

1. DENOMINACIÓN DEL PROYECTO

Efecto de un programa de intervención del estilo de vida con dieta mediterránea restringida en energía y promoción del ejercicio físico sobre la pérdida de peso y los factores de riesgo cardiovascular: resultados de un año del ensayo clínico PREDIMED-Plus.

2. DIRECTOR/ES DEL PROYECTO

El grupo de directores del presente proyecto lo conforman los **7 miembros del Steering Committee del PREDIMED-Plus**, en nombre de los 23 miembros de Comité Ejecutivo del PREDIMED-Plus que incluye a los investigadores principales de todos los Centros participantes entre los que se encuentran los 7 miembros del Steering Committee. La responsabilidad Steering Committee es garantizar la calidad del proyecto y corregir cualquier defecto o desvío que pueda detectarse. Por otro lado el Comité Ejecutivo sirve de guía científica y estratégica para la toma de decisiones y es responsable de diseño, implementación y publicación del protocolo del estudio y garantizar la calidad de su ejecución y gestión. Este Comité determina sus propias directrices y aprueba los criterios y directrices de las demás comisiones dentro del estudio. La combinación de liderazgos en Endocrinología y Nutrición, Medicina Clínica, Genética, Epidemiología y Salud Pública y Bioquímica y la larga experiencia de trabajo coordinado y cohesionado de 11 de los 23 grupos, gracias al ensayo PREDIMED, durante más de una década altamente productiva hace a este equipo difícilmente superable. Destacar que el ensayo PREDIMED que completaron con éxito, es un hito mundialmente reconocido, que marcó un antes y un después proporcionado la mejor evidencia científica posible del potencial de la nutrición en la prevención primaria de enfermedades crónicas prevalentes.

Miembros del **Steering Committee** del PREDIMED-Plus. Los 7 miembros son jefes de sus grupos en el CIBEROBN.

JORDI SALAS-SALVADÓ (Coordinador principal del ensayo PREDIMED-Plus)	Doctor en Medicina y Cirugía; Jefe Clínico, Unidad de Nutrición, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Sant Joan de Reus; Catedrático de Nutrición y Bromatología, Director de la Unidad de Nutrición Humana del Departamento de Bioquímica y Biotecnología de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, URV, Reus; Investigador principal del IISPV y el CIBEROBN.
MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GONZÁLEZ	Doctor en medicina, Epidemiólogo, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad de Navarra. Catedrático visitante de la Universidad Harvard T.H. Chan School of Public Health.
RAMON ESTRUCH RIBA	Consultor senior en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Clínic, profesor asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.
EMILIO ROS RAHOLA	Ha sido consultor sénior del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic de Barcelona, fundó y dirigió la Unidad de Lípidos de este hospital y lideró el grupo de investigación "Hipertensión, Lípidos y Riesgo Cardiovascular" en el IDIBAPS.
DOLORES CORELLA PIQUER	Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia. Directora de la Unidad de Investigación de Epidemiología Genética y Molecular en la Universidad de Valencia desde 1998.
MONTSE FITÓ COLOMER	Doctora en Medicina y especialista en Análisis Clínicos. Coordinadora del Grupo de Investigación de Riesgo Cardiovascular y Nutrición (CARIN) del Instituto Hospital del

	Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB).
FRANCISCO JOSÉ TINAHONES MADUEÑO	Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga; profesor Titular de la Universidad de Málaga, y coordinador del Área de Medicina Clínica y Epidemiología de la Agencia Estatal de Investigación. Director científico del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Presidente de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO).

Miembros **Comité Ejecutivo** de PREDIMED-PLUS incluye a los 23 investigadores principales de todos los Centros participantes.

ID	INVESTIGADOR PRINCIPAL	CENTRO RECLUTADOR
01	JULIA WÄRNBERG	Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Málaga-IBIMA Málaga.
02	JOSÉ LAPETRA	Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla, Sevilla.
03	J. ALFREDO MARTÍNEZ	Universidad de Navarra - Nutrition, Pamplona.
04	MARÍA ADORACIÓN ROMAGUER	Hospital Son Espases, Palma.
05	RAMON ESTRUCH	Hospital Clínic-Medicina Interna, Barcelona.
06	MONTSERRAT FITÓ COLOMER	Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona.
07	JORDI SALAS-SALVADÓ	Universitat Rovira i Virgili, Reus.
08	AURORA BUENO	Universidad de Granada, Granada.
09	CLOTILDE VÁZQUEZ	Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
10	MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GONZÁLEZ	Universidad de Navarra - Epidemiology, Pamplona.
11	FERNANDO ARÓS	Hospital Universitario Araba, Vitoria.
12	DOLORES CORELLA	Universidad de Valencia, Valencia.
13	LLUIS SERRA-MAJEM	Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas.
14	XAVIER PINTÓ	Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
15	JOSÉ LÓPEZ MIRANDA	Universidad de Córdoba, Córdoba.
16	JOSÉ MARIA ORDOVÁS	IMDEA, Madrid.
17	PILAR MATÍA MARTÍN	Hospital Clínic, Madrid.
18	FRANCISCO TINAHONES	Hospital de Málaga, Málaga.
19	JOSEP TUR	Universitat de les Illes Balears, Palma.
20	JOSEP VIDAL	Hospital Clínic – Endocrinología, Barcelona.
21	JESÚS VIOQUE LÓPEZ	Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant, Alicante.
22	MIGUEL DELGADO RODRÍGUEZ	Universidad de Jaén, Jaén.
23	VICENTE MARTIN	Universidad de León, León.

3. OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA SU DESARROLLO

3.1 HIPÓTESIS

La sostenibilidad del sistema sanitario está gravemente amenazada por la epidemia de sobrepeso/obesidad. Se requieren estrategias de prevención primaria, efectivas y eficientes, para afrontar las complicaciones asociadas a la obesidad. Éstas deben estar enfocadas a cambios en la dieta y el estilo de vida basadas en la evidencia científica más sólida posible. En el estudio PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED I) nuestro grupo de investigadores demostró, con el más alto nivel de evidencia científica, que un patrón alimentario mediterráneo no restringido en calorías y sin el fomento de la actividad física es capaz de reducir en un 30% el riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad por estas causas en individuos de alto riesgo, es plausible un mayor beneficio si se obtiene una pérdida de peso mantenida con el tiempo mediante la adopción de una dieta Mediterránea hipocalórica y promoción de la actividad física.

Por ello, el ensayo PREDIMED-Plus se planteó para responder a esta pregunta que según nuestro conocimiento no ha sido evaluada en ningún estudio previo en individuos obesos con síndrome metabólico. Así pues, la hipótesis de PREDIMED-Plus es que con una intervención intensiva sobre el estilo de vida fundamentada en una dieta Mediterránea tradicional hipocalórica, promoción de la actividad física y soporte conductual se obtendrá una reducción de peso sostenido a medio y largo término, en adultos con sobrepeso u obesos y con criterios de síndrome metabólico, de tal modo que los cambios de estilo de vida implementados tendrán efectos beneficiosos a medio y largo plazo sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular y otros factores de riesgo intermedios.

3.2 OBJETIVO GENERAL DE ESTUDIO PREDIMED-PLUS

El PREDIMED-Plus es un ensayo clínico multicéntrico, controlado aleatorizado, paralelo, de intervención nutricional y de estilo de vida, de 6 años de intervención y 2 adicionales años de seguimiento de la cohorte. El objetivo principal es evaluar el efecto sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares de una intervención intensiva de pérdida de peso con dieta Mediterránea hipocalórica, promoción de la actividad física y soporte conductual, en comparación a un grupo control, en adultos de edad avanzada con alto riesgo cardiovascular. Destacar que el estudio PREDIMED-Plus es el mayor ensayo de intervención intensiva de estilo de vida incluyendo la pérdida de peso para la prevención cardiovascular primaria jamás realizado en Europa.

3.3 OBJETIVO ESPECÍFICO

Para la presente convocatoria, se muestran los resultados del estudio piloto, llevado a cabo por los investigadores de la Unidad de Nutrición Humana de la URV (investigador principal del estudio, el Prof. Jordi Salas-Salvado) en colaboración con otros 23 grupos de investigación, realizado con los primeros 626 individuos reclutados y aleatorizados en el estudio de los primeros 1013 candidatos que se evaluaron. El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la efectividad y la viabilidad de la intervención PREDIMED-Plus sobre la pérdida de peso, adiposidad y otros factores de riesgo cardiovascular intermedios a los 12 meses de intervención.

3.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio piloto de 1 años de duración se encuentra enmarcado dentro del PREDIMED-Plus (<http://www.predimedplus.com>), un ensayo de campo

prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, el cual pretende estudiar en 6874 individuos con obesidad y síndrome metabólico el efecto de una intervención intensiva de pérdida de peso sobre el estilo de vida con dieta Mediterránea hipocalórica, promoción de actividad física y soporte conductual sobre la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, en comparación con un grupo control, al que solo se le pauta una dieta Mediterránea, sin impartir consejos ni establecer objetivo alguno sobre restricción de calorías, pérdida de peso o actividad física. El protocolo completo del estudio PREDIMED-Plus donde se describe su justificación, diseño, pacientes, métodos y otros aspectos organizativos se encuentra disponible en su totalidad en la página web de PREDIMED: <http://www.predimedplus.com>.

Este ensayo a gran escala empezó a finales del 2013 gracias a la concesión de un proyecto FIS colaborativo financiando a 10 grupos de investigación durante 3 años (PI13/00462- IP coordinador: Jordi Salas-Salvadó), por la Acción Estratégica de Salud del Instituto Salud Carlos III (ISCIII). En 2014 se incorporaron otros 12 grupos al ensayo tras concederse otro proyecto coordinado del ISCIII (IP-Dr. Josep Vidal). La concesión de un proyecto de la European Research Council al Dr. Miguel A. Martínez-González ha contribuido también sustancialmente a la financiación. Este ensayo ha reclutado con éxito a 6874 mujeres y hombres (de 55 a 75 años) entre septiembre de 2013 y diciembre de 2016 en 23 centros del estado español. Para la presente convocatoria, se muestran los resultados del estudio piloto realizados con los primeros 626 individuos reclutados y aleatorizados en el estudio de los primeros 1013 candidatos que se evaluaron, donde se ha evaluado la efectividad y la viabilidad de la intervención PREDIMED-Plus sobre la pérdida de peso, marcadores de adiposidad y otros factores de riesgo cardiovascular intermedios a los 12 meses de intervención.

Destacar, que durante 2013-2016 PREDIMED-Plus ha dedicado todos los esfuerzos y activos a la puesta en marcha, reclutamiento y seguimiento de participantes, el cual fue superando con creces, ya que el objetivo inicial era incluir 6000 participantes, 3000 participantes por cada grupo de intervención. Así mismo, como en el estudio PREDIMED-I, se ha precisado al menos 1 año de funcionamiento para obtener publicaciones en revistas de alto impacto. Hasta el momento son ya 14 las publicaciones indexadas en revistas de impacto y son varios los artículos sometidos a publicación que se encuentran bajo revisión. Mencionar también, que actualmente son 47 las propuestas de artículos, con diseño transversal principalmente, que han sido evaluadas positivamente por el Steering Committee para su realización.

3.5 SUJETOS DE ESTUDIO

Los participantes del ensayo clínico PREDIMED-Plus son hombres (55-75 años) y mujeres (60-75 años) con sobrepeso/obesidad y con síndrome metabólico (definido como la presencia de al menos 3 de los 5 criterios individuales según Alberti y cols., 2009). Los pacientes con diabetes tipo 2 no representan más del 25% del total de participantes. Brevemente, los criterios de exclusión son: presentar alguna situación con un claro o potencial conflicto con la intervención, como por ejemplo, la institucionalización, historia previa de enfermedades cardiovasculares, cáncer maligno, previa o futura cirugía bariátrica, alcoholismo, etc. (todos los criterios de exclusión y detalles adicionales de la intervención se incluyen en el protocolo del estudio, el cual está disponible en www.predimedplus.es).

3.6 RECLUTAMIENTO Y ALEATORIZACIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Los pacientes fueron reclutados por los médicos de familia de Centros de Salud de Atención Primaria (CAP) adscritos a los 23 centros distribuidos por el territorio español. Cada centro asumió el objetivo de reclutar, educar y seguir a 300 participantes, 150 en el grupo de asistencia médica habitual y 150 en el grupo de intervención intensiva. Sin embargo el número total efectivo de participantes aleatorizados por cada centro ha sido diferente a lo previamente establecido. Los candidatos se entrevistaron telefónicamente e informados sobre el estudio, e se les invitó a asistir a una visita en los CAPs para ser aleatorizados si cumplían con la elegibilidad y firmaban el consentimiento. Los participantes realizaron la visita inicial del estudio únicamente en el caso de satisfacer los siguientes puntos: a) cumplir con los criterios de inclusión y, además, b) asistir a las 3 visitas de cribado realizadas a fin de determinar la adherencia de los participantes a los procedimientos del estudio. Tras la visita inicial, los participantes se aleatorizaron estratificando por centro, sexo y grupo de edad (<65, 65-70, >70) al grupo de Intervención intensiva o grupo control.

Cabe destacar, que se permitió la inclusión en el mismo grupo de matrimonios o parejas, que fueron aleatorizados conjuntamente. Los centros reclutadores sometieron mediante un sistema centralizado basado en internet la identificación del participante. El sistema informático automáticamente asignó al participante o la pareja de participantes al grupo de intervención sin que existiera la posibilidad de que pudiera cambiarse el grupo de intervención desde aquel momento. En los casos específicos de parejas en las que el cónyuge fue reclutado en diferente momento, el último cónyuge que ingresó al estudio fue asignado (no al azar) al mismo brazo de estudio que su compañero para asegurar, un alto cumplimiento de la intervención y evitar contaminación, y conflictos potenciales entre parejas del mismo hogar.

4. IDENTIFICACIÓN DE LAS ACTUACIONES REALIZADAS

4.1 INTERVENCIONES

A) Grupo de intervención intensiva:

A los participantes del **grupo de intervención intensiva** de estilo de vida se les prescribe una dieta Mediterránea tradicional, hipocalórica, acompañada de un programa de actividad física y soporte conductual, con objetivos específicos de pérdida de peso, incluyendo la auto-monitorización y un seguimiento frecuente durante el estudio. Durante los seis primeros meses, se animó a los participantes a alcanzar una reducción del 10% de su peso inicial y una reducción de entre el 5 y el 10% de su circunferencia de la cintura. Los objetivos del ensayo durante los primeros seis meses fueron obtener una pérdida media de peso superior al 8% del peso inicial y una reducción media superior al 5% de la cintura.

Brevemente, la intervención intensiva del estudio PREDIMED-Plus pretende seguir una estrategia de comportamiento centrado en modificar el patrón dietético, no solo la ingesta de ciertos macronutrientes y de actividad física de la persona para lograr la adecuación a una dieta Mediterránea hipocalórica y una mayor actividad física diaria. Para ello es necesario utilizar técnicas cognitivo-conductuales comunes, de autocontrol, retroalimentación y refuerzo, mejora de la auto-eficacia, utilización de incentivos, prevención de recaídas, resolución de problemas, así como entrevistas motivacionales individuales y grupales.

A los participantes de este grupo, se les refuerza y motiva para que sigan las pautas de dieta y ejercicio físico adecuados a sus necesidades para cumplir con el objetivo de descenso de peso corporal y su mantenimiento a largo plazo mediante entrevistas individuales y sesiones grupales (3 contactos mensuales en el primer año y 2 contactos mensuales a partir del segundo año de intervención, controlándose la asistencia a dichas sesiones). Además, reciben de forma gratuita aceite de oliva virgen extra (1 litro/mes) o frutos secos (125 g al mes), alimentos ricos en grasa vegetal típicos de la dieta Mediterránea tradicional, que contribuirán a una mayor palatabilidad de la dieta y a mantener un grado de adherencia a la intervención adecuado a largo plazo.

En esta dieta Mediterránea hipocalórica se pauta una restricción energética de aproximadamente 600 kcal, (o el 30% de las necesidades energéticas estimadas), y consiste en un 35-40% del total de ingesta de calorías diarias en forma de grasa (8-10% AGS), 40-45% hidratos de carbono (de bajo índice glicémico) y un 20% de proteínas. El patrón alimentario mediterráneo consiste en fomentar mediante cuestionarios específicos el consumo de alimentos del grupo A y disminuir los del grupo B: A) Patrones de alimentación tradicionales mediterráneos basados en alimentos enteros o mínimamente procesados (aceite de oliva virgen extra, frutos secos, frutas y verduras, ensaladas, cereales integrales, alimentos ricos en fibra y yogures bajos en grasa). B) Patrones no mediterráneos: bebidas azucaradas, comida rápida, productos refinados (pan blanco), arroz blanco, pasta (excepto las pastas de grano integral), patatas fritas, patatas cocidas, grasas trans, dulces, tortas, pasteles, azúcar, platos precocinados, embutidos o procesados y patés.

La dieta pautada a los participantes va acompañada de menús quincenales, alimentos que pueden sustituir, listas de compra y recetas de temporadas, los cuales son continuamente renovados y accesibles para todo el consorcio PREDIMED-Plus a través de la web. Los dietistas-nutricionistas en cada uno de los 23 centros del estudio, son los responsables directos de todas las intervenciones dietéticas y de cumplir con lo establecido en el protocolo.

La entrevista individual (cara-cara) lleva a cabo en los CAPs y duran aproximadamente 1 hora. Cada una de estas visitas es adaptada a las condiciones de la persona en relación a su situación clínica, preferencias y creencias, introduciendo los cambios dietéticos pertinentes dirigidos a lograr la dieta aconsejada en cada caso así como los cambios oportunos de su estilo de vida. Los objetivos son pactados de manera consensuada entre ambas partes, participante-dietista, en relación a lo que la persona perciba que es una meta alcanzable y factible. El objetivo principal es lograr cambiar el patrón de dieta, no sólo la ingesta de ciertos macronutrientes. La dietista instruye a la persona para que logre cambiar el tamaño de las raciones, la frecuencia de consumo o los métodos culinarios de preparación a fin de adherirse al máximo a la intervención. En las visitas individuales de seguimiento se tiene en cuenta los logros conseguidos (pérdida de peso, disminución de los perímetros, mejora de la calidad de la dieta, etc) por la persona en los meses anteriores, considerado estos como un indispensable punto de apoyo para proporcionar una mejora de la autoestima y auto-recompensa.

Además de la dieta pautada por escrito, se hace la explicación oral correspondiente sobre los alimentos y hábitos de cocina propios de la dieta Mediterránea hipocalórica. Un papel importante de la dietista es que se asegure que la persona haya comprendido adecuadamente la dieta pautada.

En todas las visitas individuales se debe: a) registrar el cuestionario de 17 puntos de adhesión a una dieta Mediterránea hipocalórica, b) medir el peso corporal, la cintura y la cadera siguiendo las indicaciones establecidas en un protocolo del manual de medidas antropométricas, c) realizar una entrevista motivacional de acuerdo con los logros conseguidos, d) fomentar el autocontrol y auto-monitorización de las personas, facilitando dípticos preparados de recogida de datos para el auto-registro; auto-control del peso, cintura y cadera y, e) recomendar de forma personalizada la realización de ejercicio físico siguiendo lo establecido en un protocolo de actividad física. Mencionar que en la primera sesión del inicio de cada una de las temporadas (primavera-verano y otoño-invierno), así como en las semanas previas a la Navidad se proporciona a las personas material escrito sobre recomendaciones en relación a la intervención dietética y la modificación de estilo de vida tales como: a) lista semanal de la compra de acuerdo con la estación del año, b) plan semanal de comidas (con menús detallados) adaptado a la lista de la compra, c) recetas de cocina para los menús sugeridos y, d) material escrito con recomendaciones generales sobre las comidas diaria, comidas fuera de casa, en fiestas y celebraciones, trucos para evitar comer entre horas, para aumentar la práctica de la actividad física y la descripción de 4-5 alimentos mediterráneos bajos en calorías.

Además del suministro de alimentos y las entrevistas individuales, en las reuniones grupales mensuales (un total 12 reuniones grupales por año), con una duración aproximada de 1 hora, también son varios los aspectos para ayudar al conseguir el cambio: a) 6 sesiones corresponden a aspectos dietéticos para persuadir al persona a lograr el cambio de comportamiento alimentario hacia un patrón Mediterráneo hipocalórico, b) 3 sobre cómo aumentar la actividad física, y c) 3 sobre técnicas motivacionales y refuerzo. Además de las visitas mensuales individuales y grupales se mantendrán contactos personales mediante una llamada telefónica mensual para conseguir objetivos, motivación y resolver posibles dudas

Otro objetivo para los participantes de este grupo, es promover la actividad física de forma progresiva, combinando el ejercicio físico aeróbico, con ejercicios de fuerza, flexibilidad y equilibrio, integrando e implementando el uso de distintas herramientas para dicho fin. A los participantes de este grupo se les motiva y se les evalúa mediante la combinación de resultados del RAPA1 y el test de la silla, cada 3 meses con entrevistas individuales y sesiones grupales (3 al año) para que aumenten gradualmente su nivel de actividad física. En base a dicha evaluación se procede con las recomendaciones de actividad físicas personalizadas. El programa de intervención en actividad física tiene como objetivos: 1) conseguir cumplir las recomendaciones mínimas de actividad física para su edad; 2) desarrollar un estilo de vida activo y reducir el tiempo que los participantes pasan en comportamientos sedentarios. Las recomendaciones mínimas de actividad física son por orden de prioridad: 1) acumular un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada, o bien 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa cada semana, o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas; 2) realizar 2 veces o más por semana actividades de fortalecimiento y; 3) realizar actividades físicas para mejorar su equilibrio e impedir las caídas, 3 o más días a la semana

4. Realizar ejercicios de flexibilidad después del ejercicio aeróbico.

Para el cumplimiento del objetivo 1, los participantes deben cumplir con las recomendaciones mínimas de actividad física aeróbica y fuerza al año de la intervención, independientemente de su nivel inicial de actividad física. También se

fomentaran actividades de flexibilidad y de equilibrio corporal. La prescripción de actividad física que se da a los pacientes está basada únicamente en actividad física de intensidad moderada, que sería el equivalente al esfuerzo que se realiza caminando de forma rápida, y trotar o hacer footing. El participante podrá realizar actividad de intensidad vigorosa tal como correr o deportes de equipo bajo su responsabilidad. También se fomentará la realización de actividades físicas de fuerza de los principales grupos musculares al menos 2 días/semana (sesiones de 30-40 minutos/día) y ejercicios de flexibilidad al menos 3 días/semana mediante la explicación y entrega de una ficha de ejemplos de ejercicios de fuerza, equilibrio y flexibilidad. También, se aconsejarán algunos ejercicios dirigidos de fuerza como el bosu y fitball, y de equilibrio como Tai Chi o Yoga.

Para el cumplimiento del objetivo 2, se promueve que los participantes tengan un estilo de vida activo utilizando la información de un cuestionario de oportunidades que recoge la actividad física que realiza y otras actividades que podrían realizar. El mantenimiento de actividades habituales así como la opción de realizar nuevas actividades, serán las recomendaciones que se les dan a los participantes, las cuales son revisadas periódicamente. De especial importancia es reducir el tiempo sedentario de aquellos que han sido categorizados como sedentarios según el cuestionario NHS (7 o más horas sentado al día).

Las herramientas complementarias para fomentar la práctica regular y progresiva de actividad física, en el grupo de intervención son: a) podómetros, que se entregan gratuitamente para el incremento de la actividad física aeróbica, con el propósito de que los pacientes alcancen al menos 5 días a la semana los 10,000 o más pasos diarios; b) materiales audiovisuales (videos) y folletos con dibujos y explicaciones para incidir en las recomendaciones de actividad física incluyendo el ejercicio físico aeróbico, ejercicios de fuerza, flexibilidad y equilibrio. Asimismo se dispone de fichas con ejercicios de cintas para ejercitar la fuerza de grupos musculares superiores e inferiores y registros para anotar los ejercicios de fuerza y equilibrio, así como los pasos realizados diariamente.

El apoyo conductual se basa en dar estrategias y herramientas prácticas para la resolución de problemas relacionados con el consumo excesivo de productos hipercalóricos y comportamientos sedentarios y, así fomentar el autocontrol y automanejo de los participantes en la vida cotidiana.

B) Grupo control:

Los participantes del grupo control reciben la atención habitual por médicos de atención primaria y todo el material escrito educativo así como las instrucciones para el seguimiento de la dieta Mediterránea recomendada en el ensayo PREDIMED-I. A los participantes del grupo control se les ofrece una sesión grupal cada seis meses por parte del equipo de dietistas que consisten en explicaciones sobre cómo seguir la dieta Mediterránea, sin impartir consejos ni establecer objetivo alguno sobre restricción de calorías, pérdida de peso o actividad física. A estos participantes también se les proporciona de forma gratuita, y al igual q al grupo de intervención, aceite de oliva virgen (6 litros cada 6 meses) y frutos secos (750 g cada seis) si asisten a estas sesiones, con el objetivo de fidelizarlos al ensayo.

Todos los participantes tienen la posibilidad de contactar vía telefónica con el equipo durante todo el estudio para la resolución de dudas.

5. LA IMPLICACIÓN Y SINERGIAS DE LOS DIFERENTES SECTORES QUE HUBIERAN PARTICIPADO

Para la planificación e implantación del ensayo PREDIMED-Plus son varios los sectores que han unido fuerzas y experiencia científico-profesional del ámbito de investigación clínica y la epidemiológica nutricional. Únicamente con la sinergia de todos ellos se ha conseguido consolidar el presente marco de trabajo del estudio de PREDIMED-Plus.

Por un lado, diferentes centros españoles de atención primaria y hospitales adheridos a los centros de investigación del estudio PREDIMED-Plus han hecho posible llevar a cabo la intervención con el objeto de maximizar el reclutamiento y la implicación entre los centros sanitarios que participan en este ensayo clínico. De este modo, se han visto reforzadas las comunicaciones ya existentes entre los diferentes ámbitos sanitarios de ambulatorios y hospitales, en conjunción a los centros de investigación punteros de nuestro país y que participan en el ensayo PREDIMED-Plus.

A ello se suma la fuerte experiencia investigadora, y a su vez sólida colaboración, existente entre los grupos de investigación que previamente participaron en el consorcio PREDIMED y que, nuevamente con PREDIMED-Plus permanecen en plena sintonía de trabajo y cooperación.

Asimismo, la extendida red de Biobancos establecida entre los grupos integrantes del ensayo PREDIMED-Plus permite la idónea conservación y manipulación de todo el material biológico recogido en este estudio, con el fin de asegurar la máxima calidad en los resultados analíticos obtenidos.

Además, cabe mencionar la labor de miembros de la industria española de frutos secos y aceite de oliva, que sin haber tomado parte en el diseño, ejecución ni posterior análisis de datos del estudio, han donado sus productos como parte de la intervención de PREDIMED-Plus. Por último, destacar la importante labor de apoyo en la financiación y difusión de los resultados científicos por parte de diferentes instituciones científicas nacionales, tales como el Instituto de Salud Carlos III.

6. LA EVALUACIÓN DE PROCESO Y DE RESULTADOS: METODOLOGÍA, INDICADORES Y EL IMPACTO SOBRE LA SALUD DE LA POBLACIÓN DIANA

6.1 EVALUACIÓN DEL PROCESO

Como indicadores de evaluación de la intervención, se han tenido en cuenta diversos parámetros, entre los cuales los más relevantes son:

- Los cambios en la puntuación del cuestionario de 17 ítems de adherencia a la DietMed hipocalórica (indicando de 0 a 17 puntos de menos a más adherencia)
- Los cambios en el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (con 142 ítems)
- Los cambios en diferentes aspectos de la AF en el tiempo libre, tales como el tiempo dedicado a la AF total y a sus diferentes intensidades., evaluado mediante el cuestionario validado y abreviado REGICOR.

6.2 RESULTADOS OBTENIDOS

Es importante destacar que además del resumen de los resultados principales de este estudio piloto que a continuación aquí se mencionan, se adjunta como anexo 1 y 2, el documento original de la investigación bajo el título "*Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial*", la cual ha sido recientemente publicada en la prestigiosa revista internacional '[Diabetes Care](#)', donde se encuentran de forma detallada al completo todos los resultados derivados de la misma. Así mismo, como anexo 3, se adjunta la investigación donde se detalla al completo el diseño y la metodología del estudio PREDIMED-Plus, bajo el título "Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial", la cual ha sido también recientemente publicada en la revista "[International Journal of Epidemiology](#)".

En lo que respecta al cumplimiento o adherencia de la intervención, es importante destacar que los cambios en la dieta y la actividad física fueron en la dirección esperada, mostrando mayores mejoras el grupo de intervención a los 12 meses de seguimiento. El grupo de intervención aumentó de forma significativa en 11 de los 17 puntos del cuestionario de adherencia a la dieta Mediterránea hipocalórica, observándose una diferencia neta de 2 puntos en grupo de intervención en comparación con el grupo control [2.1 (1.7, 2.6) $p < 0.001$]. Así mismo, en el grupo de intervención, la reducción de la ingesta energética a los 12 meses fue más pronunciada que en el grupo control [-221 kcal/día (-291, -150) vs. -120 kcal/día (-192, -48), respectivamente, $p = 0.05$], observándose una menor ingesta de hidratos de carbono (diferencia entre grupos: -24.7 g/día (-38.0, -11.3) $p < 0.001$), reflejada principalmente por una reducción de la ingestas de fuentes de alimentos que aportan hidratos de carbono refinados. Después de 12 meses de seguimiento, en el grupo de intervención también se observó un incremento de la actividad física total en el tiempo libre [108.0 METs.min/día (64.2, 151.8)] en comparación al grupo control [104.0 METs.min/día (37.8, 170.1) $p = 0.002$].

El objetivo principal fue evaluar el efecto de la intervención PREDIMED-Plus sobre la pérdida de peso corporal tras 12 meses de seguimiento. Después de 12 meses de intervención, los participantes asignados al grupo de intervención perdieron un promedio de peso de 3.2 kg (3.7%) versus a los 0.7 kg (0.8%) observado en los participantes del grupo control, con una diferencia media significativa de -2.5 kg (IC del 95%: -3.1, -1.9) a favor del grupo de intervención. En este contexto, la pérdida de peso de al menos el 5% ocurrió en el 33,7% de los participantes asignados al grupo de intervención en comparación con el 11,9% en el grupo control. Destacar que la proporción de participantes que pasaron de tener un índice de masa corporal (IMC) al inicio de ≥ 30 kg/m² a un IMC < 30 kg/m² a los 12 meses fue significativamente superior en el grupo de intervención [15.7% (11.6, 19.7)] que en el grupo control [6.7% (3.7, 9.6)].

Cambios en parámetros de adiposidad y diferentes marcadores intermedios de riesgo cardiovascular. Respecto a la circunferencia de la cintura, el grupo de intervención demostró reducciones más pronunciadas a los 12 meses [-3.1cm (-3.8, -2.5)], en comparación al grupo control [-0.7cm (-1.3, 0.03)], resultando en diferencias significativas entre los dos grupos [-2.5cm (-3.4, -1.5) $p < 0.001$]. Igualmente, en el grupo de intervención se constataron mejoras significativas en varios parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa (glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina e índice HOMA-IR para la sensibilidad de la insulina), así como la reducción del colesterol (favoreciendo el colesterol-HDL) y

la presión arterial. Estas mejoras, sin embargo, no fueron observadas en el caso del grupo control. Es importante destacar que en aquellos participantes con diabetes o en riesgo de diabetes, los beneficios de la intervención en el estilo de vida fueron particularmente prominentes en parámetros vinculados con el control de la glucosa. Respecto a los cambios a los 12 en marcadores emergentes de riesgo cardiovascular, los participantes del grupo de intervención solo mostraron una reducción significativamente mayor de los niveles circulantes de leptina, IL-18 y MCP-1 en comparación con el grupo control ($p < 0.05$)

Es importante mencionar, que en este estudio la pérdida de peso máxima se logró a los 12 meses, sin observarse evidencia alguna de la recuperación de esta, destacando así la eficacia sostenida de la intervención intensiva de estilo de vida PREDIMED-Plus para disminuir la adiposidad y mejorar los factores de riesgo cardiovascular en adultos mayores con sobrepeso/obesos con síndrome metabólico, así como en individuos con o en riesgo de diabetes. Con todo ello, se pone en evidencia el impacto positivo de la intervención PREDIMED-Plus sobre importantes parámetros de salud de la población diana: personas mayores con alto riesgo cardiovascular.

Así, en el presente proyecto piloto del ensayo PREDIMED-Plus, se ha constatado la efectividad y la viabilidad de la intervención intensiva PREDIMED-Plus de estilo de vida sobre la pérdida de peso a los 12 meses de la intervención. Ello sugiere que este programa multifacético e intensivo de intervención en el estilo de vida dirigido a la pérdida de peso (incluyendo dieta Mediterránea con restricción de energía, actividad física y apoyo conductual) puede representar una estrategia eficaz a largo plazo para reducir la excesiva morbi-mortalidad cardiovascular en esta población.

En base a estos resultados y a la evidencia científica previa reportada por el estudio PREDIMED sobre los beneficios cardiovasculares de la dieta Mediterránea hasta el momento, los investigadores de PREDIMED-Plus podemos prever que el mantenimiento de esta pérdida de peso, en respuesta al programa de estilo de vida PREDIMED-Plus, se pueda sostener o acentuar a lo largo de los años, e influir de manera incluso más notoria sobre la prevención de eventos cardiovasculares mayores.

7. CONTINUIDAD Y SOSTENIBILIDAD DEL PROYECTO PREVISTA EN LOS PRÓXIMOS AÑOS, Y LA FINANCIACIÓN ECONÓMICA CON LA QUE SE CUENTA PARA DESARROLLARLOS.

El ensayo clínico PREDIMED-Plus cuenta con los medios económicos, recurso humanos y de infraestructura necesaria para completar con éxito la totalidad de los 6 años de intervención y 2 años adicionales de seguimiento de la cohorte, ya que se ha establecido un compromiso con los centros sanitarios y de investigación involucrados en el proyecto.

En lo que respecta a la financiación económica, es importante mencionar que el estudio PREDIMED-Plus ha sido financiado por el organismo de financiación oficial para la Investigación Biomédica del gobierno español, el Instituto de Salud Carlos III, a través del Fondo de Investigación para la Salud (FIS) que es cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, mediante la concesión de tres proyectos FIS colaborativo coordinados liderados 2 por el Dr. Jordi Salas-Salvadó y 1 por el Dr. Josep Vidal: PI13/00673, PI13/00492, PI13/00272, PI13/01123, PI13/00462, PI13/00233, PI13/02184, PI13/00728, PI13/01090, PI13/01056, PI14/01722, PI14/00636, PI14/00618, PI14/00696, PI14/01206, PI14/01919, PI14/00853,

PI14/01374, PI16/00473, PI16/00662, PI16/01873, PI16/01094, PI16/00501, PI16/00533, PI16/00381, PI16/00366, PI16/01522, PI16/01120, PI17/00764, PI17/01183, PI17/00855, PI17/01347, PI17/00525, PI17/01827, PI17/00532, PI17/00215, PI17/01441, PI17/00508, PI17/01732, PI17/00926. Este estudio también ha sido sustancialmente financiado por el Consejo Europeo de Investigación ERC- (Advanced Research Grant), ayuda concedida al Dr. Miguel Á. Martínez-González; y otras fuentes de financiación incluyendo: La Recercaixa (2013ACUP00194, ayuda concedida al Dr. Jordi Salas-Salvadó), la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013; PS0358/2016), la Generalitat Valenciana (PROMETEO/2017/017), ayudas SEMERGEN y fondos FEDER (CB06/03).

Mencionar que, además de garantizar la calidad de su ejecución, su gestión y corregir cualquier defecto o desvío que pueda detectarse en el estudio, tanto el Steering Committee del PREDIMED-Plus, como el resto de los miembros del Comité Ejecutivo tienen también un compromiso adquirido de buscar la obtención de financiación a través de convocatorias a proyectos tanto nacionales como internacionales.

Asimismo, el ensayo PREDIMED-Plus cuenta con un gran número de miembros investigadores con una amplia experiencia en investigación en diversas áreas incluyendo Endocrinología y Nutrición, Medicina Clínica, Genética, Epidemiología y Salud Pública y Bioquímica, y la realización de ensayos clínicos en el ámbito de la alimentación y cambios del estilo de vida en grandes poblaciones que hace a este equipo difícilmente superable. A su vez, tal como se ha mencionado anteriormente, algunos de estos profesionales conforman el denominado Steering Committee, organismo interno del estudio que garantiza la correcta organización y coordinación de la intervención en todos sus aspectos prácticos del trabajo de campo, la recolección y procesamiento de datos, así como la posterior producción científica de gran calidad. Además, el ensayo PREDIMED-Plus cuenta con un Comité Científico Asesor Externo de Monitorización "*Data Safety Monitoring Board*", un órgano externo e independiente al estudio, constituido por investigadores internacionales con una amplia experiencia, que tiene como objeto velar por el correcto funcionamiento de la intervención, incluyendo aspectos como la seguridad y la calidad de la misma.

8. EL PLANTEAMIENTO INNOVADOR Y ORIGINAL.

El presente proyecto cumple con diversos objetivos enmarcados en la estructura de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación. En primer lugar, cabe destacar que el proyecto PREDIMED-Plus es un estudio de intervención clínica multicéntrico donde participan diferentes grupos de investigación de todo el país, consolidando y fomentando la coordinación entre los mismos. Asimismo, comporta un intercambio de conocimientos entre investigadores asegurando mejores resultados para un objetivo final común. Además, el presente proyecto supondrá la movilidad y desarrollo de la carrera investigadora de excelencia de los investigadores implicados en el estudio tanto a nivel nacional como internacional. En el estudio PREDIMED-Plus se ha incorporado un Comité Científico Asesor Externo de Monitorización que incluye profesionales de diferentes partes del mundo (Meir J. Stampfer (Univ. Harvard, EEUU, Chair), Arne Astrup (Univ. Copenhague), Joan Sabaté (Univ. Loma Linda, EEUU) y Francisco Fernández Avilés (Univ. Complutense, RECAVA), fomentado así la internacionalización del proyecto. Además se han consolidado lazos de colaboración con grupos internacionales de

reconocido prestigio en nutrición (Escuela del Prof. Walter Willet de Harvard, Escuela de los profesores Fraser y Sabaté de Loma Linda, la Escuela del Prof. Pi-Sunyer de Columbia University, el Professor E Rimm de Boston, Escuela del profesor Astrup de Dinamarca, Escuela de diabetes del profesor Jenkins de Toronto, etc).

Por el hecho de ser un estudio multicéntrico dónde se seguirán 6874 participantes durante varios años, este estudio comportará un aumento en la captación de personal y de recursos humanos para la ejecución del mismo. En este sentido, uno de los investigadores de PREDIMED-Plus, el Prof. Miguel Ángel Martínez-González, consiguió una ayuda del European Reserach Council cuya financiación está ayudando parcialmente a cubrir los gastos de aquellos grupos menos financiados y a los grupos más activos reclutando. También algún grupo ha conseguido ayudas de comunidades autónomas u otras entidades. Igual que en PREDIMED I, un estudio de intervención clínica de este calibre comporta la formación de doctores, personal investigador, y técnicos, que posteriormente pueden seguir con su formación post-doctoral en el mismo país u otros. El estudio PREDIMED-Plus fomentará además de la formación de nuevos talentos en el sector de la investigación, el contacto e intercambio de conocimientos con grupos de investigación de las universidades más prestigiosas del mundo.

Al ser un estudio que incluye en su intervención alimentos propios de la dieta mediterránea (frutos secos y aceite de oliva), supone una estrecha colaboración con la industria agroalimentaria y un posible beneficio para ella. Asimismo puede ayudar a impulsar las diferentes infraestructuras I+D de las industrias, promocionando también el consumo de alimentos típicos de nuestro mediterráneo y fomentado también los mercados y ventas de dicho sector, especialmente a nivel nacional. La estructura PREDIMED ha conseguido alianzas con el Sector del aceite de oliva Nacional que está proporcionando el aceite para todo el estudio. También se llegó a acuerdos con la American Pistachio Growers y el Almond Board de California, lo cual ha facilitado poder dar frutos secos a todos los participantes del estudio aunque de forma discontinua.

Por otra parte, se consolida el uso de infraestructuras científicas y técnicas punteras con la creación de un banco de muestras biológicas de participantes con Síndrome Metabólico para el futuro análisis de factores emergentes que se asocien con esta patología y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Otro punto a destacar, e importante enmarcado dentro de las bases de esta convocatoria, es la promoción de la salud con estrategias eficaces para la prevención de obesidad en nuestra sociedad. La obesidad es un grave problema de salud pública a escala mundial que se asocia a múltiples alteraciones metabólicas que condicionan para un mayor riesgo de morbimortalidad y una gran carga asistencial y económica. En este contexto, se conoce que la pérdida de peso inicial del 5 al 10% mediante cambios en el estilo de vida en individuos con obesidad se ha asociado a una serie de beneficios cardiometabólicos. Aunque estas evidencias apuntan a que dicha reducción del peso corporal podría venir acompañada de una disminución del riesgo cardiovascular, las evidencias son inconcluyentes ya que los principales estudios en la material han abordado la cuestión desde un programa dietético con restricción de algunos nutrientes en particular (dieta baja en grasas o baja en hidratos de carbono, por ejemplo). Más recientemente, gracias en gran medida a los resultados aportados por el estudio PREDIMED, donde se ha constatado el efecto cardioprotector de la Dieta Mediterránea, se ha enfatizado la

importancia de la calidad de la dieta en lugar de la restricción de algunos nutrientes en particular. Hasta la fecha, ningún estudio de gran envergadura ha abordado en una gran población y a largo plazo si la pérdida de peso, especialmente conseguida con un patrón alimentario de alta calidad, es efectivo para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Con el presente ensayo clínico PREDIMED-Plus se pretende implementar una herramienta eficaz para paliar el problema de la obesidad y demostrar su utilidad en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo y, asimismo, mejorar la calidad y esperanza de vida.

Todo ello supone un gran impacto a nivel clínico y asistencial, y también económico, dado que se prevé que los resultados cambien el modo de actuación ante el paciente con obesidad y síndrome metabólico (traslación del conocimiento a la práctica clínica).

Dado la originalidad e interés de este gran estudio multicéntrico para la comunidad científica, se prevé publicar los resultados en las mejores revistas de medicina general, endocrinología, nutrición y salud pública, al igual que ocurrió con PREDIMED I. Además, se prevé el establecimiento de un plan de difusión de los resultados obtenidos a través de la web no sólo dirigida al profesional de la salud sino también al consumidor, un plan de formación de médicos y personal de atención primaria, y un plan de difusión de resultados a través de medios de comunicación. Por último, los resultados del presente estudio serán presentados en diferentes congresos nacionales e internacionales.

9. LA CONTEMPLACIÓN DE CRITERIOS DE EQUIDAD Y PERSPECTIVA DE GÉNERO.

La intervención planteada en este ensayo clínico aporta, y seguirá haciéndolo en su continuación, grandes beneficios en el ámbito de la salud y ámbito social, ya que se realiza en una población diana de adultos de edad avanzada no institucionalizados con una proporción similar de hombre y mujeres con diversas condiciones metabólicas que comportan alto riesgo cardiovascular. Esta población representa un colectivo de individuos especialmente vulnerables, y en los que la calidad de vida se ve enormemente incrementada como consecuencia de los cambios de hábitos que plantea el programa PREDIMED-Plus, juntamente con el beneficio sobre diferentes aspectos de su salud física: desde la prevención y/o reversión de enfermedades cardiometabólicas, a la reducción del uso de fármacos, el aumento de la agilidad y el rendimiento físico, entre otros muchos.

Mencionar que la intervención PREDIMED-Plus, incluyen un enfoque integrado de género que implica la búsqueda de equidad en salud entre mujeres y hombres con sobrepeso y síndrome metabólico. Entendiendo por tal, que ellas y ellos tengan las mismas oportunidades de lograr una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo y, asimismo, mejorar la calidad y esperanza de vida. Es por ello que el estudio se diseñó contemplando la equidad en salud entre mujeres y hombres incluyendo en el total de la muestra estudiada, 6874 participantes, una proporción similar de mujeres, que es el 49% (n=3335) y de hombres, que es el 51% (n=3539). En este contexto, los análisis realizados en el estudio piloto, en términos de pérdida de peso, se llevaron a cabo en el total de la población, así como en hombres y mujeres por separado, para analizar la influencia del género, y los resultados obtenidos ponen en evidencia el impacto positivo de la intervención PREDIMED-Plus en términos de pérdida de peso tanto en mujeres como hombres. Así pues, los resultados del estudio piloto, y del ensayo PREDIMED-Plus en general, aportan evidencia científica rigurosa que apoya incluir

programas basados en los cambios del estilo de vida dentro de los centros sanitarios para la prevención de enfermedades cardiovasculares sin distinciones por género, ya que la muestra de estudio esta representa una proporción similar de hombres y mujeres.

También merece la pena mencionar que la muestra de estudio, está compuesta por una población de estatus económico y nivel educativo diferente, ambos considerados determinantes sociales que pueden ser causa de desigualdades en la salud, con el objetivo de abordar la igualdad de oportunidades en lo que respecta al tratamiento preventivo de la ECV en estos pacientes de riesgo cardiovascular elevado que aún no padecen una ECV, para que sea extrapolado en el contexto de un sistema de asistencia sanitaria universal y gratuita.

Por lo tanto, en relación a aspectos tan importantes como la equidad, consideramos que están bien contemplados en nuestro estudio ya que cualquier hombre o mujer, independientemente o no de sus circunstancias laborales, económicas y sociales, y que cumpla con los criterios de inclusión, han sido considerados para su inclusión en este programa. Asimismo, el hecho de que los dos grupos de estudio incorporen la dieta Mediterránea como pilar fundamental de la intervención, permite que tanto hombres y mujeres tengas posibilidades de mejora de su salud cardiometabólica. Por otra parte, la dieta Mediterránea está al alcance económico de todos, ya que se trata de un patrón dietético plenamente integrado en nuestro entorno y patrimonio cultural.