

# Consum de productes làctics i **risc de diabetis tipus 2** en una població mediterrània d'alt risc cardiovascular

ANDRÉS DÍAZ LÓPEZ

## INTRODUCCIÓ

**L**a incidència de diabetis tipus 2 (DT2) està augmentant a un ritme alarmant a tot el món i especialment en població d'edat avançada (Danaei *et al.*, 2011, p. 31-40). Una evidència científica convincent mostra que els canvis en la dieta i l'estil de vida són un element clau en la prevenció de la DT2 i les alteracions metabòliques associades a l'obesitat (Gillies *et al.*, 2007, p. 299; Hu *et al.*, 2001, p. 790-797). Dels molts grups d'aliments que poden associar-se amb la prevenció de la DT2, els productes làctics són uns dels que s'han investigat amb més freqüència. A causa del seu contingut de greixos saturats, els productes làctics es perceben com un aliment que té un impacte negatiu sobre la salut (Risérus *et al.*, 2009, p. 44-51). No obstant això, són aliments d'alta densitat nutricional que contenen proteïna d'alta qualitat, vitamines (A, D, B2, B12 i menaquinones) i minerals (calci, magnesi i potassi), que han demostrat tenir efectes beneficiosos sobre el risc de DT2 (Martini *et al.*, 2010, p. 341-354).

Una evidència científica escassa suggereix que la sensibilitat a la insulina es pot millorar quan es promou el consum de productes

làctics (Rideout *et al.*, 2013, p. 56; Stancliffe *et al.*, 2011, p. 422-430). A més a més, quatre metanàlisis d'estudis prospectius han observat recentment una reducció en el risc global de la incidència de DT2 en subjectes amb un consum més gran de productes làctics, especialment d'aquelles varietats de làctics amb un baix contingut en greix (Tong *et al.*, 2011, p. 1027-1031; Elwood *et al.*, 2010, p. 925-939; Aune *et al.*, 2013, p. 1066-1083; Gao *et al.*, 2013, e73965). No obstant això, els resultats dels estudis inclosos en aquestes metanàlisis han mostrat conclusions dispars: alguns han mostrat associacions inverses per als productes làctics baixos en greix (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Malik *et al.*, 2011, p. 854-861; Van Dam *et al.*, 2006, p. 2238-2243; Margolis *et al.*, 2011, p. 1969-1874), la llet sencera (Villegas *et al.*, 2009, p. 1059-1067; Elwood *et al.*, 2007, p. 695-698), la llet baixa en greix o la llet descremada (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Grantham *et al.*, 2013, p. 339-345), el formatge (Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584) i el iogurt (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Margolis *et al.*, 2011, p. 1969-1974), mentre que altres no van aconseguir trobar associacions entre el consum dels

diferents subtipus de làctics i la incidència de DT2 (Montonen *et al.*, 2005, p. 441-448; Vang *et al.*, 2008, p. 96-104; Kirii *et al.*, 2009, p. 2542-2550; Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828; Louie *et al.*, 2013, p. 816-821; Ruesten *et al.*, 2013, p. 412-419). Els estudis més grans inclosos en aquestes metanàlisis van ser duts a terme als Estats Units (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Malik *et al.*, 2011, p. 854-861; Van Dam *et al.*, 2006, p. 2238-2243; Vang *et al.*, 2008, p. 96-104) i Àsia (Kirii *et al.*, 2009, p. 2542-2550), i és limitada l'evidència procedent d'estudis europeus (Ruesten *et al.*, 2013, p. 412-419; Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390). A més, estudis recents duts a terme a la població europea que s'han centrat a valorar el consum de subtipus específics de làctics i el risc de DT2 han trobat resultats contradictoris.

En dos grans estudis prospectius a partir de dades de la cohort European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) —l'estudi EPIC-Interact (Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390), en què s'inclouen vuit països europeus, i l'estudi EPIC-Norfolk (O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917), que inclou una cohort basada en la població del Regne Unit—, només el consum de productes làctics fermentats, especialment el iogurt i el formatge fresc baix en greix, es van associar amb menys risc d'incidència de DT2. No obstant això, el consum total de làctics, làctics sencers, llet, formatge i productes fermentats sencers no es va associar amb DT2 (Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390; O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917). Per contra, en l'estudi EPIC-Potsdam (Ruesten *et al.*, 2013, p. 412-419) i en dos estudis prospectius realitzats en les poblacions anglesa i danesa (Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828) no es va trobar cap associació entre el consum de productes làctics i DT2.

Els estudis esmentats anteriorment van ser realitzats en individus

joves o de mitjana edat i aparentment sans. No obstant això, fins on sabem, cap estudi ha examinat l'associació entre el consum de làctics i el risc de DT2 en individus d'edat avançada amb alt risc cardiovascular.

### Hipòtesi

Un consum més gran de làctics s'associa amb menys risc de desenvolupar diabetis en una població mediterrània d'edat avançada amb alt risc cardiovascular.

### Objectius

L'objectiu principal del present estudi ha estat valorar l'associació entre el consum de productes làctics i el risc d'incidència de DT2 en una població mediterrània d'adults d'alt risc cardiovascular que prové de la cohort de l'estudi Prevenció con dieta mediterrànea (PREDIMED). També es pretén valorar l'associació de la substitució d'aliments alternatius per productes làctics amb el risc de desenvolupar DT2.

## MATERIAL I MÈTODES

### Disseny de l'estudi i participants

El present estudi es va realitzar amb dades de participants no diabètics amb alt risc de patir malaltia cardíaca coronària (MCC) que provenien de la cohort de l'estudi PREDIMED. L'estudi PREDIMED és un assaig clínic, amb grups paral·lels, multicèntric, aleatoritzat i controlat, que té com a objectiu determinar els efectes d'una dieta de tipus mediterrani en la prevenció primària de malalties cardiovasculars (MCV) en pacients d'alt risc cardiovascular. El reclutament dels participants es va dur a terme entre l'octubre de 2003 i el gener de 2009, i 7.447 participants van ser assignats aleatòriament a tres grups d'intervenció dietètica: dos grups de dieta mediterrània (complementada amb oli d'oliva verge o fruita seca) i un grup de control que va seguir les indicacions de realitzar una dieta baixa en greix segons

les recomanacions de l'American Heart Association. El disseny de l'estudi PREDIMED s'ha publicat en detall prèviament (Estruch *et al.*, 2013, p. 1279-1290). El comitè d'ètica dels centres de reclutament va aprovar el protocol de l'estudi i els participants van donar el seu consentiment informat.

Els criteris d'inclusió van ser: homes d'entre cinquanta-cinc i vuitanta anys i dones d'entre seixanta i vuitanta anys que no patien cap MCV a l'inici de l'estudi i presentaven almenys un dels dos criteris següents: a) diabetis tipus 2, o bé b) tres o més dels factors de risc cardiovascular següents:

— Tabaquisme (fumadors de més d'un cigarret al dia durant l'últim mes). Es consideraven fumadores aquelles persones que havien deixat de fumar durant l'últim any.

— Hipertensió arterial: individu amb pressió arterial igual o superior a 140/90 mmHg sense tractament o aquells que es tractaven amb antihipertensius independentment de les xifres de pressió arterial que presentessin.

— Valors plasmàtics de colesterol de lipoproteïnes de densitat alta (c-HDL) baixos (homes  $\leq 40$  mg/dL i dones  $\leq 50$  mg/dL) amb tractament hipolipemiant o sense al moment de l'inici de l'estudi.

— Hipercolesterolemia: individu amb xifres de colesterol de lipoproteïnes de densitat baixa (c-LDL) superiors a 160 mg/dL sense tractament o amb tractament hipolipemiant independentment de les xifres de c-LDL que presentessin a l'inici de l'estudi.

— Sobrepès o obesitat: índex de massa corporal (IMC) superior a 25.

— Història familiar de mort per malaltia cardiovascular prematura (familiars de primer grau, homes  $< 55$  anys o dones  $< 65$  anys).

Els criteris d'exclusió utilitzats per a l'estudi PREDIMED van ser els següents:

1. MCV documentada:

a) Cardiopatia isquèmica.

b) Accident vascular cerebral,

tant d'origen isquèmic com hemorràgic, transitori o amb seqüeles.

c) Vasculopatia perifèrica: clínic de claudicació intermitent, independentment de la seva gravetat.

2. Malaltia mèdica greu que limiti la capacitat de participació en un estudi d'intervenció dietètica.

3. Pacients institucionalitzats que no realitzin una vida autònoma o que no puguin mantenir-se drets.

4. Malalts immunodeprimits o amb infecció pel VIH.

5. Malalts alcohòlics crònics (ingesta diària d'alcohol >80 g/dia) o addictes a drogues.

6. Pacients amb un IMC >40.

7. Dificultat per canviar els hàbits alimentaris.

8. Pacients sense residència fixa en els últims anys o amb impossibilitat de poder atendre els controls semestrals.

9. Antecedents d'hipersensibilitat o reaccions al·lèrgiques a algun component de l'oli d'oliva o de la fruita seca.

10. Pacients que han rebut fàrmacs en fase d'investigació durant l'últim any.

11. Analfabetisme.

El consum de productes làctics no va ser una part específica de la intervenció; per tant, per al present treball les dades van ser analitzades com les d'una cohort prospectiva observacional, i només els participants sense diagnòstic de DT2 a l'inici de l'estudi van ser-hi inclosos ( $n = 3.833$ ). Els individus dels quals no disposàvem de les mesures de control de glucosa, del qüestionari de freqüència de consum d'aliments (QFCA) a l'inici de l'estudi, o que tenien una ingesta energètica diària inversemblant (<500 o >3.500 kcal/dia per a les dones i <800 o >4.000 kcal/dia per als homes) ( $n = 379$ ) van ser exclosos. Després de les exclusions, només els participants no diabètics a l'inici de l'estudi i en els quals es podria determinar la incidència de la DT2 durant el seguiment van ser analitzats ( $n = 3.454$ ).

## Determinació d'incidència de DT2

La diabetis va ser un objectiu secundari de l'estudi PREDIMED. La prevalença de DT2 va ser determinada mitjançant diagnòstic clínic o l'ús de medicació antidiabètica a l'inici de l'estudi. Els casos d'incidència (nova aparició) de DT2 durant el seguiment van ser diagnosticats mitjançant els criteris de l'American Diabetes Association: específicament, una glucèmia en dejú igual o superior als 126 mg/dl (7 mmol/L), o una glucosa plasmàtica a les dues hores igual o superior als 200 mg/dl (11,1 mmol/L) després d'una càrrega de 75 g de glucosa oral (prova de tolerància oral a la glucosa, PTOG). Tots els registres mèdics dels participants van ser revisats anualment a cada centre per metges investigadors. La identificació de nous casos de DT2, mitjançant un diagnòstic mèdic o una PTOG durant les anàlisis bioquímiques de rutina, quedava registrada en les històries clíniques dels participants. Aquests informes i tota la documentació mèdica del participant van ser enviats al comitè d'esdeveniments clínics de PREDIMED, els membres del qual no tenien coneixement del tractament assignat. Després de tres mesos es realitzava una segona prova per tal de confirmar el diagnòstic de DT2 seguint els mateixos criteris. En cas que el resultat fos positiu, aquest era confirmat pel comitè d'esdeveniments com a nou cas de DT2. Només els esdeveniments de DT2 que van ser confirmats entre l'1 d'octubre del 2003 i l'1 de desembre de 2010 es van incloure en aquesta anàlisi.

## Avaluació del consum de productes làctics

A l'inici de l'estudi i anualment durant tot el seguiment, la dieta va ser avaluada mitjançant un QFCA semiquantitatiu (consum diari, setmanal o mensual durant l'últim any) de 137 ítems, validat per a l'estudi PREDIMED, el qual incloïa aliments de tots els grups (Estruch *et al.*, 2013, p. 1279-1290). La ingesta

d'energia i de nutrients va ser calculada mitjançant taules espanyoles de composició d'aliments (Estruch *et al.*, 2013, p. 1279-1290). Pel que fa als productes làctics, en l'estudi de validació, el coeficient de correlació intraclasse entre el consum de productes làctics del QFCA i els registres de tres dies d'aliments va ser de 0,84.

Les respostes de cada ítem individual del QFCA que fan referència al consum de productes làctics es van convertir a mitjanes diàries de consum (grams/dia) i després es van combinar i classificar en: consum total de productes làctics baixos en greix (que inclou llet semidescremada i descremada i iogurts descremats); consum total de productes làctics sencers (que inclou llet sencera, llet condensada, batuts, iogurts sencers, cremes batudes, natilles, gelats i tot tipus de formatges: petitsuí, ricotta, mató, untable, semicurats i curats), i consum total de productes làctics, incloent-hi tot l'anterior. El consum de làctics també es va classificar pel subtipus de consum de llets (llet total, llet baixa en greix i llet sencera), iogurts (iogurt total, iogurts baixos en greix i iogurts sencers), formatges totals, i el consum total de productes làctics fermentats (incloent-hi tots els tipus de iogurts i formatges). El consum de productes làctics en el moment basal i en cada avaluació de seguiment es va ajustar pel consum d'energia total mitjançant el mètode residual.

## Avaluació de les covariants

Tant a l'inici com a l'any de seguiment, es van realitzar entrevistes a tots els participants, es van completar els qüestionaris següents i es van realitzar les determinacions següents: a) un qüestionari de quaranta-set ítems sobre educació, estil de vida, antecedents de malalties i ús de medicaments; b) una versió validada per a la població espanyola del Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire, que inclou les activitats físi-

ques realitzades en l'últim mes i en l'últim any, i el temps de pràctica de cadascuna d'aquestes activitats (Estruch *et al.*, 2013, p. 1279-1290). A més a més, les variables antropomètriques i de pressió arterial van ser determinades per personal qualificat.

### **Antropometria**

— El pes amb una bàscula calibrada. Els subjectes van ser pesats sense calçat i amb la roba mínima. Els resultats obtinguts es van expressar en kg, amb una precisió de 100 g.

— Els subjectes van ser mesurats sense calçat i amb un tallímetre de paret calibrat. Es va verificar que els individus es mantinguessin en posició ferma amb els talons units als eixos longitudinals d'ambdós peus.

— A partir del pes en quilograms i la talla en metres, es va calcular l'índex de massa corporal (IMC) en  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

— El perímetre de cintura es va determinar mitjançant una cinta mètrica inextensible amb el subjecte relaxat, dret i amb l'abdomen descobert. Es va mesurar la distància vertical entre la vora costal inferior i la vora superior de la cresta ilíaca, en els dos costats, i allà es va col·locar la cinta mètrica sense comprimir-la. Al final de l'expiració del subjecte es va prendre la lectura de la cinta mètrica.

### **Pressió arterial**

Es va determinar per duplicat mitjançant un oscil·lòmetre semiautomàtic (Omron HEM-705CP, Holanda), seguint el procediment recomanat per la Societat Espanyola d'Hipertensió (Estruch *et al.*, 2013, p. 1279-1290).

També es van obtenir de tots els participants mostres de sang després d'un dejuni nocturn. Les concentracions de glucosa plasmàtica en dejú i les concentracions sèriques de colesterol total, colesterol d'HDL i triglicèrids es van determinar mitjançant proves de laboratori de rutina utilitzant mètodes enzimàtics estandarditzats.

## **ANÀLISI ESTADÍSTICA**

L'anàlisi estadística es va realitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS (versió 19.0; SPSS, Chicago, IL).

Les dades descriptives de les característiques inicials dels participants es presenten com a mitjanes  $\pm$  desviacions estàndard (DS) i les variables categòriques es presenten com a nombres i percentatges. Per avaluar les diferències entre grups es va utilitzar l'anàlisi de variància (ANOVA) per a les variables quantitatives i la prova khi quadrat per a les variables categòriques.

El temps/persona de seguiment es va calcular com l'interval en dies entre la data d'aleatorització i la primera data de la visita de seguiment en la qual es va determinar un nou diagnòstic de DT2, la mort per qualsevol causa o la data de l'última visita de contacte, el que succeís primer. Es van construir models multivariants de regressió de Cox per estimar les *hazard ratios* (HR) i l'interval de confiança (IC) del 95 % d'incidència de diabetis segons el consum de làctics. Per reduir la variació interindividual i representar millor el consum de làctics a llarg termini, els participants es van dividir en tercils de consum mitjà acumulat de làctics ajustat per la ingesta total d'energia, i els dos tercils superiors es van comparar amb el tercil més baix com a referència.

Es va calcular i utilitzar la mitjana acumulada de consum de làctics d'acord amb les avaluacions dels ítems de tots els QFCA administrats a l'inici de l'estudi i anualment fins al final del seguiment. Però, com que després de desenvolupar DT2 els participants poden alterar el seu patró de dieta, només es van utilitzar les dades de tots els QFCA disponibles fins a un any abans de l'última data del diagnòstic o de la data de l'última visita de contacte en la qual es va determinar la DT2. Per exemple, si el diagnòstic de DT2 es va determinar entre l'aleatorització i el primer any de seguiment, es va utilitzar només el QFCA realitzat a l'inici

per estimar el consum dietètic. Per als models multivariants van ser considerats com a possibles factors de confusió, i es van incloure com a covariants, l'edat a l'inici de l'estudi (contínua), el sexe i l'IMC (continu) (model 1); els mateixos factors de confusió utilitzats en el model 1, més el grup d'intervenció (dieta mediterrània complementada amb oli d'oliva verge i/o fruita seca, o el grup de control), l'hàbit tabàquic (mai va fumar, exfumador o fumador actual), l'activitat física (equivalent metabòlic per minut al dia, MET/min/dia), el nivell educatiu (primària i/o secundària, o universitària/postgrau), la presència d'hipertensió o l'ús d'antihipertensius (sí/no) i les concentracions basals de glucosa en dejú, colesterol de HDL i triglicèrids (model 2). A més a més, per controlar millor la possible confusió per covariants dietètiques, també es va ajustar el model per les mitjanes acumulades de consum d'altres grups d'aliments (és a dir, verdures, llegums, fruites, cereals, carn, peix, oli d'oliva, fruita seca i alcohol) i es va introduir cada variable dietètica (totes les variables en quintils ajustats per la ingesta energètica total) en el model 2 multivariant (model 3). A més, totes les anàlisis van ser estratificades pel centre de reclutament.

També es van dur a terme anàlisis multivariants per examinar les HR per l'aparició de DT2 a causa de la substitució d'una porció al dia d'una combinació d'aliments alternatius per una porció al dia de productes làctics. Aquestes variables dietètiques es van incloure com a variables contínues en el mateix model multivariant (model 2). Les diferències en els seus coeficients  $\beta$ , variàncies i covariàncies es van utilitzar per estimar el coeficient  $\beta \pm$  DS (desviació estàndard) per l'efecte de substitució, i les HR i els IC del 95 % van ser calculats a partir d'aquests paràmetres.

Per avaluar la solidesa dels nostres resultats primaris, també vam portar a terme dues anàlisis de sensibilitat, repetint tots els mo-



dels, tenint en compte només els consumidors de làctics i utilitzant només el consum de làctics obtingut del qüestionari basal per avaluar el poder predictiu d'una sola mesura.

Finalment, per examinar l'efecte modificador del sexe, l'IMC i el grup d'intervenció, també es van incloure els termes d'interacció d'aquestes variables amb el consum de làctics en els models univariants. La tendència lineal (*P* per la tendència) es va determinar incloent-hi els valors mitjans per a les categories de consum de productes làctics com una variable contínua en el model. Tots els nivells de significació es van calcular a doble cara i el nivell de significació es va fixar en *P* < 0,05.

## RESULTATS

Durant una mitjana de 4,1 anys de seguiment (rang interquartílic: 2,5 a 5,7 anys), es van documentar 270 casos incidents de DT2. El consum mitjà acumulatiu del total de productes làctics en la població d'estudi va ser de 362 g/d, i els productes làctics descremats són els principals contribuïdors al consum de làctics (71 %). Els principals productes làctics consumits van ser: llet (63 %, de la qual el 85 % va ser semidescremada o descremada), iogurts (24 %, dels quals el 70 % van ser descremats) i formatges (11 %).

A la taula 1 es mostren les característiques generals basals dels participants estudiats segons els

tercils de consum mitjà acumulat de làctics total. Tal com es pot observar, els individus amb més consum estimat de productes làctics van ser els més grans, dones, de més elevat IMC i d'un nivell educatiu inferior. Aquests participants eren menys fumadors, més actius, i van presentar concentracions plasmàtiques de glucosa en dejú i triglicèrids més petites, i concentracions de colesterol total i c-HDL més grans. Els participants en el tercil més alt de consum de làctics també tenien menys consum d'energia total, i van presentar més probabilitats de tenir un patró de dieta més saludable i consumir menys alcohol en comparació amb aquells participants situats en el tercil més baix de consum de làctics.

TAULA 1. Característiques generals basals dels participants estudiats segons els tercils de consum mitjà acumulat de productes làctics total

|                               | Tercils (T) de consum de làctics total <sup>a</sup> |             |              | P-tendència         |
|-------------------------------|---|-------------|--------------|---------------------|
|                               | T 1   | T 2         | T 3          |                     |
|                               | (n = 1.151)   | (n = 1.152) | (n = 1.151)  | valors <sup>b</sup> |
| Consum de làctics total (g/d) | 182 ± 73  | 343 ± 39    | 561 ± 119    |                     |
| Edat (anys)                   | 66 ± 6  | 67 ± 6      | 67 ± 6       | < 0,001             |
| Dones, n (%)                  | 506 (44)  | 744 (64)    | 891 (77)     | < 0,001             |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )      | 29,7 ± 3,5  | 29,89 ± 3,5 | 30,44 ± 3,7  | < 0,001             |
| Perímetre de la cintura (cm)  |   |             |              |                     |
| Dones                         | 96,5 ± 10,6   | 97,5 ± 10,9 | 97,4 ± 10,21 | 0,16                |
| Homes                         | 104,1 ± 8,8   | 102,8 ± 9,0 | 103,2 ± 8,4  | 0,07                |
| Sobrepès/obesitat, n (%)      | 1.080 (94)  | 1.090 (95)  | 1.110 (96)   | 0,014               |
| Hipertensió, n (%)            | 1.039 (91)  | 1.056 (92)  | 1.044 (91)   | 0,64                |
| Tabaquisme                    |   |             |              | < 0,001             |
| Mai, n (%)                    | 560 (49)  | 754 (65)    | 842 (73)     |                     |
| Fumador, n (%)                | 250 (22)  | 154 (13)    | 140 (12)     |                     |
| Exfumador, n (%)              | 341 (29)  | 244 (22)    | 169 (14)     |                     |
| Nivell educatiu, n (%)        |   |             |              | < 0,001             |
| Primària                      | 789 (68)  | 895 (77)    | 932 (81)     |                     |

TAULA 1. Característiques generals basals dels participants estudiats segons els tercils de consum mitjà acumulat de productes làctics total. (Continuació)

|  | Tercils (T) de consum de làctics total <sup>a</sup> |               |               | P-tendència |
|--|---|---------------|---------------|-------------|
|  | T 1   | T 2           | T 3           |             |
| Secundària   | 231 (20)  | 176 (15)      | 152 (13)      |             |
| Universitària/postgrau   | 131 (12)  | 81 (7)        | 67 (6)        |             |
| Activitat física (MET/min/dia)                                       | 253,9 ± 232,6                                       | 222,4 ± 223,5 | 216,2 ± 206,1 | <0,001      |
| Medicació, n (%)   |   |               |               |             |
| Antihipertensius   | 873 (75)  | 905 (78)      | 879 (76)      | 0,20        |
| Estatines o altres fàrmacs hipolipemians                             | 580 (50)  | 591 (51)      | 1.148 (47)    | 0,07        |
| Bioquímica, mg/dL  |   |               |               |             |
| Glucosa en dejú  | 99,7 ± 15,5   | 97,3 ± 15,4   | 97,7 ± 16,8   | 0,002       |
| Colesterol total   | 218,7 ± 38,2  | 218,9 ± 37,5  | 222,7 ± 42,9  | 0,03        |
| Colesterol HDL   | 54,5 ± 14,2   | 56,2 ± 14,3   | 57,0 ± 13,8   | <0,001      |
| Triglicèrids   | 136,2 ± 78,9  | 129,1 ± 69,4  | 129,9 ± 68,6  | 0,049       |
| Grup d'intervenció: MeDiet + OOV / MeDiet + fruita seca / Control, n | 362/426/363   | 389/395/368   | 384/381/386   | 0,34        |
| Variables dietètiques  |   |               |               |             |
| Energia (kcal/d)   | 2.315 ± 554   | 2.196 ± 502   | 2.287 ± 519   | <0,001      |
| Proteïna (g/d) <sup>c</sup>  | 86,4 ± 13,6   | 91,1 ± 14,7   | 95,7 ± 13,3   | <0,001      |
| Hidrats de carboni (g/d) <sup>c</sup>                                | 240,2 ± 45,3  | 245,4 ± 39,9  | 248,4 ± 40,6  | <0,001      |
| Greix (g/d) <sup>c</sup>   | 96,1 ± 16,4   | 96,6 ± 16,6   | 95,3 ± 17,2   | 0,16        |
| Verdures (g/d) <sup>c</sup>  | 323,2 ± 139,3                                       | 330,8 ± 132,6 | 329,0 ± 138,3 | 0,38        |
| Fruites (g/d) <sup>c</sup>   | 355,8 ± 204,4                                       | 376,6 ± 190,1 | 381,7 ± 197,4 | 0,004       |
| Llegums (g/d) <sup>c</sup>   | 20,0 ± 13,1   | 20,0 ± 11,5   | 21,5 ± 14,1   | <0,001      |
| Cereals (g/d) <sup>c</sup>   | 157,3 ± 77,1  | 147,4 ± 70,8  | 130,8 ± 68,4  | <0,001      |
| Carn (g/d) <sup>c</sup>  | 135,6 ± 54,1  | 135,9 ± 55,4  | 124,8 ± 50,1  | <0,001      |
| Peix (g/d) <sup>c</sup>  | 100,9 ± 46,2  | 96,5 ± 45,2   | 95,9 ± 43,3   | 0,014       |
| Oli d'oliva (g/d) <sup>c</sup>                                       | 38,9 ± 15,0   | 38,7 ± 15,0   | 37,5 ± 15,4   | 0,05        |
| Fruita seca (g/d) <sup>c</sup>                                       | 10,2 ± 12,4   | 10,9 ± 13,0   | 9,5 ± 12,9    | 0,017       |
| Alcohol (g/d)  | 14,2 ± 18,6   | 7,8 ± 12,8    | 5,4 ± 10,5    | <0,001      |

<sup>a</sup> Els punts de tall estan basats en el consum total mitjà acumulat de làctics ajustat per ingesta d'energia total.

<sup>b</sup> Valors P de les diferències entre tercils obtinguts mitjançant ANOVA.

<sup>c</sup> Ajustats per ingesta d'energia total.

Les dades es presenten com la mitjana  $\pm$  DS o el nombre (%). Abreviatures: MeDiet + OOV: dieta mediterrània complementada amb oli d'oliva verge; MeDiet + fruita seca: dieta mediterrània complementada amb fruita seca.

A la taula 2 i la taula 3 es mostren les *hazard ratios* ajustades (95 % IC) per incidència de DT2 segons els tercils de consum mitjà acumulat dels productes làctics. El consum total de productes làctics i de productes làctics baixos en greix es va associar amb menys risc d'incidència de DT2, després d'ajustar el model per sexe, edat, IMC, grup d'intervenció, variables d'estil de

vida i variables bioquímiques (glucosa en dejú, colesterol de HDL i triglicèrids) (model 1 i model 2; *P* per la tendència <0,04 per a tots). Aquestes magnituds d'associació no van canviar substancialment després d'ajustar el model també per a tots els altres grups d'aliments com a possibles factors de confusió (model 3); els individus situats al tercil superior de consum total de productes làctics i de productes làctics baixos en greix van presentar un 33 % (HR: 0,67 [95 % IC, 0,46-0,97]) i 35 % (HR: 0,65 [95 % IC, 0,45-0,94]) menys de risc d'incidència de DT2 respectivament, en comparació amb els individus si-

tuats al tercil inferior; *P* per la tendència 0,017 i 0,034, respectivament (taula 2).

Els tres models multivariants de les taules 2 i 3 són els que s'han descrit més amunt.

Entre els subgrups de làctics, només la llet descremada, el iogurt (iogurt descremat i iogurt sencer) i els productes làctics fermentats es van associar inversament amb el risc de desenvolupar DT2 (taula 3). El consum total de llet i el consum de llet descremada es van associar també inversament amb el risc d'incidència de diabetis en el model 2. Les HR van ser 0,66 (95 % IC, 0,47-0,92) i 0,53 (95 % IC, 0,37-0,75),

TAULA 2. HR i IC del 95 % d'incidència de diabetis segons els tercils de consum mitjà acumulat de productes làctics totals, làctics descremats i làctics sencers

| Variables                              | Tercils (T) de consum de làctics <sup>a</sup> |                  |                  | P-tendència |
|--|---|------------------|------------------|-------------|
|  | T1  | T2               | T3               |             |
| Làctics totals, mitjanes (RI)          | 200 (136-243)                                 | 342 (311-376)    | 539 (475-617)    |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>            | 117/4.466                                     | 71/4.762         | 82/4.612         |             |
| Model 1 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,61 (0,45-0,83) | 0,69 (0,51-0,94) | 0,025       |
| Model 2 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,57 (0,41-0,80) | 0,57 (0,41-0,80) | 0,002       |
| Model 3 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,63 (0,45-0,90) | 0,67 (0,46-0,97) | 0,044       |
| Làctics baixos en greix, mitjanes (RI) | 85 (8-145)                                    | 256 (220-295)    | 462 (391-543)    |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>            | 116/4.595                                     | 78/4.516         | 76/4.730         |             |
| Model 1 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,75 (0,55-1,00) | 0,66 (0,48-0,90) | 0,013       |
| Model 2 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,72 (0,52-0,99) | 0,52 (0,37-0,74) | <0,001      |
| Model 3 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,86 (0,61-1,22) | 0,65 (0,45-0,94) | 0,017       |
| Làctics sencers, mitjanes (RI)         | 24 (9-35)                                     | 58 (50-69)       | 141 (103-217)    |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>            | 91/4.602                                      | 89/4.686         | 90/4.552         |             |
| Model 1 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,99 (0,73-1,34) | 0,99 (0,34-1,35) | 0,99        |
| Model 2 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,88 (0,64-1,22) | 0,79 (0,57-1,09) | 0,17        |
| Model 3 multivariant                   | 1,00 ref.                                     | 0,90 (0,64-1,27) | 0,75 (0,52-1,06) | 0,12        |

<sup>a</sup> Els punts de tall estan basats en el consum mitjà acumulat de productes làctics ajustats per l'energia i els valors són mitjanes (rang interquartílic, RI).

TAULA 3. HR i IC del 95 % d'incidència de diabetis segons els tercils de consum mitjà acumulat de subcategories de productes làctics

| Tercils (T) de consum de làctics <sup>a</sup> |              |                  |                   |             |
|---|--------------|------------------|-------------------|-------------|
| Variables                                     | T1           | T2               | T3                | P-tendència |
| Llet total, mitjanes (RI)                     | 109 (39-156) | 217 (201-238)    | 402 (336-480)     |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>                   | 106/4.554    | 80/4.619         | 84/4.668          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,80 (0,59-1,08) | 0,78 (0,57- 1,07) | 0,14        |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,78 (0,56-1,08) | 0,66 (0,47-0,92)  | 0,014       |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,90 (0,64-1,27) | 0,81 (0,57-1,15)  | 0,25        |
| Llet descremada, mitjanes (RI)                | 32 (1,3-99)  | 200 (184-210)    | 370 (304-480)     |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>                   | 108/4.512    | 88/4.508         | 74/4.820          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,86 (0,65-1,15) | 0,64 (0,47-0,87)  | 0,005       |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,85 (0,62-1,17) | 0,53 (0,37-0,75)  | <0,001      |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,99 (0,72-1,38) | 0,67 (0,46-0,95)  | 0,034       |
| Llet sencera, mitjanes (RI)                   | (0)          | 6 (3-10)         | 44 (20-141)       |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>                   | 98/4.637     | 76/4.692         | 96/4.511          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,82 (0,60-1,12) | 1,02 (0,76-1,36)  | 0,59        |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,89 (0,64-1,25) | 1,04 (0,75-1,45)  | 0,61        |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,93 (0,66-1,31) | 0,99 (0,71-1,39)  | 0,94        |
| logurt total, mitjanes (RI)                   | 13 (1,7-29)  | 71 (56-89)       | 128 (123-185)     |             |
| Casos/anys/persona, <i>n</i>                  | 126/4.554    | 73/4.718         | 71/4.568          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,61 (0,45-0,82) | 0,60 (0,44-0,81)  | 0,001       |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,62 (0,45-0,85) | 0,53 (0,37-0,75)  | <0,001      |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,61 (0,43-0,86) | 0,60 (0,42-0,86)  | 0,002       |
| logurt descremat, mitjanes (RI)               | 3 (0-7)      | 44 (30-57)       | 120 (96-157)      |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>                   | 129/4.377    | 77/4.858         | 64/4.606          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,56 (0,42-0,75) | 0,50 (0,36-0,68)  | <0,001      |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,64 (0,46-0,88) | 0,61 (0,43-0,85)  | 0,005       |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,69 (0,49-0,97) | 0,68 (0,47-0,97)  | 0,047       |
| logurt sencer, mitjana (RI)                   | (0)          | 7 (5-10)         | 45 (29-71)        |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>                   | 106/4.533    | 88/4.533         | 76/4.774          |             |
| Model 1 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,83 (0,62-1,11) | 0,67 (0,49-0,91)  | 0,016       |
| Model 2 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,87 (0,62-1,20) | 0,64 (0,46-0,89)  | 0,008       |
| Model 3 multivariant                          | 1,00 ref.    | 0,84 (0,60-1,18) | 0,66 (0,47-0,92)  | 0,020       |



TAULA 3. HR i IC del 95 % d'incidència de diabetis segons els tercils de consum mitjà acumulat de subcategories de productes làctics. (Continuació)

| Variables                        | Tercils (T) de consum de làctics <sup>a</sup> |                  |                  | P-tendència |
|----------------------------------|---|------------------|------------------|-------------|
|                                  | T1  | T2               | T3               |             |
| Formatges total, mitjana (RI)    | 11(6-15)                                      | 25 (22-28)       | 40 (35-48)       |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>      | 95/4.760                                      | 81/5.893         | 94/4.491         |             |
| Model 1 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 0,99 (0,72-1,35) | 1,15 (0,85-1,55) | 0,34        |
| Model 2 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 1,18 (0,84-1,66) | 1,31 (0,94-1,83) | 0,11        |
| Model 3 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 1,39 (0,97-1,99) | 1,38 (0,97-1,97) | 0,10        |
| Làctics fermentats, mitjana (RI) | 39 (22-55)                                    | 100 (85-118)     | 167 (147-213)    |             |
| Casos/any/persona, <i>n</i>      | 127/4.553                                     | 65/4.834         | 78/4.454         |             |
| Model 1 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 0,51 (0,37-0,69) | 0,68 (0,50-0,92) | 0,008       |
| Model 2 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 0,54 (0,38-0,76) | 0,63 (0,45-0,87) | 0,003       |
| Model 3 multivariant             | 1,00 ref.                                     | 0,59 (0,41-0,84) | 0,75 (0,52-1,07) | 0,049       |

<sup>a</sup> Els punts de tall estan basats en el consum mitjà acumulat de productes làctics ajustats per l'energia i els valors són mitjanes (rang interquartílic).

respectivament, quan va ser comparat el tercil superior amb el tercil de referència (*P* per la tendència <0,05 per a tots). Després d'ajustar el model també per a tots els altres grups d'aliments, es va reduir la magnitud d'aquestes associacions, i només el consum de llet baixa en greix es va mantenir significativament associat amb un 33 % menys de risc de DT2.

Igualment, els subjectes situats al tercil superior de consum total de iogurt van associar-se a menys risc de desenvolupar DT2 que aquells individus situats al tercil inferior de consum de iogurt (HR: 0,60 [95 % IC, 0,42-0,86]; *P* per la tendència = 0,002). Aquesta associació protectora del consum de iogurt sobre el desenvolupament de diabetis va ser observada tant en el consum de iogurt baix en greix com en el consum de iogurt sencer, quan tots dos van ser analitzats individualment (model 3 HR: 0,68 [95 % IC, 0,47-0,97] i HR: 0,66 [95 % IC, 0,47-0,92], respectivament; *P* per la tendència de tots dos <0,05). En el nostre estudi, també vam

analitzar el consum de iogurt i el consum de llet descremada com una variable contínua. Vam observar una reducció del risc de DT2 del 33 % (HR: 0,67 [95 % IC, 0,51-0,89]) per un increment mitjà d'una porció per dia de iogurt (125 g) i un 23 % (HR: 0,77 [95 % IC, 0,64-0,93]) menys de risc en el cas de la llet descremada (200 mL) (model 2).

Després d'ajustar els models per a altres grups d'aliments (model 3), l'associació inversa observada entre llet descremada i diabetis va perdre la seva significació estadística, però l'associació entre el consum de iogurt i DT2 es va mantenir com a estadísticament significativa (HR: 0,74 [95 % IC, 0,55-0,98]).

Respecte al consum de productes làctics fermentats, la reducció relativa en el risc de desenvolupar DT2 va ser del 41 % (model 3 HR: 0,59 [95 % IC, 0,47-0,84]) només en aquells individus situats en el segon tercil de consum de làctics fermentats en comparació amb aquells situats al tercil de referència (taula 3). No obstant això, el risc de desenvolupar diabetis en el ter-

cer tercil de consum de làctics fermentats no va ser significativament inferior al de referència.

En el nostre estudi, el consum mitjà acumulat de productes làctics sencers, llet i formatge totals no es va associar amb el risc d'incidència de diabetis.

Els nostres resultats van continuar sent significatius després de realitzar diverses anàlisis de sensibilitat. Quan nosaltres vam repetir totes les anàlisis utilitzant el consum de làctics a l'inici de l'estudi en lloc del consum mitjà acumulat, després de l'ajust per tots els possibles factors de confusió (model 3), les magnituds de les associacions observades entre el consum de productes làctics totals i subtipus làctics (llet total i llet baixa en greix, i iogurt total) i la DT2 van ser similars, a excepció dels subtipus de iogurt, en els quals els resultats no van ser significatius. No obstant això, les associacions es van mantenir en la mateixa direcció (dades no mostrades). Igualment, quan vam repetir totes les anàlisis incloent-hi només aquells individus

consumidors de productes làctics, es va observar una associació inversa estadísticament significativa només per al consum total de productes làctics (tercil 3 *vs.* tercil 1, model 3 HR: 0,68 [IC del 95 %, 0,47-0,98]), el consum de làctics baixos en greix (tercil 3 *vs.* tercil 1, model 3 HR: [IC 95 %, 0,42-0,89] 0,61) i el consum total de iogurt (tercil 3 *vs.* tercil 1, model 3 HR: 0,68 [IC del 95 %, 0,47-0,99]).

D'altra banda, cal destacar que en el nostre estudi no es va trobar cap interacció entre el consum total de productes làctics o principals subtipus de productes làctics (llet total, iogurt i formatge) i el sexe, l'IMC o el grup d'intervenció.

Respecte a les anàlisis de substitució, només van ser realitzades en els productes làctics que es van associar amb el risc de desenvolupar diabetis (el consum total de iogurt i el consum de llet baixa en greix). Vam observar que la substitució del consum d'una porció diària d'una combinació d'aliments alternatius, com galetes, xocolata (50 g), o galetes integrals o pastes casolanes (50 g), pel consum d'una porció de iogurt (125 g) es va associar amb un 40 % (HR: 0,60 [95 % IC, 0,38-0,94]) i 45 % (HR: 0,55 [95 % IC, 0,32-0,96]) menys de risc de desenvolupar DT2, respectivament. No obstant això, no es van trobar associacions estadísticament significatives en les anàlisis de la substitució quan el consum d'una porció d'un aliment alternatiu va ser substituït pel consum d'una porció de llet baixa en greix (200 g/dia) (taula 4).

Les porcions estan basades en el consum mitjà acumulat de productes làctics ajustats per l'energia. Els valors són HR i IC del 95 % estimats mitjançant models de regressió de Cox (model de riscos proporcionals) ajustats per covariants, per edat, sexe, IMC, grup d'intervenció (dieta mediterrània complementada amb oli d'oliva verge i/o fruita seca, o el grup de control), l'hàbit tabàquic (mai va fumar, exfumador o fumador actual), l'activitat física (MET/min/dia), el nivell educatiu (primària i/o secundària, o universitària/postgrau), la hipertensió o l'ús d'antihipertensius (sí/no) i les concentracions basals de glucosa en dejú, colesterol de HDL i triglicèrids. A més, totes les anàlisis van ser estratificades pel centre de reclutament.

## DISCUSSIÓ

Aquest és un estudi prospectiu que ha estat dut a terme sobre adults majors que presentaven alt risc cardiovascular. Vam observar que un alt consum de làctics es va associar amb un risc més petit de desenvolupar DT2. El consum de làctics, principalment llet descremada i iogurt sencer i descremat, va ser el principal contribuïdor a aquesta associació inversa. La substitució del consum d'alguns aliments ingerits habitualment entre hores com ara xocolata, galetes, galetes integrals o postres casolanes per un iogurt es va associar significativament amb menys risc de desen-

volupar DT2. Existeix una sòlida evidència respecte que un alt consum de làctics, particularment làctics descremats, s'associa inversament amb la incidència de DT2. En aquest sentit, els nostres resultats són congruents amb una recent metanàlisi realitzada sobre disset estudis prospectius duts a terme amb persones aparentment sanes. En aquest estudi es va demostrar que un consum més elevat de làctics totals i de làctics descremats, en comparació amb un consum inferior, s'associava amb un 11 % i un 17 % menys de risc, respectivament, de desenvolupar DT2 (Aune *et al.*, 2013, p. 1066-1083). Tanmateix, una revisió molt recent (Kalerjis *et al.*, 2013, p. 90) i tres metanàlisis prèvies (Tong *et al.*, 2011, p. 1027-1031; Elwood *et al.*, 2010, p. 925-939; Gao *et al.*, 2013, e73965) donen suport a la hipòtesi que el consum de làctics s'associa a un risc més petit de desenvolupar DT2, i que aquesta associació és dosiddependent. No obstant això, cal destacar que la població estudiada són adults majors que presentaven diversos factors de risc cardiovascular. Encara es desconeix si aquestes associacions podrien ser extrapolades a població general sana. En termes generals, en el nostre estudi el consum total de productes làctics es va associar amb un 33 % de reducció del risc de desenvolupar DT2. Això probablement és a causa de l'alt consum de làctics descremats, fet que es va associar amb una reducció relativa del 35 % del risc de desenvolupar

TAULA 4. HR i IC del 95 % d'incidència de diabetis per la substitució d'una porció al dia d'una combinació d'aliments alternatius per una porció al dia de iogurt i llet descremada

| Aliments alternatius                        | Iogurt (125 g)   | Llet descremada (200 mL) |
|---|------------------|--------------------------|
| Postres làctiques (100 g) <sup>a</sup>      | 0,58 (0,29-1,18) | 0,71 (0,35-1,41)         |
| Galetes i xocolata (50 g)                   | 0,60 (0,38-0,94) | 0,69 (0,47-1,03)         |
| Galetes integrals i pastes casolanes (50 g) | 0,55 (0,32-0,96) | 0,63 (0,38-1,05)         |

<sup>a</sup> Petitsuí, natilles o gelats.

DT2, mentre que amb relació al consum de productes làctics sencers no es va trobar associació quan es van examinar separadament. Respecte a la llet, només el consum de llet descremada es va associar amb la DT2; però altres estudis van mostrar resultats incoherents. Per exemple, alguns van trobar associacions inverses entre el consum total de llet i llet descremada (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Grantham *et al.*, 2013, p. 339-345; Zong *et al.*, 2014, p. 56-63); altres estudis van trobar associació directa amb la llet sencera (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Villegas *et al.*, 2009, p. 1059-1067); altres no van trobar associació ni amb el consum total de llet ni amb el consum de llet semidescremada (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Elwood *et al.*, 2007, p. 695-698; Vang *et al.*, 2008, p. 96-104; Kirii *et al.*, 2009, p. 2542-2550; Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828; Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390; O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917) ni amb la llet sencera (Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Montonen *et al.*, 2005, p. 441-448). En la nostra cohort, el consum més gran de làctics va ser de làctics descremats en lloc dels sencers. Sobretot, el contribuïdor més important a aquest consum va ser la llet, i més de dos terços del consum de llet va ser de llet descremada. La quantitat i el tipus de greix que contenen aquests productes làctics podrien mitigar-ne els potencials beneficis, i això podria ser l'explicació de l'efecte nul que s'ha trobat en el present estudi.

Paradoxalment, fins ara l'evidència que prové d'estudis observacionals no dona suport a la hipòtesi que els làctics sencers contribueixen a augmentar el risc de desenvolupar DT2. Una revisió sistemàtica d'estudis observacionals sobre el consum de productes làctics sencers suggereix que no hi ha associació o bé, fins i tot, es relaciona amb un efecte protector enfront la DT2 (Kratz *et al.*, 2013, p. 1-24). Per tant, no es pot confirmar encara si el consum de làctics sencers o descremats podria ser més

beneficiós. Respecte als subtipus de làctics, molts estudis observacionals, però no tots (Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Ruesten *et al.*, 2013, p. 412-419), suggereixen que un alt consum de productes làctics fermentats s'associa amb menys risc de desenvolupar DT2 en forma estadísticament significativa (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Margolis *et al.*, 2011, p. 1969-1974; Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390; O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917) o no significativa (Grantham *et al.*, 2013, p. 339-345; Vang *et al.*, 2008, p. 96-104; Kirii *et al.*, 2009, p. 2542-2550; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828). Al nostre estudi, de la mateixa manera que es va demostrar en diversos estudis prospectius (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Margolis *et al.*, 2011, p. 1969-1974; O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917), les persones que ingerien més iogurt tenien un 40 % menys de risc de desenvolupar diabetis en comparació amb els que en consumien menys. Congruentment amb els nostres resultats, després de cinc anys de seguiment, a l'estudi EPIC-Norfolk (O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917) van demostrar que les persones que més iogurt consumien tenien un 28 % menys de risc de patir DT2 en comparació amb els que en consumien menys. A la mateixa cohort, un consum més gran de làctics fermentats descremats (incloent-hi iogurt i formatges frescos) es va associar amb un 24 % menys de risc de patir DT2 (O'Connor *et al.*, 2014, p. 909-917). En una altra cohort important, l'estudi EPIC-InterAct (Sluijs *et al.*, 2012, p. 382-390) realitzat en 24.475 participants europeus, els quals es van seguir una mitjana de 11,7 anys, només es va observar una reducció de patir DT2 en aquelles persones que consumien més productes làctics fermentats i formatges en comparació amb els que menys consumien aquests productes. Tot i que es va veure una tendència cap a un risc més petit, els autors no van trobar associació significativa amb el con-

sum total de iogurt. Per altra banda, altres estudis no donen suport al rol protector dels productes làctics fermentats enfront del risc de patir DT2 (Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828). En el nostre estudi, no saltres vam observar que el consum combinat de productes làctics fermentats (iogurts i formatges) es va associar inversament amb la incidència de DT2, però no va arribar a ser estadísticament significatiu.

Respecte al consum de formatge, contràriament als nostres resultats, altres estudis publicats amb anterioritat suggereixen una associació inversa, però no estadísticament significativa amb la incidència de DT2 (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Grantham *et al.*, 2013, p. 339-345; Vang *et al.*, 2008, p. 96-104; Kirii *et al.*, 2009, p. 2542-2550; Soedamah-Muthu *et al.*, 2013, p. 718-726; Struijk *et al.*, 2013, p. 822-828).

Diferències en el disseny, la població estudiada, les eines de valoració del consum alimentari utilitzades, l'agrupament dels productes làctics o la dificultat per discriminar els diferents subtipus de làctics podrien explicar els diferents resultats trobats fins ara a la literatura científica. Per aquesta raó, són necessaris estudis d'intervenció ben dissenyats que puguin demostrar si el consum de formatge o productes làctics fermentats té algun efecte beneficiós sobre la incidència de DT2.

Al nostre estudi, tant el consum de iogurt com de llet descremada es va associar molt significativament amb menys risc de desenvolupar DT2; tot i que només el consum de iogurt es va associar amb una reducció del risc quan es va valorar la substitució de galetes, xocolata o postres casolanes per una ració de iogurt. La raó que només s'observés amb el iogurt i no amb la llet no està totalment clara. Per bé que el iogurt és nutricionalment comparable amb la llet, el processament, l'addició d'alguns ingredients i la fermentació pro-

bablement milloren el valor nutricional del iogurt (Adolfsson *et al.*, 2004, p. 245-256) i li donen propietats úniques que milloren la biodisponibilitat d'alguns nutrients com ara les vitamines riboflavina, B12, o els minerals com el calci, el magnesi o el zinc (Wang *et al.*, 2013, p. 18-26; Astrup, 2014, p. 1235-1242; El-Abadi *et al.*, 2014, p. 1263-1270).

Diversos mecanismes podrien explicar la relació entre el consum de làctics i la incidència de DT2. Per exemple, components com el calci, el magnesi, el potassi o la vitamina D es van relacionar amb potencials beneficis sobre la incidència de la diabetis (Pittas *et al.*, 2007, p. 2017-2029; Dong *et al.*, 2011, p. 2116-2122; Chatterjee *et al.*, 2011, p. 665-672). Un altre mecanisme postulat inclou l'efecte de sacietat de les proteïnes i el greix dels làctics, la qual cosa podria ajudar a mantenir una ingesta energètica baixa, reduir el pes corporal i el risc d'obesitat (Kratz *et al.*, 2013, p. 1-24), que és un importat mediador en el desenvolupament de la DT2. De fet, diversos estudis epidemiològics van suggerir que l'IMC és un important mediador amb l'efecte dels productes làctics sobre la DT2 (Choi *et al.*, 2005, p. 997-1003; Liu *et al.*, 2006, p. 1579-1584; Margolis *et al.*, 2011, p. 1969-1974). No obstant això, nosaltres vam ajustar el model per l'IMC, i no vam trobar interacció entre l'IMC i el consum de làctics sobre el risc de patir DT2, probablement perquè al nostre estudi només el 10 % no van presentar sobrepès o obesitat. Un altre mecanisme és que algunes proteïnes dels làctics són conegudes perquè són insulinoatròpiques (Nilsson *et al.*, 2004, p. 1246-1253), i contribueixen probablement a la reducció del risc de DT2. Tanmateix, s'hauria de tenir en compte l'efecte beneficiós dels productes làctics fermentats sobre la salut, i particularment el del iogurt pel seu contingut en bacteris probiòtics (Astrup, 2014, p. 1235-1242; El-Abadi *et al.*, 2014, p. 1263-1270).

Una altra qüestió que no es pot

ignorar és l'efecte de desplaçar altres aliments (Wang *et al.*, 2013, p. 18-26). Atès que els individus que consumeixen grans quantitats de productes làctics també consumeixen importants quantitats d'altres aliments saludables com ara fruita, llegums, etc., els quals podrien tenir un impacte sobre les associacions observades, l'aparent efecte protector dels productes làctics es va mantenir quan es van ajustar per aquests factors de confusió.

Per altra banda, també hi ha l'evidència que una dieta rica en làctics produeix una disminució substancial d'estrès oxidatiu i d'inflamació associats amb el sobrepès i l'obesitat (Zemel *et al.*, 2010, p. 16-22), i per tant així es redueix el risc de desenvolupar DT2.

El present estudi té fortaleces que el distingeixen d'altres estudis publicats prèviament. La incidència de DT2 va ser un objectiu secundari de l'estudi i el seu diagnòstic no va ser autodeclarat, sinó que es va fer segons les recomanacions més recents de l'Associació Americana de Diabetis: verificat amb dues analítiques. A més, els casos van ser confirmats de manera independent amb el comitè d'esdeveniments clínics. Altres fortaleces són el seu disseny prospectiu, les determinacions anuals del consum alimentari, el període llarg de seguiment, el control dels potencials factors de confusió i un consum relativament alt de productes làctics, sobretot de làctics descremats, la qual cosa va permetre valorar millor l'associació entre el consum de làctics i la DT2.

No obstant això, cal mencionar algunes limitacions. En primer lloc, la nostra mostra eren voluntaris amb alt risc cardiovascular; per tant, no es pot extrapolar a altres poblacions. En segon lloc, tot i que la dieta es va valorar amb un QFCA, pot haver-hi errors inevitables; encara que, per tal de minimitzar l'error aleatori causat per la variació intrapersonal i pels canvis al llarg de l'estudi, vam calcular el consum mitjà acumulat, la qual cosa representa millor el consum a llarg ter-

me quan vam explorar les associacions.

En conclusió, els resultats del present estudi suggereixen que el consum de productes làctics, particularment els làctics descremats i els fermentats, i especialment el iogurt, podria ser protector enfront de la incidència de DT2 en persones que presenten alt risc cardiovascular. No obstant això, són necessaris estudis d'intervenció que confirmin la relació causa-efecte entre el consum de productes làctics i la diabetis.

## AGRAÏMENTS

L'autor agraeix la participació i l'entusiasme dels voluntaris i la col·laboració del personal de l'estudi PREDIMED i dels centres d'atenció primària. Aquest estudi va ser finançat en part per l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII), del Ministeri de Sanitat del Govern d'Espanya (PI1001407), a través d'iniciatives com la creació d'una xarxa temàtica de recerca cooperativa, G03/140, RD 06/0045; el Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER); el Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans; el Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa de Fisiopatologia de l'Obesitat i la Nutrició (CIBERobn), que és una iniciativa de l'ISCIII, i la Xarxa PREDIMED. La Fundació Patrimoni Comunal Olivarero i Hojiblanca, SA (Espanya), van subministrar l'oli d'oliva utilitzat en l'estudi; la California Walnut Commission, Borges (Espanya) i Morella Nuts, SA (Espanya), van subministrar la fruita seca.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- ADOLFSSON, O.; MEYDANI, S. N.; RUSSELL, R. M. (2004). «Yogurt and gut function». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, núm. 2, p. 245-256.
- ASTRUP, A. (2014). «Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: Epidemiologic and experimental studies». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, núm. 5, p. 1235-1242.



- AUNE, D.; NORAT, T.; ROMUNDSTAD, P.; VATTEN, L. J. (2013). «Dairy products and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 98, núm. 4, p. 1066-1083.
- CHATTERJEE, R.; YEH, H.-C.; EDELMAN, D.; BRANCATI, F. (2011). «Potassium and risk of Type 2 diabetes». *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, vol. 6, núm. 5, p. 665-672.
- CHOI, H. K.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; RIMM, E.; HU, F. B. (2005). «Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: A prospective study». *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, núm. 9, p. 997-1003.
- DAM, R. M. van; HU, F. B.; ROSENBERG, L.; KRISHNAN, S.; PALMER, J. R. (2006). «Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women». *Diabetes Care*, vol. 29, núm. 10, p. 2238-2243.
- DANAIEI, G.; FINUCANE, M. M.; LU, Y.; SINGH, G. M.; COWAN, M. J.; PACIOREK, C. J.; LIN, J. K.; FARZADFAR, F.; KHANG, Y.-H.; STEVENS, G. A.; RAO, M.; ALI, M. K.; RILEY, L. M.; ROBINSON, C. A.; EZZATI, M. (2011). «National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants». *The Lancet*, vol. 378, núm. 9785, p. 31-40.
- DONG, J.-Y.; XUN, P.; HE, K.; QIN, L.-Q. (2011). «Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective cohort studies». *Diabetes Care*, vol. 34, núm. 9, p. 2116-2122.
- EL-ABBADI, N. H.; DAO, M. C.; MEYDANI, S. N. «Yogurt: role in healthy and active aging». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, núm. 5, p. 1263-1270.
- ELWOOD, P. C.; PICKERING, J. E.; FEHILY, A. M. (2010). «Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: The Caerphilly prospective study». *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 61, núm. 8, p. 695-698.
- ESTRUCH, R.; ROS, E.; SALAS-SALVADÓ, J.; COVAS, M.-I.; CORELLA, D.; ARÓS, F.; GÓMEZ-GRACIA, E.; RUIZ-GUTIÉRREZ, V.; FIOLE, M.; LAPETRA, J.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; SERRA-MAJEM, L.; PINTÓ, X.; BASORA, J.; MUÑOZ, M. A.; SORLÍ, J. V.; MARTÍNEZ, J. A.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. (2013). «Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet». *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, núm. 14, p. 1279-1290.
- GAO, D.; NING, N.; WANG, C.; WANG, Y.; LI, Q.; MENG, Z.; LIU, Y.; LI, Q. (2013). «Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: Systematic review and dose-response meta-analysis». *PLOS ONE*, vol. 8, núm. 9, e73965.
- GILLIES, C. L.; ABRAMS, K. R.; LAMBERT, P. C.; COOPER, N. J.; SUTTON, A. J.; HSU, R. T.; KHUNTI, K. (2007). «Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis». *BMJ*, vol. 334, núm. 7588, p. 299.
- GRANTHAM, N. M.; MAGLIANO, D. J.; HODGE, A.; JOWETT, J.; MEIKLE, P.; SHAW, J. E. (2013). «The association between dairy food intake and the incidence of diabetes in Australia: The Australian Diabetes Obesity and Life style Study (AusDiab)». *Public Health Nutr.*, vol. 16, núm. 2, p. 339-345.
- HU, F. B.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G.; LIU, S.; SOLOMON, C. G.; WILLETT, W. C. (2001). «Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women». *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, núm. 11, p. 790-797.
- KALERGIS, M.; LEUNG YINKO, S. S. L.; NEDELCU, R. (2013). «Dairy products and prevention of type 2 diabetes: Implications for research and practice». *Frontiers in Endocrinology*, núm. 4, p. 90.
- KIRII, K.; MIZOUE, T.; ISO, H.; TAKAHASHI, Y.; KATO, M.; INOUE, M.; NODA, M.; TSUGANE, S. (2009). «Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort». *Diabetologia*, vol. 52, núm. 12, p. 2542-2550.
- KRATZ, M.; BAARS, T.; GUYENET, S. (2013) «The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease». *Eur. J. Nutr.*, vol. 52, núm. 1, p. 1-24.
- LIU, S.; CHOI, H. K.; FORD, E.; SONG, Y.; KLEVAK, A.; BURING, J. E.; MANSON, J. E. (2006). «A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women». *Diabetes Care*, vol. 29, núm. 7, p. 1579-1584.
- LOUIE, J. C. Y.; FLOOD, V. M.; RANGAN, A. M.; BURLUTSKY, G.; GILL, T. P.; GOPINATH, B.; MITCHELL, P. (2013). «Higher regular fat dairy consumption is associated with lower incidence of metabolic syndrome but not type 2 diabetes». *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 23, núm. 9, p. 816-821.
- MALIK, V. S.; SUN, Q.; DAM, R. M. van; RIMM, E. B.; WILLETT, W. C.; ROSNER, B.; HU, F. B. (2011). «Adolescent dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in middle-aged women». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 94, núm. 3, p. 854-861.
- MARGOLIS, K. L.; WEI, F.; BOER, I. H. de; HOWARD, B. V.; LIU, S.; MANSON, J. E.; MOSSAVAR-RAHMANI, Y.; PHILLIPS, L. S.; SHIKANY, J. M.; TINKER, L. F. (2011). «A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women». *J. Nutr.*, vol. 141, núm. 11, p. 1969-1974.
- MARTINI, L. A.; CATANIA, A. S.; FERREIRA, S. R. G. (2010) «Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus». *Nutr. Rev.*, vol. 68, núm. 6, p. 341-354.
- MONTONEN, J.; JÄRVINEN, R.; HELIÖVAARA, M.; REUNANEN, A.; AROMAA, A.; KNEKT, P. (2005). «Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus». *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 59, núm. 3, p. 441-448.
- NILSSON, M.; STENBERG, M.; FRID, A. H.; HOLST, J. J.; BjÖRCK, I. M. E. (2004). «Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: The role of plasma amino acids and incretins». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, núm. 5, p. 1246-1253.
- O'CONNOR, L. M.; LENTJES, M. A. H.; LUBEN, R. N.; KHAW, K.-T.; WAREHAM, N. J.; FOROUI, N. G. (2014). «Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: A prospective study using dietary data from a 7-day food diary». *Diabetologia*, vol. 57, núm. 5, p. 909-917.
- PITTAS, A. G.; LAU, J.; HU, F. B.; DAWSON-HUGHES, B. (2007). «The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, núm. 6, p. 2017-2029.
- RIDEOUT, T. C.; MARINANGELI, C. P. F.; MARTIN, H.; BROWNE, R. W.; REMPEL, C. B. (2013). «Consumption of low-fat dairy foods for 6 months improves insulin resistance without adversely affecting lipids or body-weight in healthy adults: A random-



- ized free-living cross-over study». *Nutr. J.*, 12, p. 56.
- RISÉRUS, U.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. (2009) «Dietary fats and prevention of type 2 diabetes». *Prog. Lipid. Res.*, vol. 48, núm. 1, p. 44-51.
- RUESTEN, A.; FELLER, S.; BERGMANN, M. M.; BOEING, H. (2013). «Diet and risk of chronic diseases: Results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study». *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 67, núm. 4, p. 412-419.
- SLUIJS, I.; FOROUHI, N. G.; BEULENS, J. W. J.; SCHOUW, Y. T. van der; AGNOLI, C.; ARRIOLA, L.; BALKAU, B.; BARRICARTE, A.; BOEING, H.; BUENO-DE-MESQUITA, H. B.; CLAVEL-CHAPELON, F.; CROWE, F. L.; LAUZON-GUILLAIN, B. DE; DROGAN, D.; FRANKS, P. W.; GAVRIOLA, D.; GONZALEZ, C.; HALKJAER, J.; KAAKS, R.; MOSKAL, A.; NILSSON, P.; OVERVAD, K.; PALLI, D.; PANICO, S.; QUIRÓS, J. R.; RICCERI, F.; RINALDI, S.; ROLANDSSON, O.; SACERDOTE, C.; SÁNCHEZ, M.-J.; SLIMANI, N.; SPIJKERMAN, A. M. W.; TEUCHER, B.; TJONNELAND, A.; TORMO, M.-J.; TUMINO, R.; A. D. L. van der; SHARP, S. J.; LANGENBERG, C.; FESKENS, E. J. M.; RIBOLI, E.; WAREHAM, N. J. (2012). «The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: Results from the EPIC-Inter-Act Study». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 96, núm. 2, p. 382-390.
- SOEDAMAH-MUTHU, S. S.; MASSET, G.; VERBERNE, L.; GELEIJNSE, J. M.; BRUNNER, E. J. (2013). «Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study». *Br. J. Nutr.*, vol. 109, núm. 4, p. 718-726.
- STANCLIFFE, R. A.; THORPE, T.; ZEMEL, M. B. (2011). «Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 94, núm. 2, p. 422-430.
- STRUIJK, E. A.; HERACLIDES, A.; WITTE, D. R.; SOEDAMAH-MUTHU, S. S.; GELEIJNSE, J. M.; TOFT, U.; LAU, C. J. (2013). «Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes». *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 23, núm. 9, p. 822-828.
- TONG, X.; DONG, J.-Y.; WU, Z.-W.; LI, W.; QIN, L.-Q. (2011). «Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies». *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 65, núm. 9, p. 1027-1031.
- VANG, A.; SINGH, P. N.; LEE, J. W.; HADDAD, E. H.; BRINEGAR, C. H. (2008). «Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: Findings from Adventist Health Studies». *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 52, núm. 2, p. 96-104.
- VILLEGAS, R.; GAO, Y.-T.; DAI, Q.; YANG, G.; CAI, H.; LI, H.; ZHENG, W.; SHU, X. O. (2009). «Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: The Shanghai Women's Health Study». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 89, núm. 4, p. 1059-1067.
- WANG, H.; LIVINGSTON, K. A.; FOX, C. S.; MEIGS, J. B.; JACQUES, P. F. (2013). «Yogurt consumption is associated with better diet quality and metabolic profile in American men and women». *Nutr. Res.*, vol. 33, núm. 1, p. 18-26.
- ZEMEL, M. B.; SUN, X.; SOBHANI, T.; WILSON, B. (2010). «Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects». *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 91, núm. 1, p. 16-22.
- ZONG, G.; SUN, Q.; YU, D.; ZHU, J.; SUN, L.; YE, X.; LI, H.; JIN, Q.; ZHENG, H.; HU, F. B.; LIN, X. (2014). «Dairy consumption, type 2 diabetes, and changes in cardiometabolic traits: A prospective cohort study of middle-aged and older Chinese in Beijing and Shanghai». *Diabetes Care*, vol. 37, núm. 1, p. 56-63.