Obesidad (ICT <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	0,92 (0,78-1,09)	0,90 (0,75-1,10)	1,01 (0,72-1,43)

1.- Ajustado por el IMC. 2.- Índice Cintura-Talla (medido como la razón entre la cintura en cm y la altura también en cm). 3.- Introducido en el modelo según el punto de corte 0,6.

Como se puede observar, el hecho de estar casado parece ser un factor protector frente al riesgo de sufrir depresión. También es interesante constatar como el hecho de estar en tratamiento antidiabético es un factor protector frente a la depresión, aunque no es significativa su relación, tampoco en la desagregación por sexos. De igual manera, la edad parece proteger, en cierta medida, de desarrollar patología depresiva. Por último, y en consonancia con lo hallado en los modelos previos, valores más altos de ICT sugieren cierto efecto protector para el

desarrollo de depresión. Sin embargo, esta relación no es estadísticamente significativa, ni globalmente ni desagregados por sexos.

**Tabla 12. Modelo multivariante según ICT<sup>1</sup> en quintiles y autodiagnóstico de depresión**

<i>Resultados</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR (95% CI)</i>
	<i>Ambos (n=7.447)</i>	<i>Mujeres (n=4.282)</i>	<i>Hombres (n=3.165)</i>
Edad	0,98 (0,97-1,00)	0,99 (0,97-1,00)	0,97 (0,95-0,99)
Estado civil	0,71 (0,61-0,83)	0,71 (0,61-0,83)	0,60 (0,42-0,86)
Diabetes	0,92 (0,78-1,07)	0,93 (0,80-1,09)	0,94 (0,71-1,23)
Hipercolesterolemia	1,21 (1,05-1,34)	1,23 (1,06-1,42)	1,07 (0,82-1,39)
Alcohol	0,99 (0,99-1,00)	0,99 (0,99-1,00)	1,00 (0,98-1,01)
Fumador	1,04 (0,76-1,41)	1,07 (0,78-1,45)	1,37 (1,03-1,81)
Actividad física	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
Obesidad (ICT <sup>2</sup> )			
Quintil 1	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Quintil 2	1,18 (0,93-1,50)	1,13 (0,87-1,47)	0,99 (0,65-1,52)
Quintil 3	1,16 (0,92-1,48)	0,98 (0,75-1,27)	1,20 (0,77-1,85)
Quintil 4	1,06 (0,83-1,34)	0,93 (0,71-1,21)	0,80 (0,47-1,35)
Quintil 5	1,14 (0,91-1,42)	0,81 (0,60-1,08)	0,89 (0,48-1,65)

1.- Ajustado por el IMC. 2.- Índice Cintura-Talla (medido como la razón entre la cintura en cm y la altura también en cm).

Al introducir la variable ICT por quintiles (tabla 12), solo el estado civil mantiene la significación estadística. En el caso de la hipercolesterolemia, parece ser que tiene un papel más claro como factor de riesgo de la depresión, en el caso de las mujeres. También podemos comprobar como no hay evidencia estadística de relación entre la variable ICT, ajustada por el IMC, y el riesgo de desarrollo de depresión. Únicamente al desagregar por sexos y personalizando en el sexo femenino, es posible intuir un tendencia que sugiere que a mayor ICT ajustado por IMC, menos probabilidad de sufrir depresión. En los hombres esta relación es mucho más arbitraria.



## **5.2.- OBJETIVO 2. Medir la adherencia a la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente en la población del estudio PREDIMED.**

Se estudiaron las adherencias a la dieta mediterránea y su relación la depresión prevalente. Como se puede observar en la tabla 13, las medias de las puntuaciones del cuestionario “Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea” de 14 puntos del estudio PREDIMED son superiores en aquellas personas que no tomaban antidepresivos, frente a las que sí lo hacían. Este resultado, constante tanto por sexos como por variables de ajuste, sugiere una relación inversa entre la dieta mediterránea y el riesgo de sufrir depresión. En todos los casos los resultados son estadísticamente significativos.

En relación con los resultados al usar la herramienta de medición de adherencia de la profesora Trichopoulou (tabla 13), es que en ninguno de los modelos se obtiene un resultado de alta adherencia a la dieta mediterránea (>7 puntos). En cuanto a la relación con la depresión, siempre la media es superior en aquellas personas que no tomaban ningún tipo de medicación antidepresiva. Sin embargo, en este caso solo uno de los modelos diseñados es estadísticamente significativo. Se trata del modelo, en hombres, ajustado por sexo, nodo y edad.

La muestra final empleada para llevar a cabo este objetivo se reduce a 7.216 participantes, debido a la eliminación de 231 personas cuyos resultados de energía total ingerida diaria excedían los límites establecidos en la metodología.

Tabla 13. Relación entre depresión y los valores de adherencia a la dieta mediterránea<sup>1</sup>

<i>Depresión</i>	No	Sí	p
<b>Hombres</b>			
<u>Cuestionario de 14 puntos</u>			
Modelo 1 <sup>2</sup>	9,21 (9,13-9,29)	8,75 (8,40-9,10)	0.01
Modelo 2 <sup>3</sup>	9,05 (8,26-9,85)	8,66 (7,80-9,52)	0.02
<u>Escala de Trichopoulou</u>			
Modelo 1	3,87 (3,81-3,93)	3,64 (3,40-3,88)	0.06
Modelo 2	3,88 (3,34-4,42)	3,70 (3,12-4,29)	0.15
<b>Mujeres</b>			
<u>Cuestionario de 14 puntos</u>			
Modelo 1	8,89 (8,82-8,96)	8,64 (8,48-8,80)	0.004
Modelo 2	8,74 (7,99-9,50)	8,52 (7,75-9,29)	0.01
<u>Escala de Trichopoulou</u>			
Modelo 1	3,66 (3,61-3,71)	3,56 (3,44-3,67)	0.10
Modelo 2	3,86 (3,32-4,39)	3,76 (3,22-4,31)	0.13

1.- Se presentan en medias al 95% IC. 2.- Modelo 1 ajustado por nodo, edad y sexo. 3.- Modelo 2 ajustado por nodo, edad, sexo, ICT, actividad física, fumar, estado civil, educación y energía total.

En cuanto a los modelos presentados en las tablas 14 y 15, nos han permitido analizar la relación entre dieta y depresión separados por grupos de alimentos y sexos.

Dentro de los grupos denominados 'positivos' de la dieta mediterránea, es decir, cuya mayor ingesta provoca mayores beneficios, se puede observar que la relación se cumple también para la depresión en el caso de las verduras y hortalizas, pescados y mariscos y legumbres. En estas variables, se relaciona una

mayor ingesta con una menor ingesta de antidepresivo. Ninguno de los resultados es estadísticamente significativo. Para el resto de las variables 'positivas', frutas y frutos secos y cereales, la relación es inversa. El alcohol, como se ha comentado, es considerado un grupo positivo cuando su consumo es moderado. A la vista de los resultados, parece ser que un mayor consumo parece asociarse a una menor posibilidad de tener un trastorno depresivo. Además, este resultado en ambos modelos es estadísticamente significativo.

En el caso de los alimentos 'negativos', productos lácteos y cárnicos, los datos muestran en el primero de ellos una relación directa entre su consumo y el riesgo de sufrir depresión. Sin embargo, en el caso de la carne, la relación es inversa. Un mayor consumo de esta parece asociarse a una menor posibilidad de tener un trastorno depresivo. Su único modelo con un valor p inferior a 0,05, es el ajustado por edad, sexo y nodo.

Tabla 14. Depresión e ingesta de grupos de alimentos en hombres<sup>1</sup>

<i>Depresión</i>	No	Sí	Valor p
<u>AGMI/AGS</u>			
Modelo 1 <sup>2</sup>	1,99 (1,98-2,01)	1,99 (1,92-2,07)	0.98
Modelo 2 <sup>3</sup>	2,02 (1,85-2,19)	2,02 (1,83-2,20)	0.85
<u>Verduras y hortalizas</u>			
Modelo 1	334,46 (328,67-340,27)	322,83 (298,32-347,34)	0.36
Modelo 2	338,70 (282,76-394,63)	336,00 (275,10-396,90)	0.83
<u>Pescados y mariscos</u>			
Modelo 1	103,64 (101,57-105,71)	101,602 (92,86-110,34)	0.65
Modelo 2	102,13 (82,33-121,93)	101,60 (80,04-123,16)	0.91
<u>Frutas y frutos secos</u>			
Modelo 1	365,54 (357,58-373,51)	375,64 (342,02-409,25)	0.56
Modelo 2	406,78 (331,12-482,44)	424,30 (341,93-506,67)	0.31
<u>Cereales</u>			
Modelo 1	244,72 (240,43-249,01)	246,24 (228,15-264,34)	0.87
Modelo 2	248,32 (215,08-281,55)	254,87 (218,69-291,05)	0.39
<u>Legumbres</u>			
Modelo 1	21,53 (21,00-22,06)	21,42 (19,18-23,67)	0.93
Modelo 2	18,96 (13,79-24,13)	18,80 (13,18-24,43)	0.89
<u>Lácteos</u>			
Modelo 1	343,21 (335,01-351,41)	351,19 (316,58-385,81)	0.66
Modelo 2	338,89 (260,64-417,15)	348,32 (263,12-433,51)	0.60
<u>Carnes</u>			
Modelo 1	142,72 (140,36-145,08)	133,16 (123,20-143,12)	0.07
Modelo 2	148,85 (127,38-170,31)	141,12 (117,75-164,48)	0.11
<u>Alcohol</u>			
Modelo 1	15,21 (14,51-15,91)	10,25 (7,30-13,91)	0.001
Modelo 2	16,71 (10,12-23,22)	12,25 (5,17-19,34)	0.003

1.- Todos los datos son en g/día, y se presentan como medias al 95% de CI. 2.- Modelo 1 ajustado por nodo, edad y sexo. 3.- Modelo 2 ajustado por nodo, edad, sexo, ICT, actividad física, fumar, estado civil, educación y energía total.

Las asociaciones entre los grupos alimenticios y la depresión referidas al sexo femenino sigue una distribución muy similar a la de los hombres. En el caso de los grupos positivos de alimentos, la diferencia estriba en el grupo de los cereales. Como se puede comprobar en la tabla 15, en este caso un mayor consumo de ellos se asocia con un menor riesgo de sufrir depresión. Para el alcohol se observa una relación inversa, una mayor ingesta parece estar en relación con un menor riesgo de depresión. Además, en este caso la asociación entre los resultados es más fuerte, ya que todos ellos son estadísticamente significativos

Los alimentos negativos se comportan igual que en el caso de los hombres. Un menor consumo de lácteos se asocia a una posibilidad menor de sufrir depresión, mientras que entre los productos cárnicos la relación es muy similar a la descrita en el caso del alcohol.

Tabla 15. Depresión e ingesta de grupos de alimentos en mujeres<sup>1</sup>

<i>Depresión</i>	No	Sí	Valor p
<u>AGMI/AGS</u>			
Modelo 1 <sup>2</sup>	2,01 (1,99-2,03)	2,01 (1,97-2,05)	0.89
Modelo 2 <sup>3</sup>	1,74 (1,56-1,92)	1,73 (1,54-1,92)	0,69
<u>Verduras y hortalizas</u>			
Modelo 1	336,52 (331,45-341,59)	329,17 (317,71-340,62)	0.24
Modelo 2	346,40 (293,05-399,76)	345,04 (290,58-399,50)	0.82
<u>Pescados y mariscos</u>			
Modelo 1	98,12 (96,45-99,79)	94,58 (90,81-98,35)	0.09
Modelo 2	92,62 (75,14-110,09)	89,95 (72,11-107,79)	0.18
<u>Frutas y frutos secos</u>			
Modelo 1	366,48 (359,61-373,36)	376,47 (360,93-392,01)	0.24
Modelo 2	327,53 (256,76-398,30)	339,34 (267,11-411,60)	0.15
<u>Cereales</u>			
Modelo 1	212,86 (209,61-216,11)	206,75 (199,41-214,09)	0.12
Modelo 2	226,60 (197,01-256,20)	223,72 (193,51-253,92)	0.40
<u>Legumbres</u>			
Modelo 1	19,93 (19,46-20,41)	19,51 (18,44-20,59)	0.48
Modelo 2	20,84 (15,80-25,88)	20,46 (15,31-25,61)	0.52
<u>Lácteos</u>			
Modelo 1	402,23 (394,27-410,18)	435,95 (417-98-453,93)	0.001
Modelo 2	382,72 (300,27-465,18)	421,30 (337,13-505,46)	<0.001
<u>Carnes</u>			
Modelo 1	125,59 (123,76-127,43)	119,16 (115,02-123,30)	0.004
Modelo 2	131,19 (112,37-150,01)	126,20 (106,98-145,41)	0.02
<u>Alcohol</u>			
Modelo 1	3,17 (2,95-3,38)	2,23 (1,74-2,72)	<0.001
Modelo 2	5,56 (3,26-7,86)	4,76 (2,42-7,11)	0.003

1.- Todos los datos son en g/día, y se presentan como medias al 95% de CI. 2.- Modelo 1 ajustado por nodo, edad y sexo. 3.- Modelo 2 ajustado por nodo, edad, sexo, ICT, actividad física, fumar, estado civil, educación y energía total.

Asimismo, si comparamos las tablas 14 y 15, podemos obtener una visión general del patrón de consumo de alimentos de hombres y mujeres por separado. A tenor de los datos, las mujeres tienen un consumo diario mayor de verduras y hortalizas y lácteos, sea cual sea el modelo de ajuste empleado. Para el caso de las frutas y frutos secos, si se ajusta exclusivamente por edad y nodo, también el patrón de consumo es mayor, sin embargo, ajustando por el resto, desaparece ese dato. Para el caso de las legumbres, la situación es justo la inversa. En el modelo de ajuste total, es cuando podemos observar un mayor consumo de estos alimentos en las mujeres. Para el resto de alimentos, pescados y mariscos, cereales, carnes y alcohol, es el hombre quien más los consume. La ratio de ingesta diaria AGSI/AGS no ofrece diferencias entre sexos, ni en lo relacionado con la frecuencia de consumo ni con el riesgo de asociación con la depresión.





## 6.- DISCUSIÓN



**6.1.- OBJETIVO 1. Evaluar la relación entre la depresión y los factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio PREDIMED.**

Uno de los objetivos para los que se planteó este trabajo era intentar describir posibles factores que influyen sobre la depresión, entre los que destacamos los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia), hábitos de vida poco saludables (el consumo de tabaco y alcohol y la falta de actividad física), y la alimentación, centrada en la adherencia a la dieta mediterránea, en una cohorte de personas sanas con riesgo cardiovascular.

Se ha comprobado que los síntomas depresivos y la presencia de enfermedad crónica están altamente correlacionados tanto en adultos jóvenes como en los incluidos en la tercera edad.

El problema radica en que algunos estudios encuentran que la depresión es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad crónica y otros, por el contrario, que la relación es a la inversa. Incluso, un reciente metaanálisis sugiere que, por regla general y en la tercera edad, los estudios transversales concluyen esa primera hipótesis, mientras que los longitudinales lo hacen con la segunda (Chang-Quan et al., 2010). En nuestro estudio, por otro lado, no hemos obtenido resultados constantes frente a las distintas patologías ‘crónicas’ como factores de riesgo para la depresión prevalente. Por esa misma razón se discuten de forma independiente.

### 6.1.1. Hipertensión

La hipertensión se mostraba como una comorbilidad constante cuando se analizaron los datos, usando la ingesta de medicamentos como variable para la medición de la depresión. En la totalidad de nuestros modelos multivariantes se destacó como un factor de riesgo para el desarrollo de depresión, aunque dicho comportamiento no se mantenía al estratificar por sexos. Tampoco se halló una relación significativa cuando la variable dependiente establecida se trataba del autodiagnóstico de depresión.

Los estudios longitudinales y transversales encontrados en la literatura analizan la relación entre hipertensión y depresión desde una dirección opuesta a la nuestra, es decir, investigan el papel de la depresión como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión. Los estudios transversales mostraban asociación entre depresión y la prevalencia de hipertensión, y los longitudinales han encontrado la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión incidente. (Gangwisch et al., 2010, Davidson et al., 2000, Delaney et al., 2010, Meyer et al., 2004). Algunos de estos estudios concluyen que es posible que el insomnio sea la vía común que relacione la depresión e hipertensión, ya que el insomnio altera el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Gangwisch et al., 2010, Rodenbeck and Hajak, 2001).

Otra explicación plausible en la literatura es el uso de medicación antidepressiva. Algunos autores concluyen que sujetos bajo tratamiento tienen una mayor presión sistólica y diastólica medias, y un alto riesgo claro de sufrir hipertensión (Licht et al., 2009). Otros investigadores encontraron una menor presión sistólica en sujetos con episodios depresivos mayores, y, por tanto, una menor prevalencia de hipertensión entre ellos. Incluso, achacan a la prevalencia de la depresión como uno de los factores más limitantes para el buen cumplimiento del tratamiento antihipertensivo (Krousel-Wood et al., 2010, Eze-Nliam et al., 2010).

El hallazgo de Licht *et al.*, puede explicar en parte las diferencias referidas a la hipertensión encontradas por nosotros entre el modelo que utilizaba la ingesta de medicamentos y el que usó el de autodiagnóstico. Es decir, si como es sugerido en la literatura, el uso de antidepresivos aumenta el riesgo de hipertensión (Licht *et al.*, 2009), es lógico que cuando usamos esa variable como dependiente, exista mayor relación entre ambas.

### 6.1.2. Diabetes

La diabetes muestra un comportamiento muy distinto al visto en la hipertensión, y más en consonancia con la hipercolesterolemia. En nuestros análisis no hemos sido capaces de reproducir los resultados de otros autores que avalan la posibilidad de que la diabetes sea un factor de riesgo para la depresión (Talbot and Nouwen, 2000, Nouwen *et al.*, 2010, Mezuk *et al.*, 2008, Knol *et al.*, 2007).

Existen grandes diferencias cuando nos fijamos en la relación entre la diabetes y la depresión medida a través de la ingesta de medicamentos y el autodiagnóstico. Con la primera variable, toma de medicamentos, no se encontró ningún tipo de relación, no así con la segunda, el autodiagnóstico. Una posible explicación al hecho de no haber sido capaces de reproducir los resultados, puede ser no haber ajustado por número de visitas al médico que realizaban nuestra población de estudio, debido a sus características especiales. Las condiciones médicas impuestas como factores de inclusión comentadas previamente, y entre las que destacan la necesidad de tener, al menos, 3 factores de riesgo cardiovascular, hacen que nuestros participantes requieran visitas más asiduas al médico que la población general.

Referido a este punto, O'Connor *et al.*, concluyeron que los pacientes con diabetes tenían muy poco, o ningún riesgo de más, de ser diagnosticados de depresión con respecto a los no diabéticos cuando se ajustaban los resultados por el número de visitas al médico (O'Connor *et al.*, 2009), ya que al aumentar el

número de visitas, se aumenta el riesgo de ser diagnosticado de depresión. Sin embargo, y a pesar de lo visto, la ausencia de posibilidad de establecer causalidad en este estudio, no nos permite descartar el hecho de que, como apuntan muchos autores, sea la depresión un factor de riesgo para la diabetes (Katon et al., 2004, Knol et al., 2006, Mezuk et al., 2008, Talbot and Nouwen, 2000).

Asimismo, es posible que otro de los factores que no nos ha permitido replicar los resultados de otros estudios sea que nuestra población es muy seleccionada y de alto riesgo, en la cual nos encontramos casi un 35% de diabéticos, y quizás personas cuya comorbilidad incluya la diabetes y la depresión no se sientan motivadas a participar en estudios de esta índole.

### 6.1.3. Hipercolesterolemia

Otro de los factores de riesgo cardiovascular estudiados que ha seguido una línea similar a la de la diabetes es la hipercolesterolemia. No hemos hallado ninguna relación entre esta y la depresión medida según la ingesta de antidepresivos. Sin embargo, sí existe gran relación cuando la medida se basa en el autodiagnóstico de esta patología. Además, esta relación es muy constante en las 3 formas en que introdujimos la variable ‘obesidad’ en nuestros modelos, a través del IMC y del ICT ajustado por el IMC (en quintiles y usando el punto de corte, 0,6). Nuestros resultados sugieren que la toma de antilipemiantes orales es un factor de riesgo a la hora de sufrir depresión. Este resultado es estadísticamente significativo, y al desagregarlo por sexos se mantiene de igual manera en las mujeres.

Durante la última década se ha modificado la creencia en el papel que juegan los niveles de colesterol (Nakao et al., 2001, Nakao and Yano, 2004). Sin embargo, algunos autores han ido más allá, y muy en relación con lo estudiado por nosotros, evaluaban en qué medida afecta el tratamiento de la dislipemia para el desarrollo de depresión (Yang et al., 2003, Juurlink, 2004). Dichos investigadores no encontraron relación directa entre la ingesta de antilipemiantes y el desarrollo

de depresión. De hecho, concluían que existe una relación inversa entre ambas y, aunque no podían achacar directamente este efecto a las propias estatinas, sí afirmaban que un efecto colateral de las mismas, como es la mejora en la calidad de vida debido al descenso en la incidencia de eventos cardiovasculares, podría ser la causa de una menor prevalencia de depresión entre estos pacientes (Yang et al., 2003). Al tratarse de un estudio transversal, no podemos afirmar si ha sido la patología depresiva la que ha cambiado los hábitos de vida de nuestros participantes, provocándoles un aumento de los niveles de colesterol que les ha llevado a necesitar de tratamiento para su control.

Existe cierta controversia en la literatura con el papel que juega el sexo de la persona, la hipercolesterolemia y la depresión. La mayor parte de los estudios que analizan la relación entre el colesterol y la depresión se ciñen a algún sexo concreto (Suarez, 1999, Horsten et al., 1997, Steegmans et al., 2000, Morgan et al., 1993, Nakao and Yano, 2004), lo que no permite llegar a conclusión alguna, y otros estudios revisados, no hallan diferencias entre sexos (Juurink, 2004, Nakao et al., 2001). Sería necesario por nuestra parte un análisis más exhaustivo, controlando por más variables, incluidas el tiempo, para confirmar y razonar fehacientemente la relación positiva encontrada entre las mujeres, la ingesta de hipolipemiantes y la depresión.

#### **6.1.4. Hábitos de vida**

En nuestros resultados se observa claramente una diferenciación entre los comportamientos poco saludables referidos a la medición de la depresión en función de la ingesta de medicamentos y el autodiagnóstico. En el primer modelo, usando los medicamentos, no hemos sido capaces de reproducir los resultados de otros autores, que señalan una clara relación entre el consumo de tabaco y el diagnóstico de depresión (Kenney et al., 2006, Daniel et al., 2005, Strine et al., 2008). Atendiendo a esta forma de medición de la depresión, tampoco en el

bivariante obtuvimos evidencia suficiente para poder incluir en el modelo multivariante la actividad física.

Sin embargo, todo lo contrario ocurre cuando usamos el autodiagnóstico. En este caso sí es posible observar relación entre las 3 variables que hemos asumido como de comportamientos poco saludables. Podemos comprobar como, efectivamente, en este caso, ya introducida en el modelo multivariante, nuestros resultados sugieren que el hecho de ser fumador es un factor de riesgo para el desarrollo de depresión. Este resultado, en consonancia con lo hallado en la literatura (Kenney et al., 2006, Daniel et al., 2005, Strine et al., 2008), es además consistente en el caso de los hombres, siendo indiferente el tipo de medida que se haya usado para la obesidad, IMC o ICT ajustado por el IMC.

La gran mayoría de los estudios que relacionan el alcohol con la depresión se centran, o bien en investigaciones propias, o bien en revisiones en personas con problemas de abuso y dependencia del mismo (Moscatto et al., 1997, Regier et al., 1990, Sullivan et al., 2005, Strine et al., 2008). Por la propia naturaleza de nuestro estudio no es posible la comparación de resultados al ser grupos completamente diferentes, ya que uno de los criterios de exclusión del estudio PREDIMED era, precisamente, el abuso de sustancias tóxicas. En todos los análisis bivariantes, el alcohol alcanzó evidencia estadística suficiente como para ser incluido en los modelos multivariantes. En estos últimos, sin embargo, no se encontró evidencia significativa alguna entre ambas condiciones. Cabe mencionar también que ninguna de las distintas medidas de la obesidad llevadas a cabo o la estratificación por sexos, actuaban como factor de confusión o interacción con esta variable, puesto que ha obtenido resultados muy constantes en todos los modelos.

El ejercicio físico ha seguido una distribución interesante en nuestro análisis, y algo similar a la del alcohol. Únicamente se encontró evidencia suficiente en el bivariante realizado con el autodiagnóstico de depresión, pero en análisis posteriores con el resto de variables, su comportamiento fue absolutamente constante, tanto en la variación de la medida de obesidad como en la



estratificación por sexos. Hemos encontrado el mismo valor para cada uno de los modelos realizados que no han podido reproducir los resultados alcanzados por otros investigadores, y que relacionaban el ejercicio físico, o más bien la falta de él, con un aumento del riesgo de desarrollo de depresión (Allgower et al., 2001). Quizás una de las razones de nuestros resultados y que estos no hayan concuerden con lo obtenido por otros autores, haya sido la específica forma de medir el ejercicio, a través de los MET. Creemos que no ha sido publicada previamente investigación alguna, que trate de conocer la relación entre la depresión prevalente y esta forma de cuantificar la actividad física.

#### 6.1.5. Obesidad

La interpretación de los resultados acerca de la obesidad es necesaria hacerla desde los puntos de vista distintos que aportan las dos variables empleadas para tal fin, el IMC y el ICT, ajustado por el IMC. La decisión de usar el segundo quintil como el de referencia para estudiar el comportamiento de los demás no es arbitrario. Hay estudios que sugieren que la relación entre obesidad, medida a través del IMC, y la depresión siguen una forma de U (de Wit et al., 2009, Rivenes et al., 2009), en la cual tanto el normopeso como la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de depresión, y además, el quintil 2 pensamos que era el que más se ajustaba a la categoría de preobesidad establecida por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)(SEEDO, 2007).

Esta diferenciación entre obesidad y sobrepeso es importante porque la primera es una condición más grave y está fuertemente asociada con desregulación biológica y consecuencias poco favorables para la salud(Luppino et al., 2010). Nuestros resultados, con respecto a la variable depresión estimada por medio de la ingesta de medicamentos, sugieren un comportamiento de la obesidad totalmente contrapuesto frente a esa U. Es una U invertida, una  $\cap$ , como se puede apreciar en la figura 2. En la comprobación de estos resultados, la p de tendencia,

obtuvimos un resultado muy similar, siendo esta, además, lineal en los quintiles 2, 3, 4 y 5. Incluso estratificando por sexos, en quintiles altos las mujeres seguían esta igual distribución. No es la primera vez que la obesidad es relacionada con la depresión desde un punto de vista protector, algo conocido como la teoría 'jolly fat' (Crisp and McGuiness, 1976, Jasienska et al., 2005, Palinkas et al., 1996, Rivenes et al., 2009). Nuestros resultados, debido a la edad de las participantes, están en consonancia con lo sugerido por Jasienska y cols., que relacionan el status menopáusico con el factor protector de la obesidad. Una posible explicación a este fenómeno puede ser el hecho de la disminución de estrógenos tras la menopausia, que ya previamente ha sido relacionado con la depresión (Jasienska et al., 2005).

Otro mecanismo plausible para explicar la relación inversa entre el peso y la depresión en adultos mayores es el hecho de que la depresión produce una pérdida de apetito, lo que se traduce en una pérdida de peso. Es más, ciertos autores concluyen en sus investigaciones que entre hombres y mujeres mayores de 55 años, fue mayor la pérdida de peso en aquellos que estaban deprimidos frente a aquellos que no lo estaban (Dipietro et al., 1992). Asimismo, también es posible que gente obesa tenga un mayor consumo de ciertos nutrientes que pueden reducir los síntomas depresivos, o incluso prevenirlos (Palinkas et al., 1996).

Por otro lado, al modificar la forma de medición de depresión y usar en este caso el autodiagnóstico, los resultados se invierten, y se obtuvo que el quintil menor y los 3 superiores suponen un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión. Estos resultados se encuentran en consonancia con la que es, actualmente, la teorías más aceptada (de Wit et al., 2009, Luppino et al., 2010, Rivenes et al., 2009, Scott et al., 2008a, Scott et al., 2008b). Además muestran una relación en forma de U como la que comentamos previamente (de Wit et al., 2009, Rivenes et al., 2009). Aún más, desagregando por sexos, nuestros resultados se encuentran en consonancia con lo que sugerido por algunos investigadores (Carpenter et al., 2000, Rivenes et al., 2009), quienes postulan que es más

acentuada la relación entre obesidad y depresión en mujeres que en hombres. No hemos hallado una explicación al hecho de que midiendo la depresión, aunque distintos, nuestros resultados sean contrapuestos. Un análisis longitudinal que permita aclarar la direccionalidad de los resultados y establecer causalidad, podrá ayudarnos a entender estas diferencias.

En contraposición al IMC, está surgiendo una nueva corriente que considera esta medida como no válida para la medición de la obesidad, y más aún de la troncular, que parece ser es la clave a la hora de entender la relación entre obesidad y depresión (Rivenes et al., 2009). Ante la imposibilidad de medir el índice cintura-cadera por ausencia de información en nuestra base de datos, utilizamos otra de las medidas propuestas en la actualidad, el ICT. En la literatura no hemos hallado estudios que relacionen en concreto esta medida con la depresión, y entendemos que nuestro estudio es único en ese punto.

Aún no existe consenso acerca de cual es el punto de corte más adecuado para este variable y el riesgo de síndrome metabólico, entidad donde ha sido más estudiada (Hsieh et al., 2003, Browning et al., 2010, Petribú et al., 2012). Al no poder comparar nuestros resultados con otros similares, decidimos hacerlo con el mayor estudio realizado hasta la fecha que relacionaba obesidad troncular a través de una variable que no fuera el IMC, ICC en este caso, del que tenemos conocimiento. Se trata del estudio HUNT, que engloba a 65.648 adultos de entre 20 y 89 años (Rivenes et al., 2009). En dicho estudio encuentran asociación independiente entre la obesidad abdominal y la depresión, incluso desagregada por sexos. Nosotros no hemos sido capaz de reproducir esos resultados en ninguna de las dos maneras en las que introdujimos la variable ICT en los modelos. Más bien al contrario, y en la misma línea que la relación hallada entre el IMC y la ingesta de medicamentos, obtuvimos que mayores índices de obesidad troncular protegían frente al desarrollo de depresión. Dichos resultados fueron también reproducidos en mujeres al estratificar por sexos. En el resto de modelos, o interpretando la variable en quintiles, no obtuvimos algo similar.

Hay varias posibilidades que podrían explicar la falta de concordancia con los resultados, como son la diferente medición que se ha hecho de la depresión en nuestro estudio, y en el que, lógicamente, se comparan medidas distintas de obesidad troncular. Este último hecho, quizás, no debería ser tanto impedimento para la repetición de los resultados, ya que ambas medidas tratan de ser precisas en lo mismo, sin embargo la ausencia de datos no nos permite comparar una con otra en nuestra propia muestra, ni con lo presente en la literatura.

Nuestra cohorte es muy seleccionada, con comorbilidades que pueden afectar unas a otras, por ejemplo, se sabe que la resistencia a la insulina está asociada con la obesidad abdominal y que también la hiperinsulinemia activa el eje HHA (Rivenes et al., 2009). Estos factores, y quizás otros no tenidos en cuenta en nuestro análisis, pueden sumarse a las razones previas explicadas, por las cuales se han obtenido resultados diferentes para las dos variables utilizadas de medida de obesidad.

---

## 6.2.- OBJETIVO 2. Medir la adherencia a la dieta mediterránea y su relación con la depresión prevalente en la población del estudio PREDIMED.

A la vista de nuestros resultados, existe una relación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y la prevalencia de depresión. En nuestros análisis, se obtuvieron medianas de adherencia superiores en individuos no deprimidos, frente a los que sí lo estaban en todos los modelos realizados con el “Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea” de 14 puntos del estudio PREDIMED, e incluso desagregados por sexos. Estos resultados están en consonancia con lo mostrado por otros estudios, tanto prospectivos como epidemiológicos, en adultos y en niños (Sanchez-Villegas et al., 2011, Gussinyer et al., 2008, Muñoz et al., 2009, Sanchez-Villegas et al., 2009a). Pocos son los estudios que han analizado la influencia del conjunto de la dieta en el desarrollo de depresión (Sanchez-Villegas et al., 2009a), ya que la mayoría lo ha hecho en función de un alimento o nutriente en concreto, lo que hace que aún sean algo inconsistentes los resultados. Como afirman Wärnberg *et al.*, es más importante el análisis de la dieta y hábitos de vida como un conjunto, que cualquier estudio de un nutriente o fitoquímico en concreto (Wärnberg et al., 2009).

### 6.2.1 Hipótesis proinflamatoria

Los mecanismos exactos que provocan esta relación aún no son bien conocidos. Los niveles de citoquinas han sido una de las hipótesis más estudiadas en relación con depresión y dieta. Diversas investigaciones parecen demostrar que individuos deprimidos tienen mayores niveles de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6), proteína C reactiva, elevaciones de homocisteína en plasma etc. (Ekmekcioglu, 2012, Sanchez-Villegas et al., 2009a). Dos son las posibles explicaciones de porqué elevaciones en estos componentes aumentan la probabilidad de depresión. Una de ellas se basa en el hecho de que las citoquinas pueden regular la síntesis, liberación y recaptación de

neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y dopamina, quienes están involucrados en la regulación del carácter. Un ejemplo de ello son estudios que concluyen que una mayor frecuencia en el consumo de frutas y vegetales se asocia a un descenso en las concentraciones de homocisteína, y que por cada pieza extra de fruta o de verduras, el descenso era de hasta el 21% (Giugliano et al., 2006). Se cree que los antioxidantes de frutas y verduras, incluidas vitaminas y flavonoides, están detrás de su efecto antiinflamatorio (Giugliano et al., 2006).

Otra de las hipótesis planteadas, y dentro de las causas de depresión que se han comentado previamente, altos niveles de citoquinas estimulan el eje HHA contribuyendo a desarrollar sintomatología depresiva (Vreeburg SA, 2009). Por otro lado, y contribuyendo a reafirmar el papel protector de la dieta mediterránea frente a la depresión, diversos estudios han demostrado que un buen seguimiento de ese tipo de alimentación reduce diversos procesos inflamatorios, entre los que se encuentra la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias (Chrysohoou et al., 2004, Dai et al., 2008, Sanchez-Villegas et al., 2009a).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es otro de los factores propuestos como influyentes en la depresión. Belmaker y Agam, afirmaban que es básico para el crecimiento axonal, supervivencia neuronal y plasticidad sináptica (Belmaker and Agam, 2008) y Sánchez-Villegas *et al.*, postularon que uno de los potenciales mecanismos que podrían relacionar la adherencia a la dieta mediterránea con una menor depresión prevalente era la hipótesis de que esta aumentara la producción de BDNF debido a sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial (Sanchez-Villegas et al., 2009a). Estudios posteriores han confirmado el aumento en sangre del BDNF en individuos con mayor adherencia, lo que podría ir confirmar la hipótesis planteada (Sánchez-Villegas et al., 2011).

### 6.2.2. Ácidos grasos

La dieta mediterránea implica un aporte elevado de ácidos grasos (Martínez González and Sanchez-Villegas, 2004, Trichopoulou et al., 1995). A excepción de los ácidos grasos  $\omega$ -3, ninguno de los otros subtipos de grasas ha recibido especial atención en la literatura. Hecho este último que está cambiando. A pesar de que los ácidos grasos  $\omega$ -3 pueden inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , IL-1 o IL-7, y por tanto disminuir la expresión de la unión de las moléculas en el endotelio, y con ellos reducir los síntomas de la depresión, los resultados ex-vivo en humanos no son concluyentes (Giugliano et al., 2006).

Otros estudios prospectivos también sugieren un potencial beneficio en el consumo de estos nutrientes frente a la depresión, aunque o bien no hallan un consumo de dosis-respuesta (Sanchez-Villegas et al., 2007), o bien no encuentran diferencia con el grupo placebo, también suplementado con ácidos grasos (AGMI, en este caso) (Silvers et al., 2005), o bien, aunque sí hayan relación de dosis-respuesta inversa entre AGPI, no ocurre así cuando se centran exclusivamente en los  $\omega$ -3 (Sanchez-Villegas et al., 2011).

Por otra parte, los estudios cuantifican la ingesta de ácido  $\omega$ -3 utilizando pastillas, sin embargo, dentro del patrón de dieta su efecto parece diluirse un poco y tiene menos consistencia en la disminución de los procesos inflamatorios (Wärnberg et al., 2009).

Todos estos resultados parecen indicar que realmente estas grasas no tienen efecto alguno en relación con la depresión, como lo demuestra algún metaanálisis (Rogers et al., 2008, Appleton et al., 2008), criticado, sin embargo, ya que, como indican otros autores, el sesgo en los estudios de los ácidos grasos  $\omega$ -3 está en la elección del aceite de oliva como grupo placebo de comparación (Zhang and Li, 2008). Nuestros resultados, en referencia a los AGPI se hallan en consonancia con lo evaluado en la literatura. Encontramos un consumo medio mayor de pescado, y por tanto, de AGPI, en aquellas personas sin depresión. Sin

embargo, la diferencia no era significativa y nuestros resultados no desagregaban los ácidos grasos  $\omega$ -3. Son necesarios estudios posteriores que incluyan esta desagregación, análisis de tendencia y seguimiento para confirmar lo sugerido.

El aceite de oliva virgen extra, elemento clave en la dieta, es la principal fuente de AGMI, como el ácido oleico. Como se explicó previamente, los patrones de cocina son distintos entre los países mediterráneos, donde se realiza con aceite de oliva, y los países, por ejemplo, del norte de Europa, donde se cocina con mantequilla, siendo este el aporte primario de ácidos grasos de la dieta. El papel que adopta el ácido oleico, que representa aproximadamente el 72% del aceite de oliva virgen extra, se basa en la capacidad antiinflamatoria de los polifenoles y antioxidante del tirosol, y es que la depresión ha sido asociada con estrés oxidativo (Waterman and Lockwood, 2007) (Bilici et al., 2001).

Por tanto, como afirman Wörnberg *et al.*, un patrón correcto de dieta es aquel que satisface la mayoría de las estrategias para la reducción de procesos inflamatorios y estrés oxidativo (Wörnberg et al., 2009), y en este caso, los efectos de la dieta mediterránea pueden ser el efecto complementario de los antioxidantes presentes en la dieta, como fenoles complejos y otras sustancias con importantes propiedades antioxidantes, como el aceite de oliva virgen extra, el vino, las frutas y vegetales y vitaminas C y E (Martínez González et al., 2003).

Nuestros resultados en relación al cociente AGMI/AGS no ofrece diferencias de consumo entre las personas deprimidas y las que no lo estaban. Los datos fueron muy similares tanto en hombres como mujeres, aunque estas presentaban un ratio inferior cuando se ajustaban por más variables. Esta inconsistencia no se aleja de las dudas que aún existen sobre este tema en la literatura. Aún así, investigadoras como Sánchez-Villegas *et al.*, en sus estudios sobre la cohorte SUN obtuvieron resultados protectores y significativos en relación al ratio AGMI/AGS y también al analizar solo la ingesta de AGMI (Sanchez-Villegas et al., 2009a, Sanchez-Villegas et al., 2011), similar a la inversa relación entre AGMI y depresión hallada por Kyrozis *et al.* en otra gran cohorte griega, el estudio EPIC (Kyrozis et



al., 2009). Cabe reseñar que fue el único subtipo de ácidos grasos con ese tipo de relación.

### 6.2.3. Alimentos pilares de la dieta mediterránea

Otros grupos de alimentos como las legumbres, verduras, hortalizas y frutas que componen buena parte de la dieta mediterránea son ricas en ácido fólico y distintos subtipos de vitamina B (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>), también han sido objeto de estudio por su posible efecto antidepresivo (Sanchez-Villegas et al., 2009a, Sanchez-Villegas et al., 2009b, Sanchez-Villegas et al., 2006, Astorg et al., 2008, Kamphuis et al., 2007). Los mecanismos por los que ambos nutrientes podrían ser beneficiosos para la depresión se centran en su participación en reacciones necesarias para la producción de serotonina y otras monoaminas y catecolaminas, o en su papel en el metabolismo de la homocisteína (Sanchez-Villegas et al., 2009b). Nuestros resultados en cuanto a estos alimentos, a pesar de encontrar medianas superiores en los participantes no deprimidos, no son significativos. Los estudios hallados en la literatura tampoco son concluyentes (Astorg et al., 2008, Kamphuis et al., 2007, Sanchez-Villegas et al., 2009b, Sanchez-Villegas et al., 2009a, Sanchez-Villegas et al., 2006).

Uno de los alimentos más importantes en este análisis son los frutos secos, y en especial las nueces. Como se describió en la Introducción, uno de los brazos del estudio PREDIMED era en el que se ofrecía un suplemento en la dieta de nueces. Estos alimentos son ricos en AGMI y AGPI, lo que las convierte en ricas en ‘ácidos grasos buenos’ (Giugliano et al., 2006), folatos y algunas vitaminas B (Sanchez-Villegas et al., 2006). En nuestros resultados, se podía observar una relación contraria a la esperada según su ingesta. Estos ofrecían un mayor consumo de frutos secos y frutas entre personas que sufrían depresión. El hecho de que uno de los brazos de nuestro estudio haya sido una dieta suplementaria con nueces, hace especialmente interesante y necesarios análisis longitudinales para comprobar

este efecto, además de separar su consumo del de las frutas y analizar ambos de forma independiente.

#### 6.2.4. Alcohol

Uno de los resultados más interesantes que hemos obtenido es el referente al alcohol. Con una significación muy alta, tanto en hombres como en mujeres, y en cualquiera de los modelos diseñados, las medianas de consumo de alcohol fueron siempre menores en los pacientes deprimidos que en los que no. A pesar de su habitual presencia en la literatura, el alcohol siempre es motivo de controversia. Dos recientes artículos acerca de su importancia concluyen resultados completamente opuestos. Mientras que Trichopoulou publicaba en el BMJ que la relación entre alcohol y mortalidad presenta forma de U, esto es, a moderados consumo se comporta como un factor protector, Beaglehole en Lancet afirmaba que debería suprimirse completamente de la dieta (Trichopoulou et al., 2009, Beaglehole and Bonita, 2009). Es muy escasa la literatura que relacione la ingesta de alcohol, dentro de un determinado tipo de dieta y la depresión. Gran parte de los artículos se dedican a estudiar el efecto antiinflamatorio y su importancia en la Proteína C Reactiva, pero en lo referente a las enfermedades cardiovasculares, o bien abordan a los grandes bebedores y su relación con la depresión (Estruch et al., 2004, Giugliano et al., 2006, Fernández-Jarne et al., 2003, Moscato et al., 1997, Regier et al., 1990, Sullivan et al., 2005).

La dieta mediterránea incluye entre sus características un consumo moderado de alcohol, normalmente durante las comidas, y usualmente vino tino (Trichopoulou et al., 2009). Por consumo moderado se entiende una cantidad de entre 10-50 g/día en hombres y 5-25 g /día en mujeres (Sanchez-Villegas et al., 2009a). En nuestros resultados, las medias de consumo diario de alcohol en mujeres son algo más bajas de lo que sería un consumo moderado en 3 de los 4

modelos, mientras que en hombres se ajustan perfectamente. Como se ha visto antes, las medias de las personas no deprimidas son más altas que las que sí lo son.

Al tratarse de un estudio transversal no es posible inferir causalidad, aunque una explicación plausible podría ser achacable a la forma de medición de la depresión. En el apartado de Metodología se explicó que se definiría como deprimida aquella persona que tomara fármacos antidepresivos. Alguno de estos fármacos antidepresivos pueden presentar interacciones con la ingesta de alcohol, y de ahí el posible menor consumo que realiza esta cohorte, es decir, se podría entender la ingesta de antidepresivos como una abstinencia prescriptiva. Otra hipótesis puede derivar de la terapia con fármacos antidepresivos que se realiza en algunas situaciones de abuso de alcohol (Pani et al., 2010). Sin embargo, en principio descartamos esta posibilidad, puesto que entre los criterios de exclusión del estudio PREDIMED se encontraba el abuso de sustancias.

#### **6.2.5 Alimentos ajenos al patrón de dieta mediterránea**

La leche y los productos lácteos forman parte de ese grupo negativo de alimentos, junto a las carnes rojas y procesadas, que tradicionalmente no han formado parte de este patrón de dieta (Sofi et al., 2008). La composición de la leche entera incluye entre un 3,5-3,7% de grasa, la leche semidesnatada entre 1,7-2,0% y la desnatada, <0,5%. Los ácidos grasos que componen la leche son, hasta en un 60%, saturados (Ryan and Petit, 2010).

Existe muy poca evidencia que relacione niveles de depresión con ingesta de leche y/o productos lácteos. Sí ha sido estudiado su efecto antioxidante, que podría tener influencia sobre la patología depresiva, aunque sin resultados concluyentes. A pesar del posible efecto antioxidante de la leche entera, debido a su composición, parecer ser que disminuye el potencial efecto antioxidante de otros productos cuando se mezclan, siendo este efecto más acentuado en la leche desnatada (Ryan and Petit, 2010, Chen et al., 2003). Asimismo parece tener efectos

protectores frente a la hipertensión, gracias a la presencia en productos desnatados de péptidos con efecto inhibitorio a nivel de angiotensina I, de desarrollo de diabetes y síndrome metabólico (Pereira et al., 2002, Toledo et al., 2009, Jauhiainen and Korpela, 2007).

Nuestros resultados ofrecen una asociación significativa y una relación inversa de protección entre el consumo de leche y productos lácteos y la depresión. Dicha significación fue constante en el modelo ajustado únicamente por edad, sexo y nodo y también en el que se ajustó por el resto de variables, ICT, actividad física, fumar, estado civil, educación y energía total. En el modelo diseñado en hombres, a pesar de que la dirección es similar, no se obtuvo significación estadística. Estos resultados parecen estar en consonancia con lo presentado por Sánchez-Villegas *et al.*, (Sanchez-Villegas et al., 2009a), quienes comprobaron una tendencia lineal inversa entre el consumo de leche entera y la depresión. En nuestro estudio no se ha distinguido entre distintos tipos de cantidad de grasa de los productos lácteos. Creemos que son necesarios estudios longitudinales específicos sobre productos lácteos que ayuden a realizar y confirmar las hipótesis de su posible efecto antidepresor.

Dichos resultados referidos a los lácteos son muy similares a los que hemos obtenido en relación al consumo de carne. De forma significativa, en mujeres, hemos hallado relación entre un mayor consumo de carne y un menor prevalencia de depresión. En hombres, también obtuvimos resultados significativos en este sentido, aunque no pudimos reproducirlos al ajustar por el resto de variables en el modelo completo. Este hallazgo está en consonancia con la inversa relación entre el consumo de carnes y productos cárnicos y depresión presentada en otro estudio (Sanchez-Villegas et al., 2009a). A pesar de los grandes estudios realizados acerca de la conveniencia, o no, de la carne roja (que en nuestros análisis no hemos diferenciado de la blanca), no hemos hallado investigaciones que evidencien que relacione consistentemente su consumo y una menor probabilidad de desarrollo de depresión. El principal enfoque de los estudios sobre carnes rojas se ha

centrado en su importancia sobre la disminución del riesgo de mortalidad por distintas causas, menor incidencia de enfermedad cardiovascular y de componentes del síndrome metabólico (Babio et al., 2012, Pan et al., 2012).

Los alimentos no son compartimentos estancos, y su análisis individual implica riesgos. A pesar de su tradicional forma individual de análisis, pensamos que, cuando se habla de la influencia de un determinado tipo de dieta en una población, esta debe ser estudiada en su globalidad, e intentando analizar la relación que existe entre cada uno de los alimentos. Estos resultados, que ya hemos discutido, se han obtenido a partir del cuestionario basal, de ingreso, de los participantes en el estudio PREDIMED. Análisis longitudinales posteriores, una vez aleccionados los sujetos por las dietistas, ya incluidos los pacientes en sus brazos de estudio etc., y con un seguimiento pormenorizado del cumplimiento de la dieta, son necesarios para contrastar nuestros análisis e intentar establecer las relaciones entre ellos.



## 7. LIMITACIONES





La principal limitación de nuestro estudio es la inherente a los estudios transversales. Dicha limitación implica la imposibilidad de achacar causalidad alguna a las relaciones encontradas, es decir, no podemos concluir direccionalidad en nuestros resultados.

El diagnóstico de la depresión en este estudio se basa en las dos vías que hemos señalado con anterioridad, la ingesta de medicamentos antidepresivos y el autodiagnóstico. En el apartado de Metodología se ha explicado que hay estudios previos han usado previamente esta forma de clasificación. Sin embargo, no podemos ser ajenos al infra o supradiagnóstico en que hemos podido incurrir al asumir dicha forma de clasificación. Asimismo, hemos comprobado que ambas variables arrojan resultados distintos, como por ejemplo en el caso de la relación entre obesidad y depresión. No podemos ser ajenos a que ambas variables hayan hecho referencia a momentos distintos, puesto que la variable 'ingesta de medicamentos' hacía referencia al momento actual y clarificaba si la persona estaba con tratamiento antidepresivo, mientras que la variable 'autodiagnóstico' es posible que haya introducido algún sesgo de memoria o información, o incluso haya sido respondida de forma afirmativa sin estar ya el sujeto afecto de ese episodio depresivo. Para evitar estas diferencias, como se explicó, se realizó una correlación lineal entre ambas, y se obtuvo un alto resultado.

En cuanto al análisis de diversos factores en relación con la medicación antidepresiva, es necesario señalar que no se han diferenciado en familias, como los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pudiendo encontrarse diferencias en cuanto a reacciones adversas o efectos secundarios de dichos medicamentos. Asimismo, la interacción que puede provocar la medicación antidepresiva con factores como el alcoholismo, es posible que implique un sesgo a la hora de hallar relación entre ambas.

La forma de clasificación de las comorbilidades, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, son las que estudios previos publicados por investigadores del PREDIMED han usado. Aun así, no es posible descartar la posibilidad de sesgos en esta investigación por esta asunción.

Asimismo, se ha de mencionar que la cohorte PREDIMED se trata de un grupo de personas muy seleccionado (edades límites muy marcadas y con la presencia de al menos 3 factores de riesgo cardiovascular), y que es posible que no permita la extrapolación de resultados a la población general.

## 8. CONCLUSIONES



- 1.- La adherencia a la dieta mediterránea, medida a través del “Cuestionario PREDIMED”, en personas con depresión, tanto en hombres como en mujeres, es menor en comparación con los que no están deprimidos.
- 2.- No hemos encontrado una asociación epidemiológica entre la ingesta de alimentos pilares de la dieta mediterránea (verduras, hortalizas, legumbres, frutas, frutos secos, cereales, pescados y mariscos) o alimentos ajenos a este patrón (carnes rojas y lácteos) y su relación con la depresión prevalente.
- 3.- En nuestra población de estudio no hemos encontrado relación epidemiológica entre un mayor consumo de alcohol y la depresión.
- 4.- La obesidad es el único factor de riesgo cardiovascular que se relaciona con la depresión, independientemente de si esta se ha estimado a través de la ingesta de medicamentos o por autodiagnóstico.
- 5.- La obesidad medida a través del índice de masa corporal (IMC) está relacionada con la depresión prevalente, siendo en las mujeres esta relación más evidente que en los hombres e independientemente de la forma de estimar dicho cuadro clínico
- 6.- No hemos encontrado relación entre la obesidad troncular, medida a través del índice cintura-talla (ICT), y la depresión prevalente.
- 7.- A la vista de los resultados, es plausible afirmar que existe relación inversa entre la adherencia a un patrón de dieta mediterráneo y la depresión.



## 9. BIBLIOGRAFÍA





1. (WHO), W. H. O. 2012. *Disorders management: depression* [Online]. Ginebra: World Health Organization. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/) [Último acceso: 15/03/2012].
2. AAN HET ROT, M., MATHEW, S. J. & CHARNEY, D. S. 2009. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ*, 180, 305-13.
3. AINSWORTH, B., HASKELL, W., WHITT, M., IRWIN, M., SWARTZ, A., STRATH, S., *et al.* 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32, S498-504.
4. ALLGOWER, A., WARDLE, J. & STEPTOE, A. 2001. Depressive symptoms, social support, and personal health behaviors in young men and women. *Health Psychology*, 20, 223-7.
5. ANCEL, K. & GRANDE, F. 1957. Role of dietary fat in human nutrition. *Am J Public Health Nations Health*, 47, 1520-30.
6. ANDERSON, R. J., FREEDLAND, K. E., CLOUSE, R. E. & LUSTMAN, P. J. 2001. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*, 24, 1069-1078.
7. ANDRADE L, C.-A. J., BERGLUND P, BIJL RV, DE GRAAF R, VOLLEBERGH W, DRAGOMIRECKA E, *et al.* 2003. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12, 3-21.
8. APPLETON, K. M., GUNNELL, D., PETERS, T. J., NESS, A. R., KESSLER, D. & ROGERS, P. J. 2008. No clear evidence of an association between plasma concentrations of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and depressed mood in a non-clinical population. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 78, 337-342.

9. ASTORG, P., COUTHOUIS, A., DE COURCY, G. P., BERTRAISS, S., ARNAULT, N., MENETON, P., *et al.* 2008. Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *British Journal of Nutrition*, 100, 183-187.
10. BABIO, N., SORLI, M., BULLO, M., BASORA, J., IBARROLA-JURADO, N., FERNANDEZ-BALLART, J., *et al.* 2012. 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*, 22, 200-7.
11. BARTON, D., DAWOOD, T., LAMBERT, E., ESLER, M., HAIKERWAL, D., BRENCHLEY, C. & AL., E. 2007. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*, 25, 2117-24
12. BEAGLEHOLE, R. & BONITA, R. 2009. Alcohol: a global health priority. *The Lancet*, 373, 2173-2174.
13. BELMAKER, R. & AGAM, G. 2008. Major depressive disorder. *NEJM*, 358, 55-68.
14. BES-RASTROLLO, M., PÉREZ-VALDIVIELSO, J., SANCHEZ-VILLEGAS, A., ALONSO, Á. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2005. Validación del peso e índice de masa corporal auto-declarados de los participantes de una cohorte de graduados universitarios. *Rev Esp Obes*, 3, 183-189.
15. BILICI, M., EFE, H., KÖROĞLU, M., UYDU, H., BEKAROĞLU, M. & DEĞER, O. 2001. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*, 64, 43-51.
16. BJÖRNTORP, P. 2001. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews*, 2, 73-86.
17. BROWN, E. S., VARGHESE, F. P. & MCEWEN, B. S. 2004. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biological Psychiatry*, 55, 1-9.

18. BROWNING, L., HSIEH, S. & ASHWELL, M. 2010. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*, 23, 247-69.
19. CARPENTER, K. M., HASIN, D. S., ALLISON, D. B. & FAITH, M. S. 2000. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *American Journal of Public Health*, 90, 251-7.
20. CHANG-QUAN, H., XUE-MEI, Z., BI-RONG, D., ZHEN-CHAN, L., JI-RONG, Y. & QING-XIU, L. 2010. Health status and risk for depression among the elderly: a meta-analysis of published literature. *Age Ageing*, 39, 23-30.
21. CHEN, J., LINDMARK-MÅNSSON, H., GORTON, L. & ÅKESSON, B. 2003. Antioxidant capacity of bovine milk as assayed by spectrophotometric and amperometric methods. *International Dairy Journal*, 13, 927-935.
22. CHRYSOHOOU, C., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., DAS, U. N. & STEFANADIS, C. 2004. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The Attica study. *Journal of the American College of Cardiology*, 44, 152-158.
23. CRISP, A. H. & MCGUINNESS, B. 1976. Jolly fat: relation between obesity and psychoneurosis in general population. *BMJ*, 1, 7-9.
24. DAI, J., MILLER, A. H., BREMNER, J. D., GOLDBERG, J., JONES, L., SHALLENBERGER, L., *et al.* 2008. Adherence to the Mediterranean Diet Is Inversely Associated With Circulating Interleukin-6 Among Middle-Aged Men. *Circulation*, 117, 169-175.
25. DANIEL, J., HONEY, W., LANDEN, M., MARSHALL-WILLIAMS, S., CHAPMAN, D. & LANDO, J. 2005. Mental health in the United States: health risk behaviours and conditions among persons with depression-New Mexico. *MMWR*, 54, 989-91.

26. DAVIDSON, K., JONAS, B. S., DIXON, K. E. & MARKOVITZ, J. H. 2000. Do Depression Symptoms Predict Early Hypertension Incidence in Young Adults in the CARDIA Study? *Arch Intern Med*, 160, 1495-1500.
27. DE GROOT, M., ANDERSON, R., FREEDLAND, K. E., CLOUSE, R. E. & LUSTMAN, P. J. 2001. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, 63, 619-630.
28. DE WIT, L. M., VAN STRATEN, A., VAN HERTEN, M., PENNINX, B. W. & CUIJPERS, P. 2009. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health*, 9, 14.
29. DELANEY, J. A. C., ODDSON, B. E., KRAMER, H., SHEA, S., PSATY, B. M. & MCCLELLAND, R. L. 2010. Baseline Depressive Symptoms Are Not Associated With Clinically Important Levels of Incident Hypertension During Two Years of Follow-Up. *Hypertension*, 55, 408-414.
30. DIPIETRO, L., RF., A., WILLIAMSON, D. & STUNKARD, A. 1992. Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *Int J Obesity*, 16, 745-753.
31. DUNN, A. L., TRIVEDI, M. H., KAMPERT, J. B., CLARK, C. G. & CHAMBLISS, H. O. 2005. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 28, 1-8.
32. EKMEKCIOGLU, C. 2012. Are proinflammatory cytokines involved in an increased risk for depression by unhealthy diets? *Med Hypotheses*, 78, 337-40.
33. ELOSÚA, R., GARCÍA, M., AGUILAR, A., MOLINA, L., COVAS, M. & MARRUGAT, J. 2000. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATHOM Group. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 1431-7.
34. ELOSUA, R., MARRUGAT, J., MOLINA, L., PONS, S. & PUJOL, E. 1994. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol*, 139, 1197-209.

35. ESCOLAR CASTELLÓN, J. L., PÉREZ ROMERO DE LA CRUZ, C. & CORRALES MÁRQUEZ, R. 2003. Actividad física y enfermedad. *Anales de Medicina Interna*, 20, 43-49.
36. ESTRUCH, R., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., RUIZ-GUTIERREZ, V., COVAS, M. I. & AL., E. 2006. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 145, 1-11.
37. ESTRUCH, R., SACANELLA, E., BADIA, E., ANTÚNEZ, E., NICOLÁS, J. M., FERNÁNDEZ-SOLÁ, J., *et al.* 2004. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial: Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 175, 117-123.
38. EZE-NLIAM, C. M., THOMBS, B. D., LIMA, B. B., SMITH, C. G. & ZIEGELSTEIN, R. C. 2010. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens*, 28, 1785-95.
39. FERNÁNDEZ-JARNE, E., MARTÍNEZ-LOSA, E., PRADO-SANTAMARÍA, M., BRUGAROLAS-BRUFU, C., SERRANO-MARTÍNEZ, M. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. 2002. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *International Journal of Epidemiology*, 31, 474-480.
40. FERNÁNDEZ-JARNE, E., MARTÍNEZ-LOSA, E., SERRANO-MARTÍNEZ, M., PRADO-SANTAMARÍA, M., BRUGAROLAS-BRUFU, C. & MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. 2003. Type of alcoholic beverage and first acute myocardial infarction: a case-control study in a Mediterranean country. *Clin Cardiol*, 26, 313-8.
41. FRIEDMAN, M. & BENNET, P. 1977. Depression and hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 39, 134-142.

42. GANGWISCH, J., MALASPINA, D., POSNER, K., BABISS, L. A., HEYMSFIELD, S. B., TURNER, J. B., *et al.* 2010. Insomnia and Sleep Duration as Mediators of the Relationship Between Depression and Hypertension Incidence. *American journal of hypertension*, 23, 62-69
43. GILMOUR, H. 2008. Depression and risk of heart disease. *In: CANADA, S.* (ed.) *Health Reports*. Canada.
44. GIUGLIANO, D., CERIELLO, A. & ESPOSITO, K. 2006. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 48, 677-85.
45. GLUECK, C. J., TIEGER, M., KUNKEL, R., TRACY, T., SPEIRS, J., STREICHER, P. & ILLIG, E. 1993. Improvement in symptoms of depression and in an index of life stressors accompany treatment of severe hypertriglyceridemia. *Biological Psychiatry*, 34, 240-252.
46. GOLDEN, S. H., LAZO, M., CARNETHON, M., BERTONI, A. G., SCHREINER, P. J., DIEZ ROUX, A. V., *et al.* 2008. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*, 299, 2751-9.
47. GUSSINYER, S., GARCÍA-REYNA, N., CARRASCOSA, A., GUSSINYER, M., YESTE, D., CLEMENTE, M. & ALBISU, M. 2008. Anthropometric, dietetic and psychological changes after application of the "Niñ@s en movimiento" program in childhood obesity. *Medicina Clínica*, 131, 245-9.
48. HERNÁNDEZ-DÍAZ, S., MARTÍNEZ-LOSA, E., FERNÁNDEZ-JARNE, E., SERRANO-MARTÍNEZ, M. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2002. Dietary folate and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology*, 13, 700-706.
49. HORSTEN, M., WAMALA, S., VINGERHOETS, A. & ORTH-GOMER, K. 1997. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosomatic Medicine*, 59, 521-528.

50. HSIEH, S. D., YOSHINAGA, H. & MUTO, T. 2003. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 610-6.
51. HU, F. B., WILLETT, W. C., LI, T., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A. & MANSON, J. E. 2004. Adiposity as Compared with Physical Activity in Predicting Mortality among Women. *New England Journal of Medicine*, 351, 2694-2703.
52. HUANG, C. Q., DONG, B. R., LU, Z. C., YUE, J. R. & LIU, Q. X. 2010. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res Rev*, 9, 131-41.
53. JASIENSKA, G., ZIOMKIEWICZ, A., GÓRKIEWICZ, M. & PAJAK, A. 2005. Body mass, depressive symptoms and menopausal status: an examination of the "Jolly Fat" hypothesis. *Women Health Issues*, 15, 145-51.
54. JAUHAINEN, T. & KORPELA, R. 2007. Milk peptides and blood pressure. *J Nutr*, 137, 825S-829S.
55. JUURLINK, D. N. 2004. Does the treatment of dyslipidemia affect the risk of depression or suicidal behaviour? . *CMAJ*, 170, 192.
56. KAMPHUIS, M. H., GEERLINGS, M. I., GROBBEE, D. E. & KROMHOUT, D. 2007. Dietary intake of B6-9-12 vitamins, serum homocysteine levels and their association with depressive symptoms: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr*, 62, 939-945.
57. KATON, W., VON KORFF, M., CIECHANOWSKI, P., RUSSO, J., LIN, E., SIMON, G., *et al.* 2004. Behavioral and Clinical Factors Associated With Depression Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*, 27, 914-920.
58. KENNEY, B. A., HOLAHAN, C. J., NORTH, R. J. & HOLAHAN, C. K. 2006. Depressive symptoms and cigarette smoking in American workers. *American journal of health promotion*, 20, 179-82.
59. KESSLER, R. C., DEMLER, O., FRANK, R. G., OLFSON, M., PINCUS, H. A., WALTERS, E. E., *et al.* 2005. Prevalence and Treatment of Mental Disorders, 1990 to 2003. *New England Journal of Medicine*, 352, 2515-2523.

60. KEYS, A. 1995. Mediterranean diet and public health: personal reflections . *Am J Clin Nutr*, 61, 1321S-23S.
61. KNOL, M. J., HEERDINK, E. R., EGBERTS, A. C. G., GEERLINGS, M. I., GORTER, K. J., NUMANS, M. E., *et al.* 2007. Depressive Symptoms in Subjects With Diagnosed and Undiagnosed Type 2 Diabetes. *Psychosomatic Medicine*, 69, 300-305.
62. KNOL, M. J., TWISK, J. W., BEEKMAN, A. T., HEINE, R. J., SNOEK, F. J. & POUWER, F. 2006. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49, 837-45.
63. KRISHNAN, R., ROY-BYRNE, P. P. & DAVID SOLOMON. 2012. *Unipolar depression in adults: Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology* [Online]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-epidemiology-pathogenesis-and-neurobiology>. Último acceso: [20/03 2012].
64. KROMHOUT, D., KEYS, A., ARAVANIS, C., BUZINA, R., FIDANZA, F., GIAMPAOLI, S., *et al.* 1989. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49, 889-894.
65. KROUSEL-WOOD, M., ISLAM, T., MUNTNER, P., HOLT, E., JOYCE, C., MORISKY, D. E., *et al.* 2010. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. *Ann Behav Med*, 40, 248-57.
66. KYROZIS, A., PSALTOPOULOU, T., STATHOPOULOS, P., TRICHOPOULOS, D., VASSILOPOULOS, D. & TRICHOPOULOU, A. 2009. Dietary lipids and geriatric depression scale score among elders: The EPIC-Greece cohort. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 763-769.
67. LICHT, C. M. M., DE GEUS, E. J. C., SELDENRIJK, A., VAN HOUT, H. P. J., ZITMAN, F. G., VAN DYCK, R. *et al.* 2009. Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. *Hypertension*, 53, 631-638.



68. LÓPEZ-IBOR ALIÑO, J. J. & VALDÉS MIYAR, M. 2002. *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado*, Barcelona, Masson.
69. LUPPINO, F. S., DE WIT, L. M., BOUVY, P. F., STIJNEN, T., CUIJERS, P., PENNINX, B. W. J. H. *et al.* 2010. Overweight, Obesity and Depression: a Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch of Gen Psychiatry*, 67, 220-229.
70. LYNESS, J. M., NICULESCU, A., TU, X., REYNOLDS, C. F., 3RD & CAINE, E. D. 2006. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients. *Psychosomatics*, 47, 435-9.
71. MARTIN-MORENO, J., BOYLE, P., GORGOJO, L., MAISONNEUVE, P., FERNANDEZ-RODRIGUEZ, J., SALVINI, S. *et al.* 1993. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain. *International Journal of Epidemiology*, 22, 512-519.
72. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M., ALONSO, A., FERNÁNDEZ-JARNE, E. & DE IRALA, J. 2003. What is protective in the Mediterranean diet? *Atherosclerosis*, 166, 405-407.
73. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. & SANCHEZ-VILLEGAS, A. 2004. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*, 19, 9-13.
74. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., ROS, E., COVAS, M. I., FIOL, M., *et al.* 2010. Cohort Profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 41, 1-9
75. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., FERNANDEZ-JARNE, E., MARTINEZ-LOSA, E., PRADO-SANTAMARIA, M., BRUGAROLAS-BRUFU, C. & SERRANO-MARTINEZ, M. 2002a. Role of fibre and fruit in the Mediterranean diet to protect against myocardial infarction: a case-control study in Spain. *Eur J Clin Nutr*, 56, 715-22.

76. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., FERNÁNDEZ-JARNE, E., SERRANO-MARTÍNEZ, M., MARTÍ, A., MARTÍNEZ, J. & MARTIN-MORENO, J. 2002b. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*, 41, 153-60.
77. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., FERNÁNDEZ-JARNE, E., SERRANO-MARTÍNEZ, M., WRIGHT, M. & GÓMEZ-GRACIA, E. 2004. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*, 58, 1550-2.
78. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. Á., FUENTE-ARRILLAGA, C. D. L., NUNEZ-CORDOBA, J. M., BASTERRA-GORTARI, F. J., BEUNZA, J. J., VÁZQUEZ, Z., *et al.* 2008. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, 336, 1348-1351.
79. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., LÓPEZ-FONTANA, C., VARO, J. J., SÁNCHEZ-VILLEGAS, A. & MARTINEZ, J. A. 2005. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutrition*, 8, 920-927.
80. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., MARTÍNEZ, J., HU, F. B., GIBNEY, M. J. & KEARNEY, J. 1999. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23, 1192-201.
81. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A., SANCHEZ-VILLEGAS, A., DE IRALA-ESTÉVEZ, J., MARTÍ, A., MARTÍNEZ, J. & 2002c. Mediterranean diet and stroke: objectives and design of the SUN Project. *Nutr Neurosci*, 5, 65-73.
82. MENG, L., CHEN, D., YANG, Y., ZHENG, Y. & HUI, R. 2012. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 30, 842-51.
83. MEYER, C. M., ARMENIAN, H. K., EATON, W. W. & FORD, D. E. 2004. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord*, 83, 127-33.

84. MEZUK, B., EATON, W. W., ALBRECHT, S. & GOLDEN, S. H. 2008. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31, 2383-90.
85. MORGAN, R. E., PALINKAS, L. A., BARRETT-CONNOR, E. L. & WINGARD, D. L. 1993. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *The Lancet*, 341, 75-79.
86. MOSCATO, B. S., RUSSELL, M., ZIELEZNY, M., BROMET, E., EGRI, G., MUDAR, P. *et al.* 1997. Gender Differences in the Relation between Depressive Symptoms and Alcohol Problems: A Longitudinal Perspective. *American Journal of Epidemiology*, 146, 966-974.
87. MUÑOZ, M., FÍTO, M., MARRUGAT, J., COVAS, M., SCHRÖDER, H. & INVESTIGATORS., R. A. H. 2009. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health . *British Journal of Nutrition*, 101, 1821-7.
88. NAKAO, M., ANDO, K., NOMURA, S., KUBOKI, T., UEHARA, Y., TOYOOKA, T. *et al.* 2001. Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Jpn Heart J*, 42, 739-48.
89. NAKAO, M. & YANO, E. 2004. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men . *Tohoku J Exp Med*, 204, 273-87.
90. NIGG, C., BURBANK, P., PADULA, C., DUFRESNE, R., ROSSI, J., VELICER, W., *et al.* 1999. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults . *Gerontologist*, 39, 473-82.
91. NOUWEN, A., WINKLEY, K., TWISK, J., LLOYD, C. E., PEYROT, M., ISMAIL, K. *et al.* 2010. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 53, 2480-86.
92. O'CONNOR, P. J., CRAIN, A. L., RUSH, W. A., HANSON, A. M., FISCHER, L. R. & KLUZNIK, J. C. 2009. Does diabetes double the risk of depression? *Ann Fam Med*, 7, 328-35.

93. OLUSI, S. O. & FIDO, A. A. 1996. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 40, 1128-31.
94. OMAÑA PALANCO, R. 2008. *Estudio sobre la depresión según la Encuesta Nacional de Salud: 1995-2003*. Ph.D, Universidad Complutense de Madrid.
95. OXENKRUG, G. F., BRANCONNIER, R. J., HARTO TRUAX, N. & COLE, J. O. 1983. Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *The American journal of psychiatry*, 140, 920-1.
96. PALINKAS, L. A., WINGARD, D. L. & BARRETT-CONNOR, E. 1996. Depressive symptoms in overweight and obese older adults: A test of the "jolly fat" hypothesis. *Journal of Psychosomatic Research*, 40, 59-66.
97. PAN, A., SUN, Q., BERNSTEIN, A. M., SCHULZE, M. B., MANSON, J. E., STAMPFER, M. J., *et al.* 2012. Red Meat Consumption and Mortality: Results From 2 Prospective Cohort Studies. *Arch Intern Med*, 172, 555-563.
98. PANI, P., VACCA, R., TROGU, E., AMATO, L. & DAVOLI, M. 2010. Tratamiento farmacológico para la depresión durante el tratamiento con agonistas opiáceos para la dependencia de opiáceos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
99. PASQUALIA, R. & VICENNATI, V. 2000. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24, S47-9.
100. PATTEN, S. B., WILLIAMS, J. V. A., LAVORATO, D. H., CAMPBELL, N. R. C., ELIASZIW, M. & CAMPBELL, T. S. 2009. Major Depression as a Risk Factor for High Blood Pressure: Epidemiologic Evidence From a National Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine*, 71, 273-279.
101. PEREIRA, M. A., JACOBS, D. R., VAN HORN, L., SLATTERY, M. L., KARTASHOV, A. I. & LUDWIG, D. S. 2002. Dairy Consumption, Obesity, and the Insulin Resistance Syndrome in Young Adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 287, 2081-2089.

102. PETRIBÚ, M., CABRAL, P., DINIZ, A., LIRA, P., BATISTA FILHO, M. & ARRUDA, I. 2012. Prevalence of visceral obesity estimated by predictive equation in young women from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol* (Pendiente de publicación).
103. REGIER, D. A., FARMER, M. E., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., KEITH, S. J., JUDD, L. L. *et al.* 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511-8.
104. RENN, B. N., FELICIANO, L. & SEGAL, D. L. 2011. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 31, 1239-1246.
105. RIVENES, A. C., HARVEY, S. B. & MYKLETUN, A. 2009. The relationship between abdominal fat, obesity, and common mental disorders: results from the HUNT study. *J Psychosom Res*, 66, 269-75.
106. RODENBECK, A. & HAJAK, G. 2001. Neuroendocrine dysregulation in primary insomnia. *Rev Neurol (Paris)*, 157, S57-S61.
107. ROGERS, P. J., APPLETON, K. M., KESSLER, D., PETERS, T. J., GUNNELL, D., HAYWARD, R. C., *et al.* 2008. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 99, 421-431.
108. ROMAGUERA, D., BAMIA, C., PONS, A., TUR, J. A. & TRICHOPOULOU, A. 2009. Food patterns and Mediterranean diet in western and eastern Mediterranean islands. *Public Health Nutr*, 12, 1174-81.
109. RYAN, L. & PETIT, S. 2010. Addition of whole, semiskimmed, and skimmed bovine milk reduces the total antioxidant capacity of black tea. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 30, 14-20.

110. SALAS-SALVADO, J., BULLO, M., BABIO, N., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., IBARROLA-JURADO, N., BASORA, J., *et al.* 2011. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 34, 14-9.
111. SÁNCHEZ-TAINTA, A., ESTRUCH, R., BULLO, M., CORELLA, D., GÓMEZ-GRACIA, E., FIOL, M., *et al.* 2008. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15, 589-93.
112. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A. 2001. *Factores asociados al seguimiento de un patrón de dieta mediterránea entre los participantes del estudio 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN): evaluación basal de una cohorte*. Ph.D. Universidad de Navarra.
113. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., ARA, I., GUILLEN-GRIMA, F., BERRASTROLLO, M., VARO-CENARRUZABEITIA, J. J. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2008a. Physical Activity, Sedentary Index, and Mental Disorders in the SUN Cohort Study. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 827-834.
114. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., DELGADO-RODRÍGUEZ, M., ALONSO, Á., SCHLATTER, J., LAHORTIGA, F., SERRA-MAJEM, L. *et al.* 2009a. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression. The Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Archives of General Psychiatry*, 66, 1090-98.
115. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., DORESTE, J., SCHLATTER, J., PLA, J., BERRASTROLLO, M. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2009b. Association between folate, vitamin B(6) and vitamin B(12) intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet*, 22, 122-33.

116. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., GALBETE, C., MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. Á., MARTINEZ, J. A., RAZQUIN, C., SALAS-SALVADÓ, J., *et al.* 2011. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional Neuroscience*, 14, 195-201.
117. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., HENRÍQUEZ, P., BES-RASTROLLO, M. & DORESTE, J. 2006. Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutr*, 9, 1104-9.
118. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., HENRIQUEZ, P., FIGUEIRAS, A., ORTUNO, F., LAHORTIGA, F. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2007. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr*, 46, 337-46.
119. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., SERRANO-MARTÍNEZ, M., ALONSO, Á., DE IRALA, J., TORTOSA, A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2008b. Efecto del tabaco en la incidencia de depresión en la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Medicina Clínica*, 130, 405-9.
120. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., SERRANO-MARTÍNEZ, M., ALONSO, Á., DE IRALA, J., TORTOSA, A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2008c. Efecto del tabaco sobre la incidencia de depresión en la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) después de 6 años de seguimiento. *Medicina Clínica*, 130, 405-9.
121. SÁNCHEZ-VILLEGAS, A., VEBERNE, L., DE IRALA-ESTÉVEZ, J., RUIZ-CANELA, M., TOLEDO, E., SERRA-MAJEM, L. & MARTÍNEZ GONZÁLEZ, M. 2011. Dietary fat intake and the risk of depression: The SUN Project. *PLoS One*, 6.
122. SCALCO, A., RONDON, M., TROMBETTA, I., LATERZA, M., AZUL, J., PULLENAYEGUM, E. & AL., E. 2009. Muscle sympathetic nervous activity in depressed patients before and after treatment with sertraline. *J Hypertens*, 27, 2429-2426.

123. SCHNEIDER, H. J., WALLASCHOFSKI, H., VOLZKE, H., MARKUS, M. R., DOERR, M., FELIX, S. B., *et al.* 2012. Incremental effects of endocrine and metabolic biomarkers and abdominal obesity on cardiovascular mortality prediction. *PLoS One*, 7, e33084.
124. SCHRODER, H., FITO, M., ESTRUCH, R., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., *et al.* 2011. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*, 141, 1140-5.
125. SCOTT, K. M., BRUFFAERTS, R., SIMON, G. E., ALONSO, J., ANGERMEYER, M., DE GIROLAMO, G., *et al.* 2008a. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)*, 32, 192-200.
126. SCOTT, K. M., MCGEE, M. A., WELLS, J. E. & OAKLEY BROWNE, M. A. 2008b. Obesity and mental disorders in the adult general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 64, 97-105.
127. SEEDAT, S., SCOTT, K. M., ANGERMEYER, M. C., BERGLUND, P., BROMET, E. J., BRUGHA, T. S., *et al.* 2009. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 785-95.
128. SEEDO 2007. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revisa Española de Obesidad*, 7-48.
129. SEPLOWITZ, A. H., CHIEN, S. & SMITH, F. R. 1981. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 38, 89-95.
130. SILVERS, K. M., WOOLLEY, C. C., HAMILTON, F. C., WATTS, P. M. & WATSON, R. A. 2005. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 72, 211-218.



131. SINGH, NA., CLEMENTS, KM. & SINGH, MA. 2001. The efficacy of exercise as a long-term antidepressant in elderly subjects: a randomized, controlled trial. *56*, M497-504.
132. SOFI, F., CESARI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2008. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, *337*, a1344.
133. STAMLER, J., DAVIGLUS, M. L., GARSIDE, D. B., DYER, A. R., GREENLAND, P. & NEATON, J. D. 2000. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *284*, 311-318.
134. STEEGMANS, P. H. A., HOES, A. W., BAK, A. A. A., VAN DER DOES, E. & GROBBEE, D. E. 2000. Higher Prevalence of Depressive Symptoms in Middle-Aged Men With Low Serum Cholesterol Levels. *Psychosomatic Medicine*, *62*, 205-211.
135. STRINE, T. W., MOKDAD, A. H., DUBE, S. R., BALLUZ, L. S., GONZALEZ, O., BERRY, J. T., *et al.* 2008. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *General Hospital Psychiatry*, *30*, 127-137.
136. SUAREZ, E. C. 1999. Relations of Trait Depression and Anxiety to Low Lipid and Lipoprotein Concentrations in Healthy Young Adult Women. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 273-279.
137. SULLIVAN, L. E., FIELLIN, D. A. & O'CONNOR, P. G. 2005. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: A systematic review. *The American Journal of Medicine*, *118*, 330-341.
138. SULLIVAN PF, N. M., KENDLER KS. 2000. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, *157*, 1552-1562.

139. TALBOT, F. & NOUWEN, A. 2000. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care*, 23, 1556-1562.
140. TANASESCU, M., LEITZMANN, M. F., RIMM, E. B. & HU, F. B. 2003. Physical Activity in Relation to Cardiovascular Disease and Total Mortality Among Men With Type 2 Diabetes. *Circulation*, 107, 2435-2439.
141. TOLEDO, E., DELGADO-RODRÍGUEZ, M., ESTRUCH, R., SALAS-SALVADÓ, J., CORELLA, D., GOMEZ-GRACIA, E., *et al.* 2009. Low-fat dairy products and blood pressure: follow-up of 2290 older persons at high cardiovascular risk participating in the PREDIMED study. *British Journal of Nutrition*, 101, 59-67.
142. TORTOSA, A., BES-RASTROLLO, M., SANCHEZ-VILLEGAS, A., BASTERRA-GORTARI, F. J., NUÑEZ-CORDOBA, J. M. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2007. Mediterranean Diet Inversely Associated With the Incidence of Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 30, 2957-2959.
143. TRICHOPOULOS, D. & LAGIOU, P. 2004. Editorial: Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *European Journal of Epidemiology*, 19, 7-8.
144. TRICHOPOULOU, A., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2009. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ*, 338, b2337.
145. TRICHOPOULOU, A., COSTACOU, T., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2003. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*, 348, 2599-2608.
146. TRICHOPOULOU, A., KOURIS-BLAZOS, A., WAHLQVIST, M. L., GNARDELLIS, C., LAGIOU, P., POLYCHRONOPOULOS, E., *et al.* 1995. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*, 311, 1457-1460.

147. TYROVOLAS, S., LIONIS, C., ZEIMBEKIS, A., BOUNTZIOUKA, V., MICHELI, M., KATSAROU, A., *et al.* 2009. Increased body mass and depressive symptomatology are associated with hypercholesterolemia, among elderly individuals; results from the MEDIS study. *Lipids Health Dis*, 8, 10-17.
148. VOGELZANGS, N., KRITCHEVSKY, S. B., BEEKMAN, A. T., BRENES, G. A., NEWMAN, A. B., SATTERFIELD, S., *et al.* 2010. Obesity and onset of significant depressive symptoms: results from a prospective community-based cohort study of older men and women. *J Clin Psychiatry*, 71, 391-9.
149. VOGELZANGS, N., KRITCHEVSKY, S. B., BEEKMAN, A. T., NEWMAN, A. B., SATTERFIELD, S., SIMONSICK, E. M., *et al.* 2008. Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 1386-93.
150. VREEBURG SA, H. W., VAN PELT J, DERIJK RH, VERHAGEN JC, VAN DYCK R, SMIT JH, *et al.* 2009. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity: results from a large cohort study. *Arch of Gen Psychiatry*, 66, 617-26.
151. WÄRNBERG, J., GÓMEZ-MARTÍNEZ, S., ROMEO, J., DÍAZ, L.-E. & MARCOS, A. 2009. Nutrition, Inflammation, and Cognitive Function. *Neuroimmunomodulation*, 1153, 164-175.
152. WATERMAN, E. & LOCKWOOD, B. 2007. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev* 12, 331-342.
153. WILLETT, W. C. 1998. *Nutritional Epidemiology*, Nueva York (EEUU), Oxford University Press.
154. WILLETT, W. C., SACKS, F., TRICHOPOULOU, A., DRESCHER, G., FERRO-LUZZI, A. & TRICHOPOULOS, D. 1995. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*, 61, 1402-06S.

155. WILLIAMS DR, G. H., NEIGHBORS H, NESSE R, ABELSON JM, SWEETMAN J, JACKSON JS. 2007. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean blacks, and non-Hispanic whites: results from the National Survey of American Life. *Arch of Gen Psychiatry*, 64, 305-15.
156. YANG, C.-C., JICK, S. S. & JICK, H. 2003. Lipid-Lowering Drugs and the Risk of Depression and Suicidal Behavior. *Arch Intern Med*, 163, 1926-1932.
157. ZHANG, J. & LI, Y. 2008. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial – comments by Zhang and Li. *British Journal of Nutrition*, 100, 1347-1348.

## 10.- ANEXOS



# **ANEXO I**

## **PROTOCOLO DEL ESTUDIO PREDIMED**





El estudio PREDIMED es un ensayo clínico de grupos paralelos, multicéntrico, a simple ciego y aleatorizado de intervención dietética. Está formado por tres brazos, a los dos primeros grupos se les recomienda seguir una dieta mediterránea tradicional (Diet Med), pero a uno de ellos se les entrega aceite de oliva virgen (AOV) (1 litro/semana) y al otro 30 g/d de frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas, y 7,5 g de almendras). El tercer brazo de la aleatorización es el grupo control, en el que los participantes no reciben ningún tipo de educación sobre Diet Med, sino que se les aconseja seguir una dieta baja en todo tipo de grasa que pretende averiguar si la Diet Med suplementada con AOV o frutos secos evita la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral) en sujetos de alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en grasa durante una mediana de 6 años. Como variables secundarias, se pretenden valorar también los efectos de la Diet Med sobre la mortalidad global e incidencia de insuficiencia cardíaca, diabetes, cáncer, deterioro cognitivo y otras enfermedades neurodegenerativas.

Este ensayo clínico ha sido registrado en el Current Controlled Trials de Londres con el número ISRCTN 35739639.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión elegidos fueron los siguientes:

3. Cumplir uno de los siguientes criterios:
  - a. Diabetes tipo 2. Diagnóstico de diabetes en base a uno de los siguientes criterios: i) Tratamiento actual con insulina o hipoglicemiantes orales; ii) Glucosa en ayunas > 126 mg/dl en dos determinaciones (ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas); iii) Glucemia casual > 200 mg/dl con poliuria, polidipsia o pérdida no explicada de peso; iv) Glucemia > 200 mg/dl a las 2 horas en el test de tolerancia oral a la glucosa.

- 
- b. Tres o más de los siguientes factores de riesgo: I) Tabaquismo (>1 cigarrillos/día en el último mes); ii) Hipertensión (Presión Arterial (PA) sistólica  $\geq$  140 mm Hg o diastólica  $\geq$  90 mm Hg, repetidamente durante el último mes, o medicación antihipertensiva); iii) LDL-colesterol  $\geq$  160 mg/dl; iv) HDL-colesterol  $\leq$  40 mg/dl en varones o  $\leq$  50 mg/dl en mujeres, o seguir tratamiento hipolipemiante; v) Índice de masa corporal  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>; vi) Historia familiar de Enfermedad Coronaria precoz (infarto de miocardio documentado o muerte súbita antes de 55 años en familiares varones de primer grado o antes de 65 años en familiares mujeres de primer grado).
4. Los varones debían tener entre 55 y 80 años y las mujeres, entre 60 y 80 años.

En cuanto a los principales criterios de exclusión: i) Historia documentada de enfermedad cardiovascular, como enfermedad coronaria (angina, infarto de miocardio, técnicas de angioplastia coronaria o existencia de ondas Q anormales en el electrocardiograma (ECG)), accidente vascular cerebral (tanto isquémica como hemorrágico, incluidos los accidentes vasculares transitorios), y arteriopatía periférica sintomática diagnosticada mediante técnicas de imagen; ii) Enfermedad médica grave que impida al paciente participar en un estudio de intervención nutricional; iii) Cualquier condición médica que limite la supervivencia del paciente a menos de 1 año; iv) Inmunodeficiencia o infección por el VIH; v) Abuso de tóxicos o alcoholismo crónico o ingesta total diaria de alcohol >50 g/d; vi) Índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m<sup>2</sup>; vii) Dificultad o no voluntad para cambiar los hábitos dietéticos; viii) Imposibilidad para seguir una Diet Med por motivos religiosos o por trastornos en la masticación o deglución; ix) Baja probabilidad de cambio de hábitos dietéticos según los estadios de disposición al cambio según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg et al., 1999); x) Historia de alergia alimentaria con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del

-----

aceite de oliva o los frutos secos; xi) Participación en ensayos clínicos farmacológicos o toma de cualquier fármaco en investigación en el último año; xii) Pacientes ingresados en instituciones por alguna enfermedad crónica, sin autonomía, incapaces de andar, sin dirección postal fija o con imposibilidad de acudir a las reuniones trimestrales; xiii) Analfabetismo; y xiv) Los pacientes con una infección o inflamación aguda (i.e., neumonía) pueden participar en el estudio transcurridos tres meses de la resolución del proceso.

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

Las variables finales a estudio podemos dividir las en tres grupos:

1. Variables finales primarias: un agregado que incluye muerte cardiovascular infarto de miocardio o accidente vascular cerebral no fatal.
2. Variables finales secundarias: muerte por cualquier causa e incidencia de ángor que conlleve la práctica de una técnica de revascularización, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, cáncer, demencia, y otras enfermedades degenerativas.
3. Otras variables: cambios en presión arterial, peso, medidas de adiposidad, glucemia, perfil lipídico, marcadores de inflamación y otros marcadores intermedios de riesgo cardiovascular, y todo aquellos que el comité de eventos señale.

### **RECLUTAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES**

El reclutamiento de la fase piloto se inició entre los meses de Octubre y Diciembre del 2003. Las ciudades elegidas para tal fin fueron Pamplona, Valencia, Málaga, Sevilla, Mallorca, Tarragona, Vitoria, Las Palmas de Gran Canaria y Barcelona. Los reclutamientos fueron realizados en centros de atención primaria (CAP). Se

-----

contactó con los candidatos por teléfono y se les invitó a una visita al CAP, donde se les explicó los objetivos y características del estudio, y se les solicitó que firmen el consentimiento informado. En esta primera visita se les explicó brevemente el estudio y se les expuso la posibilidad de que recibirían algún alimento (aceite o frutos secos) de forma gratuita. Más del 70% de los candidatos aceptó participar en el estudio.

A los 3 meses de intervención, se revaloraron los 772 participantes incluidos para comprobar el grado de cumplimiento de las intervenciones administradas y los cambios en los marcadores intermedios de riesgo cardiovascular. Una vez que se comprobó que los cambios en la dieta de los participantes y en los factores de riesgo discurrían en la dirección adecuada, se continuó el reclutamiento hasta finalizar el 31 de marzo de 2009 con un total de 7,447 participantes. Cada centro de campo (CC) reclutó entre 350 y 1000 participantes, referidos por aproximadamente 10 médicos de atención primaria de cada CAP.

Los participantes reclutados en el año 2003 fueron seguidos más de 8 años y serán los que tendrán el mayor periodo de seguimiento. Los participantes que entraron a finales del 2008 han sido seguidos sólo 3 años, y son los que tienen el menor periodo de seguimiento. En consecuencia, la media de seguimiento de los participantes en el estudio ha sido de 6 años.

## **SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES**

Las visitas de los incluidos en el estudio durante el periodo de seguimiento fueron las siguientes:

**Visita de cribaje:** Esta visita, realizada en el CAP, sirvió para identificar/confirmar de forma más precisa los criterios de inclusión y exclusión de cada participante. Esta entrevista personal de 15-30 minutos incluía: **a)** Administración de un

-----

cuestionario de 26 preguntas sobre los antecedentes médicos y factores de riesgo relacionados con su selección para el estudio, incluido su disposición al cambio de dieta (modelo de Prochaska) (Anexo II) **b)** Revisión del último ECG disponible en la historia clínica. Si no se le había realizado ninguno en el último año, se realizaba uno durante la visita. **c)** Si el sujeto cumplía con todos los requisitos (incluidos los datos del ECG), se le solicitaba que firmase el consentimiento informado una vez se le detallaban todas las características del estudio y todas las pruebas e intervenciones que se le iban a realizar. El consentimiento informado constaba de dos partes, una sobre participación y análisis bioquímicos y otro para recolección del ADN para análisis genético. **d)** Se le entregaban también los siguientes cuestionarios para que el sujeto los rellenara en su domicilio:

- Una explicación detallada por escrito del estudio.
- Cuestionario de frecuencia de consumo (FFQ) con 137 preguntas, más algunas preguntas sobre suplementos minerales y vitamínicos, y consumo de alcohol (adaptado del cuestionario de Willett y validado en España) (Martin-Moreno et al., 1993). (Anexo III).
- Cuestionario de actividad física de Minnesota (validada la versión española) (Elosúa et al., 2000, Elosua et al., 1994). (Anexo IV).

**e)** Al participante se le daban instrucciones de como recoger muestras de las uñas de los pies y traerlas en la siguiente visita. **f)** Se programaba la visita basal y se le explicaba al participantes que debía acudir en ayunas para que se le pudiera practicar el análisis de sangre.

**Visita basal:** Se trataba de una visita de una hora de duración que incluía las siguientes tareas: **a)** Contestar un cuestionario de 14 puntos para valorar el grado de adhesión a la Diet Med (Martínez-González et al., 2004) (Anexo V). **b)** Una entrevista en la que la dietista explicaba de nuevo el objetivo y desarrollo del estudio. **c)** La dietista revisaba (y completaba con el participante si es preciso) los

-----

cuestionarios de FFQ y actividad física. Alternativamente, podía ayudar al participante que había tenido problemas para rellenar el cuestionario en casa a hacerlo durante la visita. **d)** La enfermera medía el peso, altura, circunferencia de la cintura y la presión arterial, además de medir el índice de presión pierna-brazo. **e)** La enfermera practicaba una venopunción para extraer sangre y posteriormente preparar las alícuotas de suero, plasma y *buffy-coat*. **f)** También se recogía la orina y fragmentos de las uñas de los pies. **g)** Se rellenaba un cuestionario general de 47 puntos en el que se recoge información sobre la medicación actual y los factores de riesgo (Anexo VI). La información para rellenar este cuestionario también se comprobaba en la historia clínica del paciente.

**Visitas de seguimiento:** A parte de la intervención, las visitas de seguimiento se limitaban a un control anual, que incluía las mismas exploraciones realizadas en la visita basal, con excepción del cuestionario general que se sustituía por el cuestionario de seguimiento y se añadía un cuestionario de tolerancia/efectos adversos. Se recogían muestras de sangre y orina al inicio y a los 1, 3, 5 y 7 años (y/o visita final). En todas las visitas de seguimiento se valoró la incidencia de eventos primarios o secundarios.

### **ALEATORIZACIÓN DE LOS PARTICIPANTES**

Tras la visita de cribaje, se aleatorizaba al participante a uno de los tres grupos de intervención. La enfermera del estudio asignaba cada participante a un grupo de intervención, de acuerdo con una tabla de aleatorización previamente confeccionada según el orden de inclusión en el estudio en cada nodo. Esta tabla fue confeccionada por la Unidad Coordinadora e incluía una de aleatorización estratificada para cada CC. Los cuatro estratos de aleatorización fueron confeccionados según la edad (punto de corte >70 años) y género. Las enfermeras de estudio actuaban de forma totalmente independiente a las enfermeras del CAP.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los análisis se han realizado según la intención de tratamiento durante el primer semestre del presente año 2012. Con el tamaño de muestra final, se dispone de suficiente poder estadístico para evaluar los efectos de la Diet Med (las dos Diet Med consideradas como un único grupo) comparado con la dieta baja en grasa en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. También se deben poder observar diferencias en las variables primarias en los dos grupos de Diet Med para determinar si los suplementos de AOV o los frutos secos tienen algún efecto cardioprotector diferente.

La principal variable a analizar ha sido el tiempo desde la aleatorización hasta el evento. Para una determinada variable final, el tiempo hasta el evento se define como el número de días desde que el paciente es aleatorizado hasta el primer diagnóstico de la variable final. En caso de infarto de miocardio silente, se aplicará la fecha del ECG practicado. En los participantes que no han sufrido ningún evento, el tiempo de seguimiento se ha considerado hasta el último contacto.

El test estadístico de análisis de este tipo de datos ha sido el de *log rank*. Este método tiene la ventaja de no necesitar ningún requerimiento especial, excepto el grupo aleatorio de intervención. Este análisis ha sido la primera medida del éxito o fracaso del ensayo. Sin embargo, si se han observado diferencias bases en los principales factores de riesgo vascular entre los tres grupos, se habrá utilizado el análisis proporcional de Cox ajustado por CC, edad, género y principales factores de riesgo. En las comparaciones entre las variables primarias se han utilizado las *hazard ratios*, ajustadas por otras variables relevantes como índice de masa corporal, actividad física, nivel de educación, y estado familiar.

Durante el segundo semestre del año 2012 comenzará la difusión de resultados.

---

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido al consumo de grasa relativamente alto en los países mediterráneos, a muchos participantes del grupo bajo en grasa entendemos que les ha debido costar seguir este tipo de dieta durante un tiempo prolongado. Además, no sería ético recomendar a los controles apartarse mucho de este patrón dietético más sano, por lo que los máximos esfuerzos se dirigen a que los participantes de ambos grupos experimentales se aproximen lo máximo posible a la Diet Med tradicional y de este modo maximizar las diferencias.

El principal punto diferencial del diseño es que evaluamos dos Diet Med con un contenido en grasa más alto que el utilizado en otros estudios previos, pero en ambos grupos la principal fuente de grasa con ácidos grasos insaturados. Además, también se valoran los efectos de dos dietas ricas en polifenoles y fitosteroles. La rigurosa metodología que se aplica en el estudio PREDIMED debería permitir contestar de forma convincente la pregunta que ha generado más controversia en referencia a dieta y enfermedad cardiovascular, es decir, si deben reemplazarse la grasa saturada por ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) o por carbohidratos.

## FINANCIACIÓN

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



Una versión más ampliada del protocolo del estudio PREDIMED aquí presentado, puede encontrarse en la página web [www.predimed.org](http://www.predimed.org). La mayor parte de la información contenida se encuentra en español.



## **ANEXO II**

### **CUESTIONARIO DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN**













**ANEXO III**  
**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE**  
**ALIMENTOS**





















## **ANEXO IV**

### **CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA**













**ANEXO V**  
**CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA**  
**MEDITERRÁNEA**







## **ANEXO VI**

### **CUESTIONARIO GENERAL**