



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Programa de Doctorado en Nutrición y Ciencias de los Alimentos

**“Impacto y beneficios de la participación en ensayos clínicos
centrados en los estilos de vida”**

Tesis Doctoral

Amira Bouzalmate Hajjaj

Granada, 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Amira Bouzalmete Hajjaj
ISBN: 978-84-1117-010-7
URI: <https://hdl.handle.net/10481/84490>

**“Impacto y beneficios de la participación en ensayos clínicos
centrados en los estilos de vida”**

Tesis Doctoral que presenta **Amira Bouzalmate Hajjaj** para aspirar al título de Doctora

Granada, 11 de mayo de 2023

Directoras de la Tesis Doctoral

Dña. Aurora Bueno Cavanillas

Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad de Granada

Dña. Paloma Massó Guijarro

Facultativa Especialista Investigadora en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada

Tutora de la Tesis Doctoral

Dña. María Teresa Nestares Pleguezuelo

Catedrática de Fisiología

Universidad de Granada



Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Dña. AURORA BUENO CAVANILLAS, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada,

CERTIFICA,

Que la Tesis Doctoral que presenta Dña. AMIRA BOUZALMATE HAJAJ, titulada “**Impacto y beneficios de la participación en ensayos clínicos centrados en los estilos de vida**”, ha sido desarrollada bajo mi supervisión y está sujeta a las disposiciones institucionales, metodológicas y técnicas que regula esta actividad académica; haciéndola acreedora al Título de Doctora bajo el superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Granada.

En Granada, a 11 de mayo de 2023

Fdo. Aurora Bueno Cavanillas



Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Dña. PALOMA MASSÓ GUIJARRO, Facultativa Especialista Investigadora en Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Virgen de las Nieves,

CERTIFICA,

Que la Tesis Doctoral que presenta Dña. AMIRA BOUZALMATE HAJJAJ, titulada “**Impacto y beneficios de la participación en ensayos clínicos centrados en los estilos de vida**”, ha sido desarrollada bajo mi supervisión y está sujeta a las disposiciones institucionales, metodológicas y técnicas que regula esta actividad académica; haciéndola acreedora al Título de Doctora bajo el superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Granada.

En Granada, a 11 de mayo de 2023

Fdo. Paloma Massó Guijarro

La doctoranda / *The doctoral candidate* **Amira Bouzalmate Hajjaj** y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: **Dra. Aurora Bueno Cavanillas y Dra. Paloma Massó Guijarro**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

En Granada a 11 de mayo de 2023

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Aurora Bueno Cavanillas

Firma / Signed

Amira Bouzalmate Hajjaj

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Firma / Signed

Paloma Massó Guijarro

*A mis padres Hussein y Karima,
y a mis hermanos, Mariam y Amin.*

*“El que tiene salud, tiene esperanza;
el que tiene esperanza, lo tiene todo”*

Proverbio árabe

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar estas líneas para agradecer a todas las personas que me han ayudado y me han apoyado a lo largo de estos años de dura andadura y que de alguna manera han hecho posible este trabajo.

En primer lugar, a mis directoras de tesis. A **Dña. Aurora Bueno Cavanillas**, quien me ha brindado la maravillosa oportunidad de embarcarme en el estudio PREDIMED-Plus y abrirme las puertas al mundo de la investigación. Referente y ejemplo de constancia, gracias por la confianza ofrecida desde que llegué a esta facultad. A **Dña. Paloma Massó Guijarro**, ejemplo de paciencia, amabilidad, y predisposición. Gracias por haber sido mi guía y apoyo a lo largo de estos años.

A mi tutora, **Dña. Teresa Nestares**, por estar siempre allí, por su orientación y atención a mis consultas.

A la **Dra. Naomi Cano Ibáñez**, predispuesta a ayudar siempre con una sonrisa y de la que he tenido oportunidad de aprender tanto. Gracias por los conocimientos y todos los consejos que me has ofrecido, los llevaré grabados para siempre en la memoria.

Al **Profesor Khalid Saeed Khan**, referente de excelencia en la investigación, gracias por brindarme su tiempo y dedicación, y por sus valiosas sugerencias en momentos de duda.

A **Silvia y Malak**, con quien he tenido la suerte de compartir esta etapa tan importante, mis compañeras de batallas, gracias por las horas compartidas, el apoyo que me habéis dado y las historias vividas.

A **Laura y Blanca**, y a todas aquellas personas que han pasado por el estudio PREDIMED-Plus. Gracias por brindarme vuestra ayuda siempre que lo he necesitado.

A todas las personas del **Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública** y especialmente a **Eva, Carla, Claudia, Mari Ángeles y Rocío**. Gracias por los consejos tan sabios que me habéis dado, y por las risas que nos echábamos en los desayunos en cafetería.

A mi familia, a mis **padres**, ejemplos de superación, que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Ellos son los que con su cariño me han impulsado siempre a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades. A mi **hermana** por ser mi pilar, compañera de vida, mi consejera, mi mejor amiga y cómplice. A mi **hermano**, que pese a los años que nos separan,

Sin vuestro apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el vuestro.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	5
1. Conceptos generales	7
2. Epidemiología de la obesidad en España, Europa y en el mundo	9
3. Impacto social y económico de la epidemia de obesidad	11
4. Determinantes biológicos, sociales y ambientales de la salud	12
5. Estrategias de prevención de la obesidad y enfermedades asociadas	14
6. Prevención de la obesidad y enfermedades asociadas basada en modificación de los estilos de vida	16
7. Ventajas y limitaciones de la participación en ensayos clínicos aleatorizados	17
8. La participación de los pacientes y el público en ensayos clínicos aleatorizados: papel del “patient and public involvement”	19
Justificación e hipótesis	25
Objetivos	29
Metodología	33
1. Protocolo y registro	35
2. Estrategia de búsqueda	35
3. Selección de estudios: criterios de inclusión y exclusión	36
4. Extracción de datos y evaluación de la calidad	38
5. Síntesis de datos y análisis estadístico	41
Resultados	43
1. Primer objetivo	45
1.1. Selección y características de los estudios	45
1.2. Evaluación de la calidad de los estudios	53
1.3. Síntesis de los resultados y análisis estadístico	54
2. Segundo objetivo	58
2.1. Selección y características de los estudios	58
2.2. Evaluación de la calidad de los estudios	65
2.3. Síntesis de los resultados y análisis estadístico	66

3. Tercer objetivo	68
3.1. Selección y características de los estudios	68
3.2. Evaluación de la calidad de los estudios	73
3.3. Síntesis de los resultados y análisis estadístico	74
Discusión	79
1. Principales resultados y conclusiones	81
2. Fortalezas y limitaciones	86
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados obtenidos	88
4. Líneas futuras de investigación	89
Conclusiones	91
Referencias	95
Anexos: publicaciones científicas	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC \geq 25) y obesidad (IMC \geq 30), en mayores de 20 años, por sexo, desde 1980-2013 a nivel mundial.

Figura 2. Tendencia en España del índice de masa corporal (IMC) y el índice de adiposidad corporal en adultos por grupos de edad.

Figura 3. Tasa de mortalidad en España (por 100.000 habitantes y estandarizada por edad), desde 1990 y cambios previstos hasta 2030, en ambos sexos.

Figura 4. Modelo de Determinantes Sociales de la Salud de Dahlgren y Whitehead (1991).

Figura 5. Documentos publicados sobre PPI desde 2001 hasta 2023 (SCOPUS 2023).

Figura 6: Ciclo de Investigación del National Institute for Health Research (NIHR).

Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de ECAs centrados en los estilos de vida incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

Figura 8. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis mediante la escala Jadad.

Figura 9. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control en ECAs centrados en los estilos de vida.

Figura 10. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control estratificados por la duración del seguimiento en ECAs centrados en los estilos de vida.

Figura 11. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control estratificados por ECAs centrados en los estilos de vida de alta calidad.

Figura 12. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en estratificado por tipo de protocolos asistenciales en participantes del grupo control de ECAs centrados en los estilos de vida.

Figura 13. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de revisiones sistemáticas y metaanálisis que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Figura 14. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs mediante AMSTAR-2 (porcentaje de revisiones sistemáticas que cumplen los 16 ítems).

Figura 15. Resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Figura 16. Resultados de las revisiones y metaanálisis seleccionados que evalúan el riesgo de mortalidad en ECAs.

Figura 17. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios para la revisión sistemática de la participación de los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

Figura 18. Evaluación de la calidad mediante la escala de Jadad de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación de los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

Figura 19. Los gráficos de cajas y bigotes muestran la mediana y el rango de la puntuación de la escala de calidad Jadad (A), la tasa de reclutamiento (B) y la tasa de retención (C) de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación de los pacientes y público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ítems de la escala de Jadad.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis de ECAs centrados en los estilos de vida.

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs

Tabla 4. Resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Tabla 5. Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación de los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

Tabla 6. Cumplimiento de los estudios seleccionados con PPI y GRIPP en la revisión sistemática de ECAs centrados en los estilos de vida.

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Las enfermedades no transmisibles (ENT) relacionadas con la nutrición, entre ellas la obesidad y el síndrome metabólico, constituyen unas de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Esto ha suscitado un gran interés por demostrar mediante ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), que las intervenciones sobre estilos de vida repercuten positivamente en el riesgo de ENT, el sistema sanitario y la economía. Los participantes elegibles se inscriben voluntariamente en los ECAs con la esperanza de que, además de la posibilidad de obtener una mejora de la salud a título individual, su participación beneficiará el estado de salud de futuros pacientes. La realización de ECAs requiere la aprobación de un comité de ética, exige la supervisión el cumplimiento del protocolo, e implica el apoyo de personal investigador adicional en el seguimiento de los participantes. Es esperable que esta vigilancia y atención sanitaria adicional reporte beneficios para la salud adicionales en comparación con la atención habitual estándar, independientemente de la intervención que se evalúa en el estudio.

Sin embargo, conseguir que los pacientes participen en un ECA constituye todo un reto. La voluntad de adoptar cambios en la dieta y los hábitos de vida como parte de la intervención, de aceptar la asignación aleatoria a uno de los brazos del estudio y de completar el seguimiento requiere un alto nivel de motivación y compromiso por parte de los pacientes elegibles. De hecho, un problema frecuente en la realización de ECAs sobre estilos de vida es la dificultad de reclutamiento y retención de los participantes, contribuyendo así a que los estudios no tengan suficiente potencia estadística o no sean válidos. Esta dificultad se debe en parte también a la asunción de que la participación en el grupo de control puede no ser tan ventajosa para el paciente en comparación con el grupo de intervención.

Por otra parte, sigue habiendo controversia sobre si la participación en un ECAs en comparación con la no participación tiene un efecto beneficioso para la salud de los participantes. Los formularios de consentimiento informado que se ofrecen a los pacientes antes de su inclusión en los ECAs proporcionan información sobre los posibles beneficios y riesgos, pero habitualmente no mencionan los posibles efectos de la participación *per se*, independientemente del grupo asignado dentro del estudio. Por otro lado, el éxito de la captación de pacientes depende de estrategias activas y personalizadas, así como de la confianza de pacientes y profesionales sanitarios en cuanto a los beneficios y la seguridad de los ECAs. Por tanto, conocer los posibles beneficios en salud de la participación en los ensayos ayudaría a que los pacientes se decidieran a participar en ECAs y a animar al personal sanitario para proponer a sus pacientes la participación. Esto podría llevar a un

cambio de la cultura de participación ciudadana en la investigación, que contribuiría a generar resultados sólidos en salud y acelerar los procesos de producción del conocimiento médico que sirvan de base para futuras prácticas asistenciales y políticas sanitarias.

En este contexto, cabe destacar la perspectiva de la participación de los pacientes y el público en la investigación, en inglés, “patient and public involvement” (PPI). Se trata de un modelo de ciencia en el que la investigación se lleva a cabo “con” o “por” miembros del público, en lugar de “para”, “sobre” o “dirigida a” ellos. Los miembros del público pueden ser pacientes, potenciales pacientes, usuarios de servicios asistenciales sanitarios o sociales, o representantes de organizaciones de usuarios, entre otros. El enfoque del PPI es aplicable a cualquier fase de un estudio, desde la priorización de la pregunta de investigación hasta el diseño, la metodología, la elección de los resultados, el reclutamiento, el desarrollo y la difusión de los resultados científicos. Este marco de colaboración entre pacientes y miembros del público e investigadores se ha propuesto como un imperativo ético para promover la democratización de la ciencia, y también como una estrategia metodológica y requisito de los ECAs para mejorar la calidad y la seguridad de la investigación.

Según las hipótesis planteadas, la tesis doctoral pretende responder a los siguientes objetivos:

1. Determinar si los participantes con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico, asignados a grupos de control en ECAs de modificación del estilo de vida experimentan beneficios en términos de pérdida de peso.
2. Evaluar si la participación en ECAs aporta beneficios para la salud, en comparación con la no participación.
3. Identificar el alcance de PPI en los ECAs con intervenciones centradas en el estilo de vida y su repercusión en las tasas de reclutamiento y retención.

Metodología: Para responder al primer objetivo, se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron ECAs sobre estilos de vida basados en la dieta, con o sin actividad física, y con o sin apoyo conductual, entre adultos con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico. Además, se llevó a cabo un metaanálisis de subgrupos estratificando por periodo de seguimiento, tipo de protocolos de grupos de control y calidad. Para responder al segundo objetivo se realizó una revisión paraguas (“*umbrella review*”) en la que se incluyeron revisiones sistemáticas dirigidas a evaluar los beneficios o riesgos de la participación en ECAs independientemente de la asignación al grupo de intervención o control, en comparación con pacientes similares no participantes que recibían atención

convencional fuera de los ensayos. Para responder al tercer objetivo, se actualizó la revisión sistemática de los ECAs en estilos de vida del primer trabajo incorporando nuevos estudios para evaluar la aplicación de PPI y su efecto en la tasa de reclutamiento y retención. En cuanto al análisis de datos, para el metaanálisis del primer objetivo se calculó la diferencia de medias de peso antes y después de la intervención en el grupo control mediante un modelo de efectos aleatorios con un intervalo de confianza del 95%. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba estadística I^2 . Para el segundo objetivo se llevó a cabo una evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y un análisis del porcentaje de comparaciones a favor y en contra de la participación en ECAs frente a la no participación. Para el tercer objetivo se calculó la asociación entre uso de PPI y tasas de reclutamiento y retención en los ECAs, estratificando por calidad, así como un análisis de contenido de las principales estrategias de PPI implementadas en cada estudio. Las medianas de las tasas de reclutamiento y retención con o sin PPI se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software Stata v.15 (Stata Corp., 2015, College Station, TX, 141 EE.UU.).

Resultados: En la primera revisión sistemática y metaanálisis se incluyeron 22 ECAs publicados hasta mayo de 2021 (n= 4032 participantes). Los grupos control experimentaron una pérdida de peso de 0,41 kg (IC 95%: - 0,53 a - 0,28; $I^2 = 73.5\%$ $p < 0.001$), y la magnitud del beneficio fue mayor a menor duración del seguimiento.

En la “umbrella review” se incluyó un total de seis revisiones sistemáticas publicadas hasta junio de 2022 que sumaban 380 comparaciones de participantes de ECAs con no participantes. Del total de comparaciones 69 (18,7%) fueron favorables a la participación, con mejores resultados estadísticamente significativos para los pacientes tratados en ECAs, 264 (71,7%) comparaciones no fueron estadísticamente significativas y 35 (9,5%) comparaciones fueron favorables a la no participación.

En la última revisión sistemática, se incluyeron 26 ECAs (12100 participantes) publicados hasta diciembre de 2022. Se encontró que un 65% de los ECAs mencionaron algún tipo de participación de pacientes de forma directa o indirecta. Se observó también que la tasa de retención fue mayor en aquellos ECAs que mencionaban PPI (0,90; IC 95%: 0,86-0,95) en comparación con los que no (0,83; IC 95%: 0,70-0,87) (p-valor = 0,0426).

Conclusiones: La evidencia científica disponible muestra que la participación en ECAs de intervenciones sobre el estilo de vida resulta beneficiosa para la salud, independientemente

del grupo asignado dentro del estudio. Los sujetos que participan en un ECA, comparados con aquellos que no aceptan participar, obtienen beneficios en términos de salud. Además, involucrar a los participantes de forma activa durante el diseño y desarrollo de los ECAs se asocia a una mayor tasa de retención y puede mejorar la adherencia a las intervenciones sobre el estilo de vida.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Conceptos generales.

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo principal evaluar los beneficios obtenidos por los sujetos que participan en un ECA, y en especial, en aquellos cuya intervención está centrada en la modificación de estilos de vida. Para ello, es necesario introducir y definir algunos conceptos básicos relacionados con el tema de estudio y que irán surgiendo a lo largo del trabajo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2), proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en una población, ya que es aplicable según el sexo y la edad indistintamente. Sin embargo, debe considerarse una aproximación, ya que los valores dependerán en gran medida de la población de estudio analizada (1). Según la OMS, un adulto presentará sobrepeso si tiene un IMC igual o superior a 25, y obesidad cuando su IMC sea igual o superior a 30 (2). A su vez, la obesidad se clasifica en tres categorías según su gravedad: obesidad grado I o moderada (IMC 30 – 34.9), obesidad grado II o severa (IMC 35 - 39.9) y obesidad grado III o mórbida (IMC > 40). En esta última categoría, el tratamiento implica, además de las estrategias de pérdida de peso basadas en estilos de vida, la cirugía bariátrica (3). Se ha podido determinar que la acumulación excesiva de grasa, en particular en la zona toracoabdominal del cuerpo, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. Sin embargo, el IMC por sí solo no es suficiente para evaluar el riesgo cardio metabólico asociado al aumento de la adiposidad en adultos (4), por lo que se han planteado otros índices antropométricos, como el índice cintura-cadera y la circunferencia de la cintura (5). Numerosos estudios prospectivos han demostrado que un aumento del perímetro de cintura está estrechamente relacionado con la mortalidad por todas las causas (6, 7) y la mortalidad cardiovascular (8, 9), independiente del IMC (10).

En cuanto al síndrome metabólico, se define como un conjunto de factores de riesgo interrelacionados de enfermedad cardiovascular y diabetes. Una persona con síndrome metabólico es aquella con al menos de tres de los siguientes factores: obesidad central, disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) asociado a un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), elevación de la concentración de triglicéridos, aumento de la presión arterial e hiperglucemia (11).

Los sujetos con obesidad y síndrome metabólico han constituido la población diana de numerosos estudios epidemiológicos, incluidos los ECAs que se llevan a cabo desde mediados del siglo XX (12). Un ECA es un estudio experimental prospectivo, comparativo y cuantitativo realizado en condiciones controladas con asignación aleatoria de las intervenciones a los grupos de comparación (13). Dentro del paradigma hegemónico de medicina basada en la evidencia (o pruebas) que se ha consolidado desde la década de los 90, las principales guías de niveles de evidencia científica, como por ejemplo el sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>), consideran el ECAs como el método de investigación más riguroso y sólido para determinar la relación causal entre una intervención y un resultado en salud. La realización de un ECA permite generar pruebas de alta calidad a la hora de evaluar la eficacia y la seguridad de una intervención. Además, los resultados de los ECAs pueden ser comparados mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis, como se ha realizado en esta Tesis Doctoral, lo que proporciona una base sólida para sintetizar y ponderar la acumulación de resultados obtenidos en un conjunto de investigaciones centradas en un problema de salud.

Hay un interés creciente en que los pacientes se involucren de forma activa en la investigación clínica, ya que se ha demostrado que tiene un impacto positivo en la calidad de los estudios, los resultados en salud y la asistencia sanitaria (14). Desde mediados de los años 90, en la investigación clínica se está consolidando el modelo de participación de los pacientes y el público, en inglés, “patient and public involvement” (PPI), a partir de iniciativas como INVOLVE, en el Reino Unido (www.invo.org.uk), que cuenta con el apoyo de grupos editoriales científicos de prestigio como el British Medical Journal. Se trata de un modelo de ciencia que propugna el empoderamiento de los pacientes y la ciudadanía, de manera que la investigación se lleva a cabo “con” o “por” miembros del público, en lugar de “para”, “sobre” o “dirigida a” ellos. El enfoque del PPI es aplicable a cualquier fase de un estudio, desde la priorización de la pregunta de investigación hasta el diseño y la difusión de los resultados científicos. Este marco de colaboración entre pacientes y miembros del público e investigadores se propone como un imperativo ético para promover la democratización de la ciencia, y también como una estrategia para mejorar la calidad y la seguridad de la investigación. Entre las potencialidades del PPI, se ha planteado como una estrategia para aumentar la adherencia y retención en los ECAs, si bien aún no se ha generalizado su aplicación y se necesitan más estudios para evaluar su eficacia.

2. Epidemiología de la obesidad en España, Europa y en el mundo.

En las últimas décadas, la obesidad, con más de 650 millones de adultos afectados, ha suscitado interés en la investigación preventiva debido a su impacto en el sistema sanitario y la economía (15, 16). Desde el año 1980, la prevalencia ha ido incrementando de manera exponencial (17) (Figura 1). La epidemia de obesidad ha posicionado las ENT como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer, como una de las principales causas de muerte prematura y discapacidad (18, 19), con un alto coste económicos a nivel mundial en términos de pérdida de productividad y reducción de la carga asistencial (20, 21).

Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que más de 41 millones de personas mueren a causa de ENT en todo el mundo, lo que equivale al 71% de la mortalidad total registrada (22). Además, las complicaciones asociadas a las enfermedades no transmisibles constituyen la causa que más años de vida perdidos ajustados por discapacidad ocasionan en el mundo (23). La incidencia del síndrome metabólico suele ser paralela a la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. Si bien no disponemos de datos globales del síndrome metabólico, dado que es unas tres veces más frecuente que la diabetes, la prevalencia mundial puede estimarse en una cuarta parte de la población mundial. En otras palabras, más de mil millones de personas en el mundo están afectados por el síndrome metabólico (24).

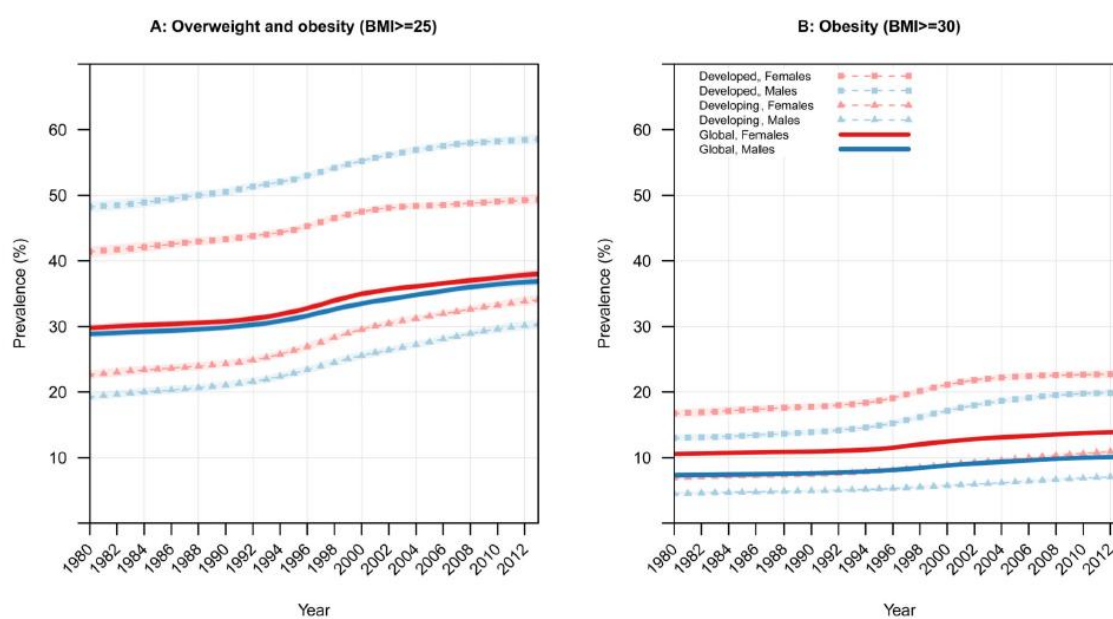


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC>=25) y obesidad (IMC>=30), en mayores de 20 años, por sexo, desde 1980-2013 a nivel mundial.

Al igual que en el resto del mundo, el sobrepeso y la obesidad están aumentando a un ritmo acelerado en la mayoría de los estados miembros de la Unión Europea. Según los últimos datos de la Encuesta Europea de Salud de 2019 (25), el 52,7 % de la población adulta (mayor de 18 años) tiene sobrepeso.

En el caso de España, según la última Encuesta Europea de Salud en España del año 2020 (26), un 16,5% de hombres de más de 18 y un 15,5% de mujeres padecen obesidad. En los grupos de edad de 35 a 74 años es superior el porcentaje de hombres que la padecen. Y un 44,9% de hombres y un 30,6% de mujeres padecen sobrepeso. Además, la media del IMC aumentó significativamente con la edad, similar al índice de adiposidad corporal, en todos los grupos de edad (27). (Figura 2).

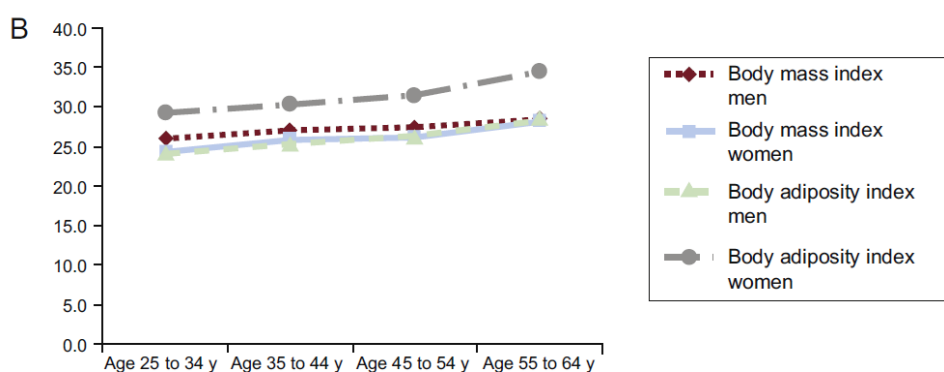


Figura 2. Tendencia en España del índice de masa corporal (IMC) y el índice de adiposidad corporal en adultos por grupos de edad.

Según el último informe de “Global Burden of Disease” (GBD) de 2019, entre las 369 enfermedades, lesiones y deficiencias y 87 factores de riesgo que incluye, casi el 90% de las muertes y enfermedades en España se debieron a ENT, siendo las principales causas la cardiopatía isquémica, el ictus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer de pulmón (28).

Además, a este creciente problema de salud se suma el envejecimiento de la población. Según los datos demográficos publicados por la última Encuesta Nacional de Salud del Instituto Nacional de Estadística (INE), el porcentaje de población de 65 años y más, que actualmente se sitúa en el 20,1% del total, alcanzaría un máximo del 30,4% en torno a 2050. Para el año 2030, se prevé que la esperanza de vida en España alcance los 84,8 años. Según las últimas proyecciones, España ha seguido experimentando tasas decrecientes de mortalidad de ambos sexos, con un descenso más rápido en el caso de los hombres (28)

(Figura 3). Esta ineludible transición demográfica en la población española junto con la creciente prevalencia de la obesidad y de las ENT asociada al envejecimiento plantean uno de los mayores desafíos para el sistema de salud y económico de nuestro país.

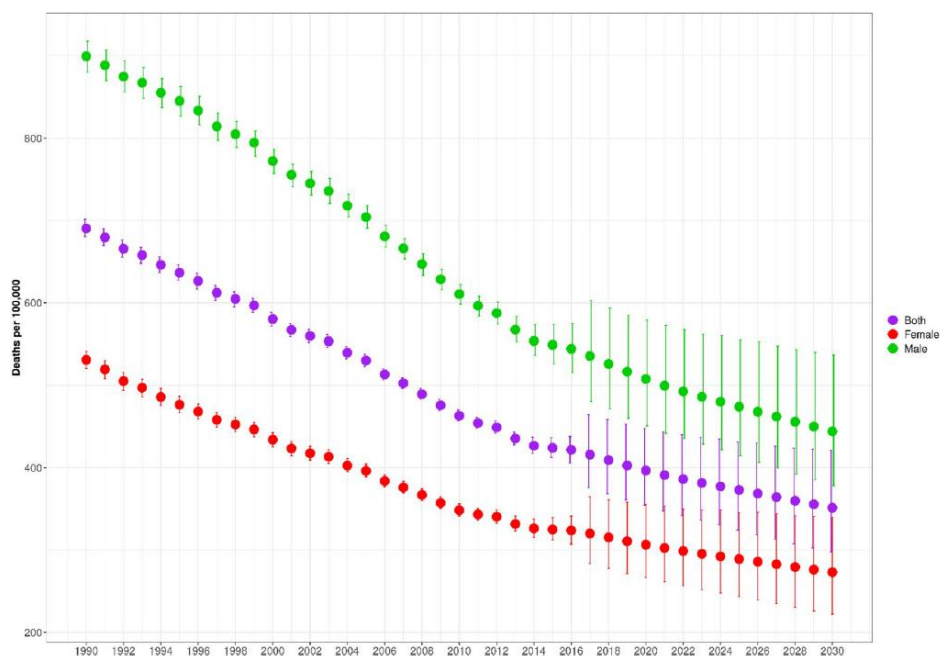


Figura 3. Tasa de mortalidad en España (por 100.000 habitantes y estandarizada por edad), desde 1990 y cambios previstos hasta 2030, en ambos sexos.

3. Impacto social y económico de la epidemia de obesidad.

Los efectos de la obesidad sobre la salud son profundos y tienen un impacto real y duradero en las comunidades de hoy y las generaciones futuras. Mientras que hasta finales del siglo XX las ENT afectaban principalmente a las sociedades más desarrolladas y económicamente avanzadas, debido a la transformación económica que se ha dado en los países en desarrollo en las últimas décadas, se ha producido un incremento de la prevalencia de estas patologías, llegando a igualar a los países con mayores recursos (29).

Aunque los niveles de obesidad han aumentado en todos los grupos socioeconómicos, algunos se ven más afectados que otros. Investigaciones recientes ponen de relieve la complejidad y la variación de la relación entre el estatus socioeconómico y la obesidad. Según un estudio basado en datos de 67 países que representaban a todas las regiones del mundo para examinar la relación entre el desarrollo económico, el estatus socioeconómico (educación, ocupación e ingresos económicos) y la obesidad (30), la tasa de obesidad

aumentaba con el desarrollo económico de un país, si bien la asociación con el estatus socioeconómico de los individuos variaba según el nivel de renta del país. Así, en los países de renta baja, las personas con un nivel socioeconómico más alto tenían más probabilidades de ser obesas. Por el contrario, en los países de renta alta, las personas con un nivel socioeconómico más alto tenían menos probabilidades de ser obesas. ¿A qué se debe este cambio? Es posible que, en los países de renta baja, un mayor nivel socioeconómico lleve a consumir alimentos ricos en calorías y a evitar tareas físicamente duras. Sin embargo, en los países con ingresos más altos, los individuos con un mayor poder adquisitivo tienden a tener una alimentación más sana y practican ejercicio de forma regular. La consecuencia es que, aunque el desarrollo económico mejora la salud, los problemas de malnutrición se sustituyen por problemas de consumo excesivo que afectan de forma diferencial a los diferentes grupos socioeconómicos.

Esto también se aplica en los estratos de la sociedad más vulnerables, como es el caso de los la población infantil. En general, los niños que pertenecen a un nivel socioeconómico bajo en los países industrializados y alto en los países en desarrollo, tienen mayor riesgo de ser obesos y desarrollar patologías en la edad adulta, convirtiendo la epidemia de obesidad infantil en un grave problema de salud y uno de los principales retos de salud pública del siglo XXI (31).

Las repercusiones económicas del sobrepeso y la obesidad son significativas, y se estiman en una media del 2,19% del producto interior bruto (PIB) en 161 países (32). Si se mantienen las tendencias actuales, se prevé que el impacto económico aumente de manera potencial concentrándose el mayor incremento en países con menos recursos. Urgen medidas de salud pública para prevenir la obesidad y ahorrar en recursos sociales, así como poner en relieve la necesidad de abordar las causas del sobrepeso y la obesidad mediante soluciones sistémicas, en lugar de centrarse en la responsabilidad individual, proporcionando el impulso necesario para fomentar la acción política.

4. Determinantes biológicos, sociales y ambientales de la salud.

Los determinantes de la salud pueden ser biológicos, conductuales, socioculturales, económicos y ecológicos. En términos generales, los determinantes de la salud pueden dividirse en cuatro pilares básicos: nutrición, estilo de vida, medio ambiente y genética. Cuando alguno ellos se debilitan, se necesita un sistema de apoyo: la atención médica, que

constituye el quinto determinante de la salud. Estos cinco pilares están interconectados (33).

En las últimas décadas, los "determinantes sociales de la salud" han recibido una atención considerable como concepto fundamental en el ámbito de la población y la salud pública (34). La OMS define los determinantes sociales de la salud como "las circunstancias en que las personas nacen crecen, trabajan, viven y envejecen, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana"(35). Estas condiciones están determinadas por fuerzas políticas, sociales y económicas. La combinación de políticas y medidas económicas deficientes, así como una mala gestión por parte de los gobiernos pueden conducir a condiciones desfavorables para las poblaciones. La calidad, la cantidad y la distribución de estos recursos, como la educación, un entorno de vida sano, la nutrición, la atención sanitaria y el empleo, determinan en gran medida la salud y el bienestar de los ciudadanos (36).

En los años noventa aparece el modelo socioeconómico de la salud de Dahlgren y Whitehead (37) (figura 4) que ayuda a comprender los diferentes niveles que influyen en la salud y la relación entre ellos. En el nivel individual encontramos los factores biológicos y genéticos: la edad, el sexo y la constitución física. A su vez, estos determinantes están condicionados por los estilos de vida individuales, que constituyen el segundo nivel. Estos están influidos por las redes sociales y comunitarias en las que vivimos (tercer nivel), que se ven afectadas por las condiciones de vida y de trabajo (cuarto nivel). Finalmente, todos estos factores se enmarcan en un contexto concreto de condiciones generales socioeconómicas, culturales y medioambientales que condicionan sus efectos, que constituyen el quinto y último nivel.

Abordar los determinantes sociales de la salud es un enfoque primordial para lograr la equidad sanitaria. Esta se define como el estado en el que el conjunto de individuos "tiene la oportunidad de alcanzar su pleno potencial de salud y nadie se ve en desventaja de alcanzar este potencial debido a su posición social u otra circunstancia socialmente determinada" (38). La equidad sanitaria también se ha definido como "la ausencia de disparidades sistemáticas en la salud entre y dentro de grupos sociales que tienen diferentes niveles de ventajas o desventajas sociales subyacentes, es decir, diferentes posiciones en una jerarquía social" (39).



Figura 4. Modelo de Determinantes Sociales de la Salud de Dahlgren y Whitehead (1991).

Es prioritario que las organizaciones sanitarias, las instituciones y los programas educativos vayan más allá de los factores conductuales y aborden los factores subyacentes relacionados con los determinantes sociales de la salud. Cada vez son más las investigaciones que destacan la importancia de los factores previos que influyen en la salud y la necesidad de intervenciones políticas para abordar dichos factores, además de los enfoques clínicos y las intervenciones dirigidas a modificar los hábitos de vida (40).

5. Estrategias de prevención de la obesidad y enfermedades asociadas.

Uno de los objetivos centrales de las políticas sanitarias es lograr una distribución equitativa de la salud, al tiempo que busca maximizar la salud general de la dentro de una población. Sin embargo, el impacto de las políticas y los programas de salud a menudo no se distribuye por igual y pueden exacerbar las desigualdades sanitarias (41).

Existen dos formas diferentes de lograr la prevención. Por un lado, está la prevención primaria, que identifica a los individuos sanos a riesgo de padecer la enfermedad e intervienen para reducir las exposiciones a los factores de riesgo conocidos. El objetivo de esta estrategia es reducir el número de casos incidentes de enfermedad y evitar que aumente la prevalencia de esta patología. Por otro lado, la prevención secundaria trata de identificar a las personas de alto riesgo y reducir la morbilidad, las complicaciones y la

mortalidad, o disminuir la prevalencia de la enfermedad atenuando los síntomas hasta niveles subclínicos. En el caso de la prevención secundaria, los individuos de alto riesgo a menudo representan los casos más graves de la enfermedad, sobre todo si los factores de riesgo son causas importantes de la enfermedad, o quienes la padecen se enfrentan a mayores barreras para acceder a los servicios sanitarios (42). Las principales ventajas de la estrategia de alto riesgo es que evita el solapamiento con personas con bajo riesgo, es apropiada para cada individuo, es fácil de acoplar a la práctica clínica y por tanto son muy rentables en la práctica asistencial. Sin embargo, también presenta una serie de inconvenientes, como el bajo impacto a nivel poblacional y la sobremedicación del paciente. Además, el éxito es parcial y temporal, ya que no se mantienen los cambios en el estilo de vida del individuo a lo largo del tiempo (43).

Asimismo, encontramos otro enfoque conocido como estrategia poblacional y que se basa en reducir los factores de riesgo poblacionales desplazándolos hacia unos niveles más favorables, mediante acciones dirigidas a modificar el entorno y el estilo de vida de los individuos, sin necesidad de examinarlos médicamente, con objeto de reducir la incidencia de la enfermedad al prevenir o retrasar la aparición de ésta (44).

Al igual que el enfoque de alto riesgo, el enfoque poblacional puede diseñarse tanto para la atención primaria como para la secundaria. La prevención primaria poblacional busca reducir la exposición a un factor de riesgo altamente prevalente de enfermedad. Por su parte, la prevención secundaria poblacional busca difundir una estrategia de tratamiento global en toda una población para identificar y/o tratar los casos para reducir la morbilidad de la enfermedad o curar a una proporción de los que la padecen. Este tipo de estrategia es radical y poderosa, pero su aceptación e integración es difícil, además de tener un coste elevado (43).

Un ejemplo de estrategia poblacional en España es la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad), puesta en marcha en 2005, y que promueve una alimentación saludable y la práctica de la actividad física con el fin de invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad, mediante el desarrollo de acciones o intervenciones, en base a la evidencia científica en todos los ámbitos y con todos los sectores de la sociedad. La Estrategia NAOS va mucho más allá de los ámbitos sanitario y educativo, combinando actuaciones en todos aquellos sectores de la sociedad que juegan un papel en la prevención de la obesidad. Dentro de este marco, campañas informativas, convenios con instituciones públicas y privadas, acuerdos de voluntariado, programas educativos y apoyo a iniciativas de promoción de la salud son algunas de las actividades que se están llevando a cabo (45).

6. Prevención de la obesidad y enfermedades asociadas basada en la modificación de los estilos de vida.

Una de las principales causas del gran incremento de la prevalencia de obesidad en el mundo es el empeoramiento de los estilos de vida, principalmente debido al sedentarismo y los hábitos alimentarios poco saludables (46). Según la OMS, la causa fundamental del sobrepeso y la obesidad se debe a un desequilibrio energético entre calorías ingeridas y gastadas, como consecuencia del aumento del consumo de alimentos densamente energéticos y ricos en grasa a nivel global, acompañado de un descenso en la práctica de la actividad física que conlleva los cambios sociales y ambientales asociados al desarrollo económico, como las nuevas formas de trabajo, los modos de transporte y la creciente urbanización.

En los años 70, el ministro canadiense de Sanidad Marc Lalonde planteó un enfoque de la concepción de la salud y la enfermedad que pone de relieve el impacto de los estilos de vida. Este marco es plasmado en el "Informe Lalonde", que supone un hito para la salud pública (47), donde se señala que la parte biológica y genética contribuye a una cuarta parte de la mortalidad, aunque en ese momento solo se invertía en ella el 8% del presupuesto sanitario. En cambio, en el sistema sanitario y la dotación de recursos se invertía un 90%, cuando tan solo influían un 11% en la reducción de la mortalidad. La inversión en estilos de vida y la creación de ambientes saludables por aquel entonces era mínima, a pesar de que según estos resultados suponían casi dos terceras partes del impacto sobre la mortalidad.

Dicho esto, en la actualidad, entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de ENT encontramos los determinantes de salud modificables (48) entre los que destacan principalmente el estilo de vida que engloba la alimentación y la actividad física (49). En el año 2015, se ha estimado que la alimentación no saludable fue el principal factor de riesgo para la aparición de ENT en ambos sexos, con un 12,2% del total de años perdidos de vida para hombres y un 9% para mujeres a nivel mundial (50). El estilo de vida, y por tanto su modificación, ejerce un peso fundamental en la prevención y manejo de las ENT (51). Como consecuencia, el estudio de las diferentes estrategias para la prevención de la obesidad y de las patologías asociadas basadas en hábitos alimentarios más saludables y el ejercicio físico, ha ido en constante ascenso (52).

El primer gran estudio que analizó la influencia de la alimentación y de los estilos de vida sobre las patologías coronarias fue el de Keys et al. (53), que tras el seguimiento de 13000 sujetos en siete países diferentes durante una mediana de 15 a 25 años demostró el efecto protector de una dieta saludable sobre la enfermedad cardiovascular. Más adelante, se llevó

a cabo el estudio Look Ahead (54), un ECA multicéntrico diseñado para determinar si la pérdida de peso intencionada reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en personas con sobrepeso y diabetes tipo 2. Este estudio incluyó a un total de 5145 participantes durante una media de 9,6 años de seguimiento, con una intervención sobre el estilo de vida basada en una dieta baja en grasas. Sin embargo, el estudio finalizó de manera prematura debido a la falta de eficacia de la intervención, ya que se pudo observar que aunque hubo una pérdida de peso, no se demostró ningún efecto en los parámetros cardiovasculares (55).

Siguiendo la misma línea, encontramos el estudio EXERDIET-HTA, un ECA multicéntrico en individuos con sobrepeso u obesidad, sedentarios y con hipertensión que compara los efectos de diferentes programas de ejercicio aeróbico combinados con una intervención dietética, basada en el patrón conocido como “Dietary Approaches to Stop Hypertension” (DASH), una dieta hipocalórica, baja en sal y alta en frutas, vegetales, granos integrales, lácteos bajos en grasas y proteínas magras. Este estudio demostró mejoras en la presión arterial, la función cardiorrespiratoria y la composición corporal de sus participantes (56).

Otro importante estudio llevado a cabo los últimos años es PREDIMED (“Prevención con Dieta Mediterránea”)(57), hasta el momento el mayor ensayo clínico multicéntrico realizado en España. En este estudio, que incluyó a más de 7000 participantes con un alto riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, se pudo comprobar que la adherencia a la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva y frutos secos, en comparación con una dieta hipocalórica baja en grasas, redujo la incidencia no solo de las enfermedades cardiovasculares (58), sino también de otras ENT como son el síndrome metabólico (57), y el cáncer de mama (59). Gracias a estos hallazgos, el ensayo se ha continuado con el estudio PREDIMED-Plus (60), actualmente en curso, que tiene como objetivo demostrar que una intervención intensiva sobre el estilo de vida basada en la dieta mediterránea, el ejercicio físico y el apoyo conductual es eficaz para la prevención de patologías cardiovasculares a largo plazo.

7. Ventajas y limitaciones de la participación en ensayos clínicos aleatorizados.

La práctica clínica basada en la evidencia mejora los resultados y la seguridad de los pacientes, y suele rentable ser a largo plazo. Por ello, los ECAs son cada vez más populares en todas las áreas de la medicina clínica. Sin embargo, el diseño y la realización de un ECA, el análisis de los datos, la interpretación de los hallazgos y la difusión de los resultados

pueden suponer un reto (61). Los ECAs adecuadamente planificados y rigurosamente realizados siguen siendo el método de investigación más sólido disponible para hallar el efecto real de una intervención, pero un ECA sesgado puede conducir a la adopción de una intervención inútil e incluso perjudicial (62).

Los pacientes que participan en ECAs se inscriben voluntariamente con la esperanza de que, además de la posibilidad de obtener una mejora de la salud a título individual su participación beneficiará el estado de salud de futuros pacientes (63). Sin embargo, es difícil animar a los pacientes a participar. Con una tasa media de abandono del 24%, las dificultades para reclutar, retener y obtener datos de los participantes son frecuentes en los ECAs (64-66), contribuyendo a que los ensayos no tengan suficiente potencia o no sean válidos. Esto se debe en parte a la percepción de que la participación en el grupo control puede no ser valiosa (67), recibiendo así una atención limitada (68, 69). Otro factor a tener en cuenta es que, las hojas de información al paciente y los formularios de consentimiento informado que se ofrecen a los candidatos a participar en un ECA proporcionan información sobre los posibles beneficios y riesgos de la intervención (70), pero no sobre los de la participación *per se*, ni siquiera para el grupo control.

La realización de un ECA requiere de la aprobación de un comité de ética y exige la supervisión del cumplimiento del protocolo y la implicación del personal. Es probable que esta vigilancia y atención sanitaria adicional se traduzca en un mayor beneficio en el estado de salud en comparación con la atención habitual que se recibe fuera de un estudio (63). Sin embargo, sigue siendo controvertido si los participantes de los ECA en promedio experimentan mejores resultados en comparación con los que no participan en los mismos (71-74). Además, el éxito de la captación de pacientes depende de la capacidad de los pacientes para comprender los diferentes procesos del ensayo, sopesar los riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento, así como de la confianza en el personal sanitario y el equipo investigador de los ECAs (75-77).

Así, en un estudio cualitativo sobre la participación en ECAs de terapias oncológicas, los profesionales sanitarios refirieron que las ideas erróneas basadas en creencias y actitudes negativas hacia la investigación eran las principales barreras para la participación de los pacientes (78). En otro estudio sobre la discordancia de actitudes entre pacientes con cáncer y médicos e investigadores en relación con la participación en ECAs, los pacientes manifestaron con más frecuencia creencias negativas, como que la participación no les ayudaba personalmente, aunque tenían más confianza en la relación al riesgo-beneficio y estaban menos preocupados por la aleatorización o a recibir un placebo (79). Además, se ha visto que la incertidumbre sobre la relación riesgo-beneficio de la participación en ECAs

puede conducir a un aumento de la probabilidad percibida de sufrir un acontecimiento adverso y reducir la predisposición de los pacientes a participar, así como hacer que los profesionales sanitarios, especialmente los oncólogos, se muestren reticentes a ofrecer a sus pacientes la oportunidad de participar en un ECA para no poner en peligro su relación terapéutica con el paciente a largo plazo (80).

En el caso de los ECAs sobre estilos de vida, la participación se ha propuesto como una estrategia prometedora para mejorar los hábitos de dieta y actividad física, el control metabólico y la prevención de ENT (81). Debido a la complejidad de las intervenciones sobre el estilo de vida, el diseño de los estudios debe responder a los problemas que pueden limitar su validez interna y externa (82).

El abordaje de los pacientes con obesidad plantea muchas dificultades en la práctica clínica debido en gran parte a las altas tasas de fracaso de las estrategias terapéuticas a largo plazo. Si bien al principio se suelen alcanzar importantes pérdidas de peso, la mayor parte de los pacientes tienden a recuperar todo el peso perdido a medio y largo plazo (83). Dentro de este contexto es importante indagar en las estrategias más eficaces y sostenibles para aumentar el grado de adherencia a la intervención sobre los estilos de vida y mantener la eficacia.

8. La participación de los pacientes y el público en ensayos clínicos aleatorizados: el papel del “patient and public involvement”.

La participación de pacientes y ciudadanos en la atención sanitaria y social es una de las consecuencias de la consolidación de las democracias y la transición a las sociedades posmodernas. Los desafíos a la autoridad incuestionable de la medicina por parte de los grupos de usuarios de los servicios sanitarios se remontan a la década de 1950 en el Reino Unido, motivados por la falta de consideración de las necesidades y punto de vista de los pacientes en la toma de decisiones médicas (84).

Existe un interés creciente en que los pacientes se involucren de forma activa en la investigación clínica, ya que se ha demostrado que tiene un impacto positivo en la calidad de los estudios, los resultados en salud y la asistencia sanitaria (14). Los principios epistemológicos de la investigación centrada en el sujeto como agente social y político, que participa como *autor*, y no solo como *objeto*, del proceso de investigación, y que tiene derecho y propiedad sobre los datos e información que se obtengan de su participación, se

remontan a los estudios de la antropología aplicada en salud (85), la abogacía de la salud pública, la pedagogía y la investigación de la acción participativa desde los años 70 (85-88), a su vez influidos por las corrientes teóricas decoloniales, marxistas y posestructuralistas (89-91).

Más recientemente en la investigación clínica se está consolidando el modelo anglosajón de participación de los pacientes y el público, en inglés, “patient and public involvement” (PPI). Se trata de un modelo que propugna el empoderamiento de los pacientes y la ciudadanía, de manera que la investigación se lleva a cabo “con” o “por” miembros del público, en lugar de “para”, “sobre” o “dirigida a” ellos. Los miembros del público pueden ser pacientes, potenciales pacientes, usuarios de servicios asistenciales sanitarios o sociales, o representantes de organizaciones de usuarios, entre otros. El enfoque del PPI es aplicable a cualquier fase de un estudio, desde la priorización de la pregunta de investigación hasta el diseño, la metodología, la elección de los resultados, el reclutamiento, el desarrollo y la difusión de los resultados científicos. Su implementación como estrategia gubernamental se inicia en el Reino Unido en 1996, mediante la creación de un grupo asesor (actualmente denominado INVOLVE) dentro del sistema nacional de salud (www.invo.org.uk). Si bien el modelo del PPI inicialmente se aplicó a la investigación en pacientes oncológicos, se ha generalizado a toda la investigación médica.

Como ya se ha mencionado, uno de los grandes problemas que afrontan los ECAs sobre estilos de vida es conseguir reclutar y retener a los participantes para completar el estudio. En este contexto, PPI (14) promete un mayor acceso a la población elegible, una información más completa en las hojas de consentimiento informado al paciente, un diseño del estudio más centrado en el paciente y una mayor pertinencia de las preguntas de investigación de acuerdo a sus necesidades. Este marco aporta una perspectiva diferente a los estudios, formulando preguntas de investigación que integren el punto de vista de los pacientes acerca de los aspectos relevantes para su salud, y que tengan en cuenta su contexto sociocultural. También permite diseñar y utilizar las metodologías con las que los participantes tienen más probabilidades de comprometerse a largo plazo, siendo una herramienta importante para mejorar la calidad y la seguridad de la investigación (92).

La estrategia de PPI en la investigación sanitaria ha sido reconocida ya hace años (93) y desde entonces no ha cesado de aumentar. Este creciente interés de la investigación se refleja en la producción científica recogida en la base de datos Scopus, donde se observa que, desde la última década hasta la actualidad, el número de trabajos publicados sobre PPI ha aumentado de manera exponencial (Figura 5).

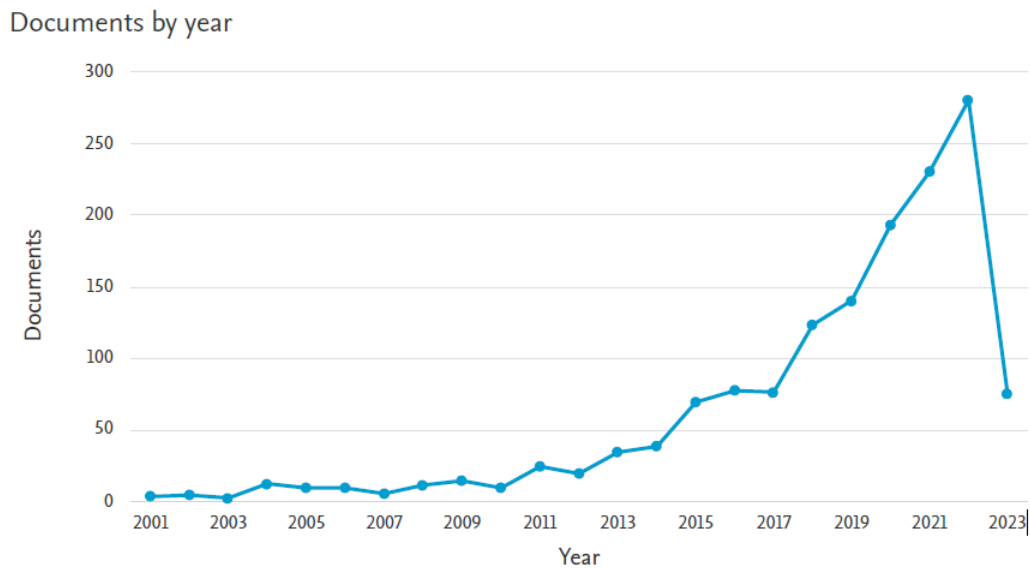


Figura 5. Documentos publicados sobre PPI desde 2001 hasta 2023 (SCOPUS 2023)

Existen claras razones éticas, sociales y científicas para el uso de PPI en la investigación clínica (94), y los ECAs en particular (95, 96). Como se ha señalado, los pacientes y miembros del público pueden participar en toda una serie de actividades de investigación, ya que la estrategia de PPI puede implementarse en cualquier fase del estudio (97). Por ejemplo, los participantes pueden colaborar en la formulación de la pregunta de investigación, solicitar financiación y aprobación ética, formar parte de grupos asesores, llevar a cabo tareas de investigación y participar en la divulgación en la comunidad y a través de medios de comunicación. (98). Asimismo, puede ayudar al personal investigador a establecer relaciones de confianza con los potenciales participantes y fomentar el compromiso mutuo (99, 100). A continuación, se detallan las fases del ciclo de investigación en la que los pacientes y el público se pueden involucrar (Figura 6).

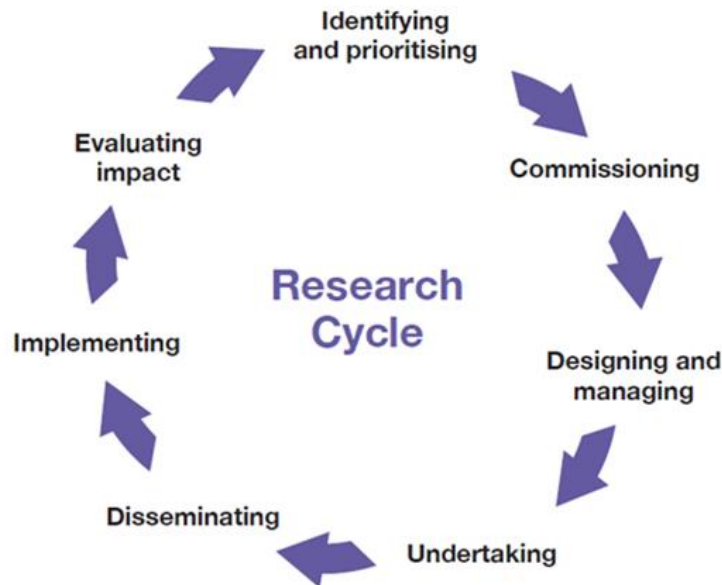


Figura 6: Ciclo de Investigación del National Institute for Health Research (NIHR).

- Identificar y priorizar: involucrar a la gente en esta fase permite por un parte influir en las cuestiones que se van a investigar, y por otra parte comprobar que sus prioridades de investigación coinciden con las de las personas que padecen la enfermedad que se está estudiando.
- Encargar: en la actualidad, muchas organizaciones de financiación implican a miembros del público a la hora de encargar investigaciones. De este modo, el proceso de revisión adquiere una perspectiva más amplia, al tener en cuenta las cuestiones que son importantes desde el punto de vista del público.
- Diseñar y gestionar: involucrar al público en esta fase tan temprana ayuda a construir y reforzar la relevancia, la calidad y la ética de la investigación, y también puede contribuir a mejorar el reclutamiento. Cada vez más, los ciudadanos desempeñan un papel más activo en la investigación como colaboradores o, en algunos casos, como investigadores principales de los estudios.
- Ejecutar: los ciudadanos pueden participar en la investigación desempeñando diversas funciones, como, por ejemplo, recopilación y revisión de pruebas documentales, investigación en bibliotecas, realización de entrevistas, organización de grupos focales, elaboración de instrumentos de investigación o interpretación de la bibliografía desde una perspectiva pública.
- Difundir: los miembros del público que participen en su investigación podrán asegurarse de que los resultados se diseminan ampliamente para que puedan influir y mejorar la práctica clínica. Asimismo, podrán ayudar a resumir los resultados de

la investigación en un lenguaje claro y fácil de usar, garantizando que la información sea accesible al público.

- Aplicar: la participación del público en su investigación puede influir, apoyar y reforzar la forma en que ésta se lleva a la práctica, ya que ofrece a menudo una vía para lograr cambios y mejoras en las cuestiones que más preocupan a la gente y, por tanto, puede conducir a la mejora de nuevos servicios, así como cambios en la práctica clínica.
- Evaluar el impacto: es importante documentar y redactar una evaluación de la participación del público en su investigación, registrando las repercusiones a corto y largo plazo. Esto ayudará en futuros proyectos y aportará valiosos conocimientos a otros investigadores que deseen implicar al público en su trabajo.

Los ciudadanos participan en la investigación por diversas razones personales y sociales. Para algunos, están vinculados a experiencias personales con servicios sanitarios o sociales y al deseo de cambiar la calidad de la atención o mejorar los tratamientos para sí mismos o para otras personas con una enfermedad similar. Para otros, puede ser una forma de tener "voz" e influir en los procesos que afectan a la vida de las personas. Otras personas participan para garantizar que la voz de su comunidad o comunidades esté representada en la investigación. Una participación en la investigación bien planificada y dotada de recursos también puede ser valiosa para los implicados, ya que aumenta su confianza y sus conocimientos y les ayuda a desarrollar nuevas competencias (101).

El creciente compromiso editorial con la coproducción de la investigación ha llevado a informar sobre PPI y su aplicación (102). Revistas prestigiosas como "The British Medical Journal" (BMJ) incluyen a pacientes y ciudadanos como editores y enfatizan la necesidad de que los pacientes sean coautores en los artículos publicados. Además, desde 2011 existe una lista de comprobación estandarizada denominada "Guidance for Reporting Involvement of Patients and the Public" (GRIPP)(103), una guía destinada a mejorar la calidad, la transparencia y la coherencia de la descripción de PPI en los artículos de investigación.

Mientras que los debates en torno a la repercusión de PPI se centran con frecuencia en la búsqueda y el proceso de investigación, el éxito suele depender de la naturaleza de las interacciones entre las personas que participan en la investigación y del grado de apoyo del entorno (99). PPI permite acceder a una amplia gama de sujetos ayudando a difundir los resultados de la investigación, y en particular, facilitando la cobertura de mujeres y adultos mayores, sectores de población desatendida y con alto riesgo de deficiencias nutricionales (104).

Si bien la base empírica de PPI en los ensayos sigue siendo limitada, la investigación cualitativa ha puesto de relieve la necesidad de evaluar y diferenciar los modelos de aplicación de PPI, reflexionando sobre los facilitadores y los obstáculos del éxito. Así, es preciso adecuar el diseño del PPI en cada estudio según las características sociodemográficas y clínicas de la población diana (p. ej., población infantil vs población adulta, área médica, gravedad y estado del paciente, contexto sociocultural, etc.), ámbito sanitario (p. ej., servicios ambulatorios vs hospitalarios), favoreciendo el acceso equitativo y eficiente a la información (105-107).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Uno de los problemas que se plantean a la hora de reclutar pacientes para un ECA es el interés que todos ellos tienen por formar parte del grupo de intervención. Cuando el objeto de la intervención es la modificación de los estilos de vida no es posible mantener el ciego, de esta manera, aun cuando el consentimiento informado se obtiene antes de la distribución aleatoria, y se les insiste a los participantes en que pueden ser asignados a uno u otro grupo, es frecuente que los pacientes del grupo de control, desencantados, abandonen el estudio. No obstante, en otros ámbitos se ha sugerido que los pacientes del grupo control, bien por el efecto placebo, bien por la mayor atención que reciben, o por otras razones no identificadas, también resultan beneficiados (108). Los posibles beneficios derivados de la participación en el grupo control en ECAs centrados en los estilos de vida han sido poco explorados (68, 69). Hay pocas revisiones sistemáticas (74) y ninguna se centra en participantes con sobrepeso u obesidad con riesgo de padecer una enfermedad crónica en ECAs basados en estilos de vida, al menos en la última década. En el caso de los ECAs cuya intervención tiene como objetivo lograr una pérdida de peso, si los participantes del grupo control también pierden peso, la eficacia de la intervención será infraestimada, por lo que es muy importante analizar si los sujetos asignados al grupo control experimentan algún beneficio como consecuencia de su participación en el ECA. Esto permitiría interpretar de forma más correcta las posibles diferencias entre los grupos control e intervención. Asimismo, contribuiría a motivar a los pacientes para participar en un ECA, ayudando a obtener resultados sólidos y oportunos que sirvan de base para futuras intervenciones en la práctica clínica y la política sanitaria (109).

Por otra parte, es muy difícil descartar el posible sesgo del voluntario. La participación en un ECA ¿Supone algún beneficio en comparación con la no participación? En principio, el beneficio estaría ligado exclusivamente al éxito de la intervención, que a su vez depende de la adherencia de los participantes al protocolo de intervención. Identificar los factores asociados a la adherencia puede aportar información sobre cómo mejorar el protocolo de intervención y mantener el cambio de comportamiento de los participantes; y de esta manera permitir el desarrollo de herramientas con las que aumentar la adecuación y eficacia de la intervención. En una revisión sobre ECAs en los que la intervención intensiva solo la recibían los participantes, se encontró que los sujetos que no participaban experimentaban resultados de salud significativamente peores (110). Otra revisión sistemática mostró que las mujeres que participaban en ECAs mostraban mejores resultados en salud comparadas con las que no participaban (108). Sin embargo, no se puede determinar si las diferencias observadas se debían a un efecto del ensayo, a un efecto

de la intervención o simplemente a las diferencias entre los sujetos que participan en los ensayos y los que no lo hacen (111). Demostrar que la participación en los ECAs mejora el estado de salud, en comparación con la no participación, animaría a los voluntarios a participar en la investigación (65, 112, 113).

Dentro de las estrategias empleadas para aumentar el grado de adherencia a los ECAs encontramos la estrategia PPI. Como ya se ha mencionado, la incorporación de PPI en el diseño y desarrollo de los ECA aporta múltiples ventajas, como ampliar el contenido relevante para el paciente de las hojas informativas, llevar a cabo diseños más centrados en el paciente y abordar preguntas de mayor relevancia, ofreciendo una mejor experiencia a los participantes y mejorando la fiabilidad de los ECAs (99). El éxito de PPI depende de la naturaleza de las interacciones entre las personas que participan en la investigación y del grado de apoyo del entorno (92). En una revisión sistemática anterior (100), se observó que PPI aumentaba modesta pero significativamente las probabilidades de enrolamiento de participantes en un ECA. Sin embargo, el impacto de PPI en las tasas de retención no estaba tan claro y requiere más investigación. El impacto de PPI en la investigación está escasamente documentado, y normalmente se utiliza una terminología diferente para referirse a PPI. Asimismo, rara vez se publican estrategias de PPI detalladas (114). Tampoco se ha revisado sistemáticamente en qué medida se aplica PPI en la investigación sobre estilos de vida.

Por ello se han planteado las siguientes hipótesis:

1. Los sujetos que participan en un estudio de intervención sobre los estilos de vida, independientemente de su asignación al grupo de intervención o al de control, experimentan efectos beneficiosos para su salud.
2. Los sujetos que participan en un ECA obtienen beneficios en términos de salud en comparación con aquellos que no participan.
3. La inclusión de los pacientes y el público en la planificación y desarrollo de los ECAs cuyo objetivo es la modificación de los estilos de vida mejora la participación, adherencia y retención de los participantes en el ensayo.

Para probar estas hipótesis, se plantearon los objetivos para esta Tesis Doctoral que se detallan en el siguiente apartado.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar el beneficio obtenido por los sujetos que participan ensayos clínicos cuya intervención está centrada en la modificación de los estilos de vida.

Objetivos específicos:

1. Determinar si los participantes con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico, asignados a grupos de control en ECAs de modificación del estilo de vida experimentan beneficios en términos de pérdida de peso.
2. Evaluar si la participación en ECAs aporta beneficios para la salud, en comparación con la no participación.
3. Identificar el alcance de la participación de los pacientes y el público en los ECAs de intervenciones centradas en el estilo de vida y su repercusión en las tasas de reclutamiento y retención.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

El desarrollo de esta Tesis Doctoral se ha centrado en la recopilación y síntesis de la evidencia científica disponible. Se han desarrollado tres revisiones sistemáticas independientes cuya metodología se expone a continuación.

1. Protocolo y registro.

Los protocolos de las tres revisiones se registraron en la base de datos PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) (número de registro CRD42021233070, CRD42021287812, CRD42022359833, respectivamente), siguiendo la normativa de PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones en salud (115).

2. Estrategia de búsqueda.

Se llevaron a cabo búsquedas bibliográficas exhaustivas sin restricción de idioma en las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed (U.S National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA), Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters), Cochrane Library y Clinicaltrials.gov. (U.S. National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA). También se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de revisiones anteriores y en los artículos incluidos.

Primer objetivo

La búsqueda se realizó desde el inicio de las bases de datos hasta mayo de 2021 y se usó una combinación de términos MeSH, así como diferentes filtros y operadores booleanos para ampliar la sensibilidad de la estrategia de búsqueda que fue la siguiente:

("metabolic syndrome" OR obesity OR overweight) AND ((diet OR "hypocaloric diet" OR "restriction diet therapy" OR "mediterranean diet") AND ("physical activity" OR "educational intervention" OR "preventive program")) AND ("diabetes mellitus" OR cancer OR "cardiovascular disease" OR "weight loss" OR mortality) AND ti("randomized controlled trial") NOT (treatment OR "treatment effectiveness" OR "treatment efficacy" OR "drug treatment" OR "diet supplements" OR "pharmacology" OR "cohort studies" OR "gestational diabetes" OR "postpartum diabetes" OR "participant's perspective" OR "qualitative study")

OR supplementation) NOT ti(design OR protocol OR review OR "systematic review" OR "meta- analysis" OR baseline OR rationale) AND ("lifestyle intervention" OR "lifestyle modification" OR "Lifestyle Risk Reduction").

Segundo objetivo

La búsqueda se llevó a cabo desde el inicio de las bases de datos hasta junio de 2022 y se usó una combinación de palabras clave y variantes de palabras formulando la siguiente estrategia:

(Patient Participation) AND ((Randomized Clinical Trial) OR (Randomized Controlled Trial) OR (randomised trials)) AND ((standard care) OR (non trial) OR (non enrol*) OR (usual practice) OR (routine care) OR (non entry) OR (non participant) OR (outside trial)) AND ((systematic review) OR (meta-analysis)) AND ((Benefits) OR (Patient Harm) OR (side effects) OR (adverse effects) OR (trial effect) OR (protocol effect) OR (ethics)) NOT (protocol [Title]).

El asterisco (*) se utilizó para ampliar la búsqueda ayudando a encontrar palabras que sean similares a un término incluido.

Tercer objetivo

Para responder al tercer objetivo se utilizó la misma estrategia de búsqueda actualizada que en el primer objetivo y ampliando la fecha hasta diciembre de 2022.

3. Selección de estudios: criterios de inclusión y exclusión.

El total de estudios que resultaron de la búsqueda en cada uno de los objetivos expuestos se exportó al programa de gestión bibliográfica Endnote, donde se eliminaron los duplicados. Para la selección de artículos, se realizó una revisión por pares y de forma independiente de todos los títulos y resúmenes, así como el texto completo en los casos que fue necesario.

Primer objetivo

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: ECAs de intervención sobre el estilo de vida basados en la dieta, con o sin actividad física, y con o sin apoyo conductual, entre adultos con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico. Los criterios de exclusión fueron: estudios realizados en niños, adolescentes y mujeres embarazadas; participantes con enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes o trastornos alimentarios establecidos; selección de muestras basada en condiciones clínicas especiales como hipercolesterolemia familiar o cirugía bariátrica, síndrome de ovario poliquístico o enfermedad renal. También se excluyeron los estudios en los que el grupo de control no recibió una atención habitual estándar, o los que no proporcionaron datos de resultados de pérdida de peso para el grupo de control desde el inicio hasta después de la participación. Se excluyeron los diseños de estudios que no fueran ECAs y los tipos de intervenciones que no fueran de modificación del estilo de vida (como, por ejemplo, tratamientos farmacológicos o suplementos dietéticos).

Segundo objetivo

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con el siguiente criterio de inclusión: estudios dirigidos a evaluar los beneficios o riesgos de la participación en ECAs independientemente de la asignación al grupo de intervención o de control, en comparación con pacientes similares no participantes que recibieron atención convencional fuera de los ensayos. Los criterios de exclusión fueron: estudios que no informaron de los beneficios o efectos nocivos en todos los participantes; diseños de estudios que no fueran revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre ECAs, es decir, revisiones narrativas; y revisiones sobre efectividad que compararan grupos de intervención frente a grupos de control, sin comparaciones con aquellos fuera del ECA.

Tercer objetivo

La selección de artículos relevantes fue la misma anteriormente descrita en el primer objetivo, con iguales criterios de inclusión y exclusión.

4. Extracción de datos y evaluación de la calidad.

Primer objetivo

Tras la selección de los estudios, se llevó a cabo una lectura del texto completo y se recogieron los principales datos de forma paralela e independiente. Para la extracción de datos se utilizó un formulario predefinido y específico en cada de las publicaciones y, cuando fue necesario, se contactó directamente con los autores a través de ResearchGate para obtener datos relevantes que no se proporcionaban en los artículos. Se resumieron las principales características de los estudios en tablas, indicando el autor, el año de publicación, el país, las características de la muestra y los principales resultados. Cualquier desacuerdo en cuanto a la selección de los estudios y la recopilación de datos se resolvió mediante discusión entre ambas revisoras, y en caso de no llegar a un consenso, se consultó a una tercera revisora.

La calidad metodológica de los ECAs fue evaluada de forma independiente por dos revisoras usando la escala de Jadad de Oxford (116). Esta herramienta es fácil de utilizar, ya que consta de solo cinco ítems (asignando una puntuación de 0 a 5) que evalúan los aspectos que han demostrado una mayor relación con el sesgo, y además tiene una fiabilidad y una validez externa conocidas (Tabla 1). Los estudios se puntuaron en función de la presencia de tres características metodológicas clave de los ECAs, concretamente, la aleatorización, el enmascaramiento, y las retiradas o abandonos de pacientes. Los ECAs incluidos con una puntuación ≥ 3 se consideraron de alta calidad. Por otra parte, también se calculó el coeficiente Kappa de Cohen (κ), una medida estadística que se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad para elementos cualitativos (variables categóricas), y por tanto nos permite conocer el grado de concordancia de las evaluaciones de calidad realizadas por las revisoras cuando evalúan los mismos estudios (117). Un grado de acuerdo de 0,8-1,00 indica una concordancia casi perfecta (118).

Tabla 1. Ítems de la escala de Jadad.

Escala de calidad de los ensayos clínicos		Si	No
1	¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?		
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?		
3	¿El estudio se describe como doble ciego?		
4	¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?		
5	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?		
Total			

Sí: 1 punto

No: 0 puntos

Segundo objetivo

Las características de los estudios seleccionados fueron extraídas de forma independiente por dos revisoras usando un formulario predefinido que incluía el autor, el año, los objetivos, el número de participantes, el número de bases de datos consultadas, el intervalo de fechas de las bases de datos, el intervalo de fechas de publicación de los estudios incluidos, el instrumento utilizado para evaluar los estudios primarios, el comparador y el tipo de intervención.

Para la evaluación de la calidad se eligió el cuestionario de 16 ítems denominado: "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" (AMSTAR-2) (119), una herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Se optó por este cuestionario debido a su uso más extendido en revisiones paraguas para evaluar la calidad, en comparación con otras herramientas (120).

El cuestionario AMSTAR-2 contiene 16 dominios con opciones de respuesta simples "sí", cuando el resultado es positivo; "no", cuando no se cumplió el estándar o hay información faltante para responder; y "sí parcial", en casos en que hubo adherencia parcial al estándar. De los siete dominios considerados críticos, dado que pueden afectar sustancialmente la validez de una revisión y sus conclusiones, se distinguen cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja o críticamente baja. Las calificaciones alta y moderada reflejan la presencia de una o menos debilidades no críticas, mientras que las calificaciones baja y muy baja indican una o más debilidades críticas, respectivamente. Los dominios críticos corresponden a los ítems 2, 4, 7, 9, 11, 13 y 15. Los 16 ítems del cuestionario AMSTAR-2 son los siguientes:

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

-
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?
 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?
 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?
 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?
 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?
 12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?
 13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?
 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?
 15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?
 16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión

Tercer objetivo

Dos revisoras extrajeron de forma independiente las características clave de los estudios seleccionados tras su lectura a texto completo. Se resumieron en tablas el autor, el año de publicación, el país, las características de la muestra y los resultados más relevantes. Para identificar PPI en los ECAs se utilizó la definición de INVOLVE (121), es decir, "investigación que se lleva a cabo "con" o "por" [...] en lugar de "a", "sobre" o "para"" pacientes y el público. Distinguimos entre estrategias de PPI referidas directa (si mencionaban explícitamente el uso de PPI) o indirectamente (si aludían a PPI con una terminología diferente) en los estudios.

Para la evaluación del reclutamiento, se extrajo el número de personas elegibles invitadas o contactadas durante el periodo de reclutamiento (denominador), y el número de personas aceptaron participar en el ensayo clínico (numerador). Para calcular los pacientes elegibles reales, se descartó a los que no cumplían los criterios de inclusión y a los que no se pudo localizar.

Para la retención, se extrajo el número de personas que consintieron participar (denominador) y el número de las que se adhirieron al protocolo del ensayo y/o completaron el seguimiento durante el mayor periodo de tiempo (numerador). También se tuvieron en cuenta los abandonos de pacientes que retiraron el consentimiento tras la aleatorización y abandonaron antes de que comenzara la intervención.

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo usando la herramienta Jadad de Oxford, anteriormente mencionada en el primer objetivo.

5. Síntesis de datos y análisis estadístico.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software Stata v.15 (Stata Corp., 2015, College Station, TX, EE.UU.).

Primer objetivo

Los datos extraídos se tabularon incluyendo el autor, país, población de estudio y tamaño de la muestra, período de seguimiento, características de los pacientes, tipo y duración de la intervención, tipo de atención al grupo control y perfil del personal que llevó a cabo la intervención. La pérdida de peso en el grupo de control, calculada como la diferencia media y desviación estándar (DE) entre el valor anterior y el posterior a la intervención, se agrupó mediante un modelo de efectos aleatorios con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En los estudios que no proporcionaban la diferencia media, se calculó a partir de los datos disponibles. La desviación estándar (DE) se estimó usando el intervalo de confianza (IC) con la siguiente fórmula $DE = x \pm tc (s/\sqrt{n})$. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q y los estadísticos I cuadrado (I^2). Se asumió que un $I^2 > 50\%$ indica una heterogeneidad sustancial e $I^2 > 75\%$ una heterogeneidad considerable (122, 123). Se realizó también un metaanálisis de subgrupos estratificando por periodo de seguimiento, por tipo de protocolos del grupo control y por calidad.

Segundo objetivo

Los datos extraídos en cada revisión se estructuraron según la estrategia PICO, anotando las características de los participantes, la intervención, el comparador y el resultado de cada estudio. Los resultados se tabularon, incluyendo el número total de ECAs y participantes, el número de estudios a favor y en contra de la participación [25], si se habían realizado metaanálisis y si se había evaluado la heterogeneidad. También se calculó el área cubierta corregida, en inglés “Corrected Covered Area” (CCA), un método validado que cuantifica el grado de solapamiento entre dos o más revisiones y ayuda al proceso de selección en las revisiones paraguas. La CCA se expresa como porcentaje y se calcula con la siguiente fórmula: $CCA = (N - r) / (rc - r)$, donde N es el número de publicaciones incluidas en la síntesis de la evidencia, r es el número de filas y c es el número de columnas. El solapamiento se clasifica como muy alto (CCA >15%), alto (CCA 11-15%), moderado (CCA 6-10%) o leve (CCA 0-5%) (123). En los casos de solapamiento, se dio preferencia a la revisión más reciente que tuviera la calidad más alta (evaluación AMSTAR-2), la que proporcionara estimaciones de efectos agrupados o la que realizara un metaanálisis y tuviera el mayor número de estudios o participantes (124).

Tercer objetivo

Las principales características de los ECAs se resumieron en una tabla que incluía autor, año, país, población aleatorizada (n), periodo de seguimiento, características de los participantes y tasas de reclutamiento y retención. Asimismo, se recogió en una tabla si se refería PPI directa o indirectamente, el tipo de estrategia de PPI descrita en cada estudio y si había evaluado PPI mediante el cuestionario GRIPP (103, 125). Este cuestionario se trata de la primera guía internacional para la presentación de informes sobre PPI en la investigación sanitaria y social y cuyo objetivo es mejorar la calidad, transparencia y coherencia de la base empírica de PPI. Se recogió toda la información referida en los ECAs sobre las estrategias de PPI aplicadas y se realizó un análisis de contenido para diferenciar los distintos enfoques de PPI (126, 127). También se llevó a cabo un análisis de subgrupos estratificando por calidad. Las medianas de las tasas de reclutamiento y retención extraídas de cada estudio se compararon teniendo en cuenta si mencionaban o no PPI. Para ello se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados correspondientes a cada uno de los objetivos.

- 1. Primer objetivo:** Determinar si los participantes con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico, asignados a grupos de control en ECAs de modificación del estilo de vida experimentan beneficios en términos de pérdida de peso

Para responder al primer objetivo, se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis. Los resultados obtenidos fueron publicados en la revista *Scientific Reports*:

Bouzalmate Hajjaj, A., Massó Guijarro, P., Khan, K.S. *et al.* A systematic review and meta-analysis of weight loss in control group participants of lifestyle randomized trials. *Sci Rep* 12, 12252 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15770-x> (Anexo 1).

Se trata de una revista indexada en JCR, con un Factor de Impacto de 4.997, incluida en la categoría Multidisciplinary Sciences, en posición 19/74 (Q2; T1) en JIF (Journal Impact Factor) y en posición 19/135 (Q1; T1) en JCI (Journal Citation Indicator).

1.1. Selección y características de los estudios.

Se identificaron inicialmente 846 artículos de los cuales se incluyeron 22 estudios con 4.032 participantes (Figura 7). Los estudios se realizaron en varios países entre los que encontramos Reino Unido (3), Estados Unidos (3), España (3), Japón (2), Australia (2), China (1), Corea del Sur (1), Países Bajos (1), Dinamarca (1), Tailandia (1), Finlandia (1), Alemania (1), Italia (1) y Arabia Saudí (1).

En los estudios seleccionados, el tamaño de la muestra osciló entre 32 y 626 participantes, con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años (edad media: 53,92 años). Cada estudio aplicó diferentes criterios de inclusión relativos al IMC. La media del IMC era de 31,93 kg/m² en el grupo de control al inicio del estudio, y oscilaba entre 25,6 kg/m² a 39,8 kg/m² (128, 129). Cuatro estudios incluyeron sólo mujeres (130-133) mientras que tres estudios sólo incluyeron hombres (129, 134, 135).

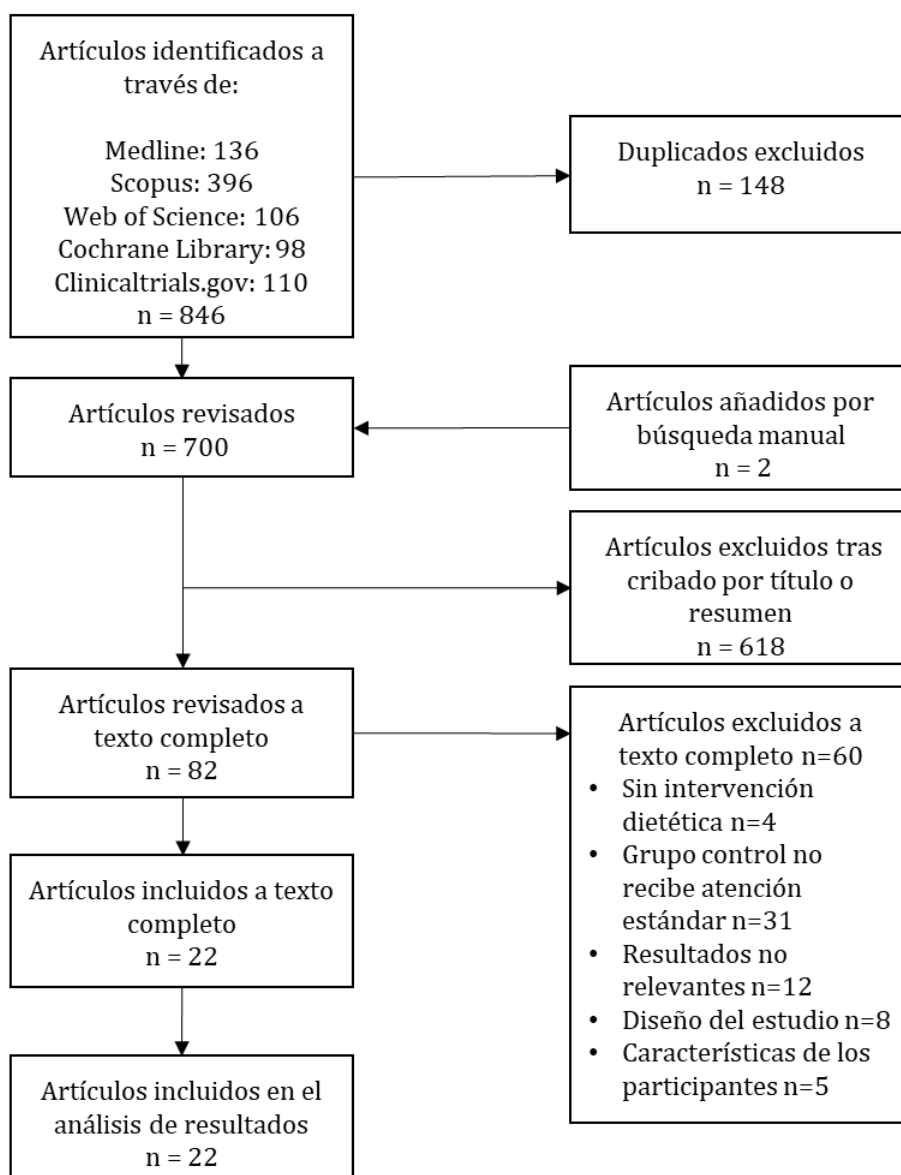


Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de ECAs centrados en estilos de vida incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

En uno de nuestros estudios (136) tener sobrepeso u obesidad no era un criterio de inclusión, pero todos los participantes tenían sobrepeso con un IMC > 30,2 en la intervención y > 29,9 en el grupo control, por lo que decidimos incluirlo en la revisión. En seis estudios (133, 134, 136-139) el grupo control sólo recibió atención estándar, mientras que en tres estudios (132, 135, 140) recibieron asesoramiento nutricional adicional. En nueve estudios (128-130, 141-146) recibieron folletos con información educativa. Por último, en cuatro estudios (131, 147-149) se incluyó a los participantes del grupo control en lista de espera para recibir el programa tras la extracción de datos. La duración del

seguimiento osciló entre 1 y 24 meses. Se consideró como corte el punto final de la intervención proporcionado por los autores. Si no se disponía de estos datos, se consideró el valor de seguimiento posterior a la intervención, como en un estudio (140) en el que los resultados se midieron a los 6 meses, aunque el seguimiento duró hasta los 12 meses. El mismo criterio se aplicó a otro estudio (132) en el que se comunicaron los efectos de los tres primeros meses de intervención, mientras que ésta duró hasta los 12 meses.

Las intervenciones sobre el estilo de vida fueron llevadas a cabo por dietistas o nutricionistas en tres estudios (140, 141, 145) y en colaboración con otros profesionales sanitarios (por ejemplo, enfermeras, médicos, psicólogos y entrenadores deportivos) en el resto de los estudios. Todos los ECAs incluyeron la actividad física como parte de la intervención. Los grupos control recibieron la atención estándar o habitual, o quedaron en lista de espera para recibir la intervención de estilos de vida después de la recopilación de datos. Las principales características de los estudios se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis de ECAs centrados en los estilos de vida.

Primer autor y año	País	Población aleatorizada (N) y periodo de seguimiento	Características de los pacientes	Tipo de intervención		Tipo de protocolos asistenciales en GC	Personal encargado de la intervención	Pérdida de peso en GC Diferencia media (DS) y 95% IC
				Objetivo de pérdida de peso	Consejos dietéticos Consejos sobre actividad física Tipo de intervención Duración de las intervenciones			
Greaves, 2015	Reino Unido	N=108 12 meses	Edad: 40-74 IMC>28; Riesgo elevado de ECV	OPP: No referido CD: Restricción de calorías y grasas CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales DI: 120' el primer mes, seguidos de sesiones de 90' a los 1,5, 2, 4, 6 y 9 meses.	Atención estándar Información escrita sobre el riesgo de ECV	Enfermeras y entrenadores	-2.04 (6.87) IC (-3.96; 0.12)	
Lin, 2015	Estados Unidos	N=124 Resultados a los 6 meses. Seguimiento hasta los 12 meses.	Edad >21 IMC > 27	OPP: No referido CD: Reducir el consumo de grasas y azúcares. Control de las porciones. CAF: Aumentar TI: Sesiones individuales DI: Mensajes de texto 3-4 veces al día durante 6 meses.	Atención estándar Evaluación clínica inicial, plan personalizado de control de peso y recomendaciones de AF. Material educativo adicional a los 6 y 12 meses	Dietistas y médicos	-0.2 (3.16) IC (-1.4; 1.0)	
Weinhold, 2015	Estados Unidos	N=78 3 meses	Edad: 18-65 IMC= 25-50 Prediabetes	OPP: Reducción del 7%. CD: Restricción de calorías y grasas CAF: Aumentar al menos 150'/semana TI: Sesiones grupales DI: 60'/semana durante 3 meses	Atención estándar Folleto con estrategias para la pérdida de peso	Dietistas	-0.4 (0,6) IC (-0.59; -0.21)	
Oh, 2008	Corea del Sur	N=32 1 mes	Edad >20 Mujeres de zonas rurales con SM	OPP: No referido CD: Restricción de calorías y grasas saturadas CAF: Entrenamiento de fuerza, danza rítmica, ejercicios de calentamiento. TI: Sesiones grupales DI: 12 sesiones, 3 veces/semana, 120'/sesión durante 1 mes.	Atención estándar Folleto sobre educación nutricional	Enfermeras	-2 (10.90) IC (-8.59; 4.59)	

Alghamdi, 2017	Arabia Saudí	N=70 3 meses	Edad>20 IMC ≥30	OPP: Reducción del ≥5% CD: Restricción calórica y de hidratos de carbono CAF: Aumentar TI: Sesiones individuales DI: 8 visitas (15-20' cada una) durante 3 meses	Atención estándar Material educación nutricional y AF	Enfermeras	-2.8 (4.96) IC (-3.96; -1.64)
Blackford, 2016	Australia	N=401 6 meses	Edad: 50-69 Personas de zonas rurales con SM o en riesgo de padecerlo	OPP: No referido CD: Intervención dietética con apoyo motivacional CAF: Aumentar TI: A domicilio: material impreso e interactivo online DI: Autogestión durante 6 meses	En lista de espera para recibir la intervención tras la recogida de datos	A domicilio	1.1 (21.95) IC (-2.29; 4.49)
Fernández-Ruiz, 2018	España	N=74 12 meses de intervención y 1 año de seguimiento post-intervención	Edad: no referida IMC = 25-29.9 o IMC> 30	OPP: No referido CD: Modificación de hábitos dietéticos poco saludables. CAF: Aumentar ejercicios de estiramiento seguidos de un trabajo aeróbico moderado. TI: Sesiones grupales DI: Sesión mensual (60') educación nutricional. Cuatro sesiones (40') semanales de AF. Sesión mensual (6') de terapia cognitivo-conductual.	Atención estándar	Médicos, enfermeros, nutricionistas y psicólogos	- 0.2 (12.35) IC (-4.18; 3.78)
Bo, 2007	Italia	N=335 1 año	Edad: 45-64 Con SM	OPP: No referido CD: Dieta prescrita individualmente CAF: Aumentar 150'/semana. TI: Sesiones grupales e individuales DI: 5 sesiones de 60': 1 individual y 4 grupales.	Atención estándar	Médicos de familia y dietistas	1.63 (6,17) IC (0.83; 2.42)
Duijzer, 2017	Países Bajos	N=316 18 meses	Edad: 40-70 Alto riesgo de padecer diabetes tipo 2.	OPP: Reducción de <5-10% CD: Asesoramiento dietético personalizado CAF: Aumentar al menos 30'/día, 5 días/semana TI: Sesiones grupales e individuales DI: De 5 a 8 sesiones individuales y una sesión grupal.	Atención estándar	Médicos generalistas, enfermeras, dietistas, Fisioterapeuta, entrenadores	- 0.4 (3.7) IC (-1.06; 0.26)

Christensen, 2011	Dinamarca	N= 144 12 meses (resultados de los 3 primeros meses)	Edad: 18-40 (IMC >25 o grasa corporal % > 33) Edad > 40 (grasa corporal % >34) Trabajadoras sanitarias	OPP: No referido CD: Restricción calórica CAF: Aumentar TI: sesiones grupales e individuales DI: 180'/semana	Atención estándar Conferencia mensual de dos horas de educación nutricional	Entrenadores	0.68 (2.37) IC (-0.02; 1.38)
Kandula, 2015	Estados Unidos	N=63 6 meses	Edad: no referida Participantes con al menos un factor de riesgo de ECV incluida la obesidad.	OPP: No referido CD: Restricción de grasas y sal. CAF: Aumentar 150'/semana y con una intensidad moderada TI: Sesiones grupales y llamadas telefónicas individuales de seguimiento. DI: Sesiones grupales semanales (60-90') y apoyo telefónico individual durante 4 meses.	Atención estándar Materiales educativos traducidos sobre el riesgo de ECV y educación nutricional	Dietistas	-0.2 (3.13) IC (-1.14; 0.78)
Thiabpho, 2018	Tailandia	N=60 4 meses	Edad: 30-50 IMC ≥ 27.5 Sin enfermedades no transmisibles.	OPP: No referido CD: Restricción calórica y dieta equilibrada CAF: Aumentar un mínimo de 150'/semana de ejercicio moderado. TI: Sesiones grupales DI: Durante 4 meses 12 sesiones (90-120'), una vez a la semana durante las primeras ocho semanas y después cada dos semanas hasta la semana 16.	Atención estándar	Enfermeras	-0.7(1.4) IC (-1.20; -0.20)
Cai, 2019	China	N=480 24 meses	Edad: ≥60 IMC ≥28	OPP: No referido CD: Restricción de calorías, grasas y azúcares. CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales e individuales DI: Sesiones en grupo (120' /semana los 12 primeros meses; 120'/mes los meses siguientes.	Atención estándar Sesiones educativas de 2 horas cada 2 meses	Dietistas	-0.03 (2.51) IC (-0.37; 0.31)
Nanri, 2012	Japón	N=107 6 meses	Edad: no referida Hombres con SM	OPP: No referido CD: Cambio de hábitos alimentarios CAF: Aumentar TI: Sesiones individuales DI: Sesión al inicio y a los 3 meses.	Atención estándar Folleto sobre educación nutricional al inicio	Enfermeras	-0.3 (7.81) IC (-2.4; 1.8)

Maruyama, 2010	Japón	N= 111 4 meses	Edad: 30-59 Hombres que trabajan en oficinas con factores de riesgo de SM	OPP: No referido CD: No referido CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales e individuales DI: Evaluación individualizada y establecimiento colaborativo de objetivos (20' y 10' respectivamente) más 2 sesiones individuales de asesoramiento mensual a través de la web durante 4 meses.	Atención estándar	Dietista y entrenador	-0.80 (2.2) IC (-1.50; -0.10)
Share, 2015	Australia	N=43 3 meses	Edad: 18-30 Mujeres con obesidad abdominal [perímetro de cintura ≥ 80 cm], y que no hagan AF.	OPP: No referido CD: Cambio de hábitos alimentarios sin restricción calórica. CAF: Aumentar 2 sesiones/semana. TI: Sesiones grupales DI: Sesión de educación nutricional I y terapia cognitivo-conductual en grupo semanal (60').	En lista de espera para recibir la intervención tras la recogida de datos	Técnico superior en ejercicio físico, dietista y orientador	-3.60 (18.67) IC (-13.20;6)
Moss, 2014	Reino Unido	N= 60 <i>Intervención de 3 meses y seguimiento hasta 6,5 meses</i>	Edad: 18-85 Pacientes obesos (IMC > 30) con SAHOS moderado.	OPP: No referido CD: Consejos basados en los principios del plato saludable CAF: Aumentar sesiones de ejercicio supervisadas TI: Sesiones grupales DI: 3 sesiones/semana, luego 2 sesiones/semana durante las semanas 5 a 8 y después a 1 sesión/semana durante las semanas 9 a 12.	Atención estándar Folleto sobre educación nutricional	Fisiólogo del ejercicio	0.2 (21) IC (-8.11; 8.51)
Puhkala, 2015	Finlandia	N= 113 12 meses de intervención y 12 meses de seguimiento	Edad: 30-62 Hombres conductores de camión o autobús, perímetro de cintura ≥100 cm, ausencia de diabetes y poca AF.	OPP: Reducción de <10% CD: Consejos basados en los principios del plato saludable CAF: Aumentar 30' de marcha de intensidad moderada TI: Sesiones individuales DI: Durante 12 meses: 6 sesiones individuales de 60' y 7 contactos telefónicos de 30'.	Atención estándar Asesoramiento y contactos telefónicos	Nutricionistas y fisioterapeutas	-2.5 (5.9) IC (-4.02; -0.98)

Anderson, 2021	Reino Unido	N=560 12 meses	Edad: 50-70 Mujeres con sobrepeso IMC > 25	OPP: Reducción de <7% CD: Dieta personalizada CAF: Aumentar TI: Sesiones individuales DI: 2 sesiones individuales (60' y 45') en los 3 primeros meses y luego 9 llamadas de apoyo (15') en los 9 meses siguientes.	Atención estándar	Enfermeras	-1.2 (5.0) IC (-1.8; -0.6)
Röhling, 2020	Alemania	N= 30 12 meses	Edad>18 IMC ≥25	OPP: No referido CD: Nutrición baja en carbohidratos y terapia sustitutiva de comidas CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales DI: Durante 3 meses 7 sesiones teóricas y dos módulos prácticos de 90' cada uno, además de 4 llamadas telefónicas (20-30' cada una) al mes.	En lista de espera para recibir la intervención tras la recogida de datos	Nutricionistas, científicos especializados en ejercicio físico, biólogos, médicos y psicólogos	-1.4 (4.18) IC (-3.3; 0.6)
Jordi Salas Salvadó, 2019	España	N= 626 12 meses	Edad: 55-75 Pacientes sin ECV, con sobrepeso/obesidad (IMC >27 y <40) y con SM.	OPP: Reducción de <5-10% CD: Dieta Mediterránea CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales e individuales DI: Durante 12 meses sesiones de grupo y llamadas telefónicas una vez al mes.	Atención estándar Asesoramiento mensual sobre la dieta mediterránea sin consejos específicos para aumentar la AF. Sesiones de grupo y llamadas telefónicas cada 6 meses	Médicos, dietistas y enfermeros	-0.7 (4.07) IC (-1.1; -0.3)
Pablos, 2017	España	N= 97 8 meses	Edad: 20-70 Adultos con IMC>25, sin AF regular que viven en una zona censal de ingresos medios-bajos.	OPP: No referido CD: Consejo dietético personalizado. CAF: Aumentar TI: Sesiones grupales e individuales DI: Durante 8 meses: 3 sesiones/semana de AF (140-180') y 1 sesión/semana de nutrición o apoyo psicológico (60')	En lista de espera para recibir la intervención tras la recogida de datos	Médicos, nutricionistas, enfermeros, psicólogos y entrenadores	-0.13 (21.48) IC (-8.46; 8.20)

IMC: índice de masa corporal; GC: grupo control; ECV: Enfermedad cardiovascular; SM: Síndrome metabólico; AF: Actividad física; SAHOS: Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño; DE: desviación estándar; OPP: Objetivo de pérdida de peso; CD: Consejo dietético; CAF: Consejo de actividad física; TI: Tipo de intervención; DI: Duración de las intervenciones.

1.2. Evaluación de la calidad de los estudios.

Del total, 9 estudios (40%) se consideraron de alta calidad y 13 estudios (60%) se clasificaron como de baja calidad (Figura 8). El coeficiente Kappa de Cohen (κ) fue de 0,80, lo que indica una alta concordancia entre las dos revisoras en cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios.

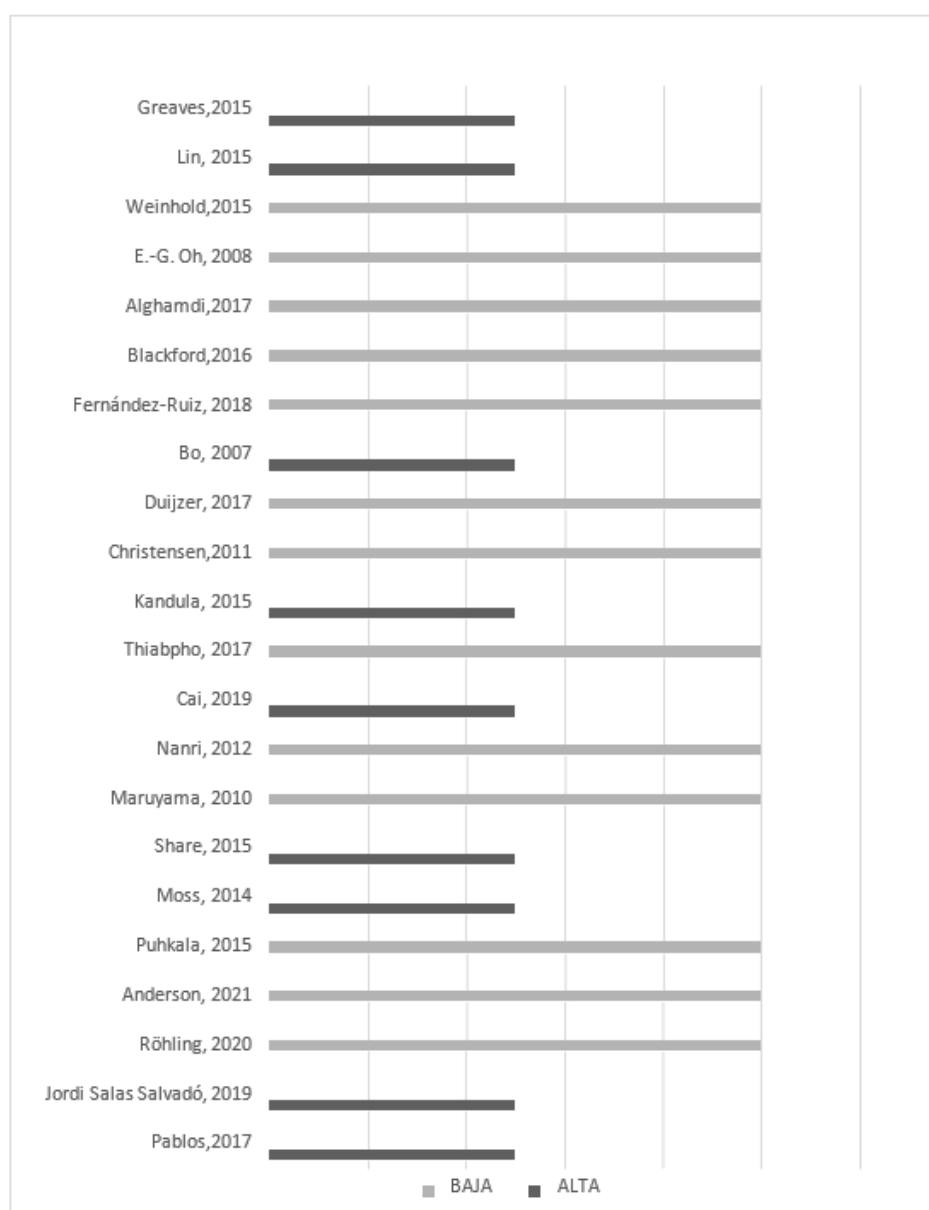


Figura 8. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis mediante la escala Jadad.

1.3. Síntesis de datos y análisis estadístico.

Los resultados del metaanálisis mostraron una diferencia media de pérdida de peso del grupo control de - 0,41 (IC 95%: - 0,53; - 0,28). Estos resultados muestran significación estadística con una heterogeneidad sustancial ($I^2 = 73,5\%$; $p < 0,001$) (Figura 9). Para los estudios con un periodo de seguimiento de 1-4 meses, la heterogeneidad fue sustancial ($I^2 = 72,3\%$; $p = < 0,003$) y la diferencia media fue de - 0,51 kg (IC 95%: - 0,68, - 0,34). Los estudios con una duración de 5-12 meses presentaron una heterogeneidad considerable ($I^2 = 76,8\%$; $p = < 0,001$) y la diferencia media fue de - 0,32 kg (IC 95%: - 0,58, - 0,07), mientras que cuando el seguimiento fue > 12 meses, hubo una heterogeneidad sustancial ($I^2 = 70,3\%$; $p = < 0,018$) y una diferencia media de - 0,20 kg (IC 95%: - 0,49, 0,10) (Figura 10).

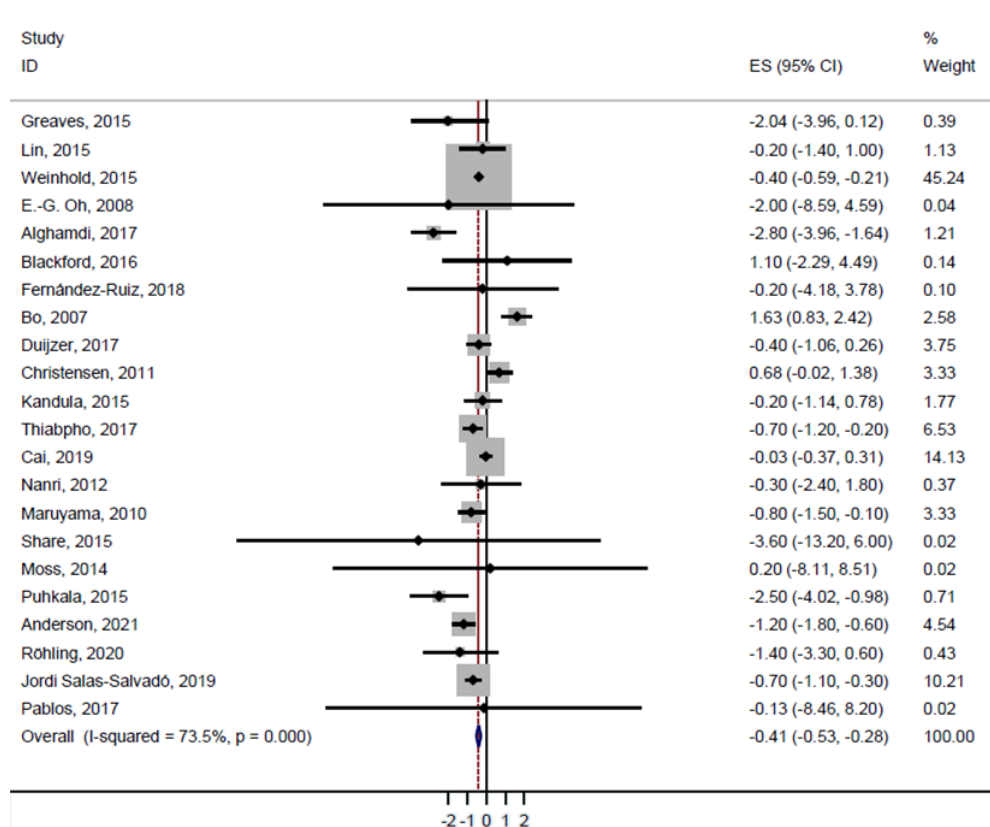


Figura 9. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control en ECAs centrados en los estilos de vida.

Se realizó un metaanálisis de los estudios de alta calidad, encontrando una diferencia media de pérdida de peso entre los grupos control de - 0,16 (IC 95%: - 0,39; 0,09) y una heterogeneidad considerable ($I^2 = 74\%$; $p < 0,000$) (Figura 11). Dado que la exploración de la heterogeneidad conduce a conclusiones más significativas, también realizamos un metaanálisis comparando subgrupos por tipo de atención en el grupo control. Entre los

estudios que incluían el grupo control en listas de espera y combinaban atención estándar, asesoramiento y material, no se encontró heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $p = 0,589$) y ($I^2 = 0\%$, $p = 0,438$), y la diferencia media fue de $-0,84$ kg (IC 95%: $-2,47; 0,80$) y $-0,65$ kg (IC 95%: $-1,03; -0,27$), respectivamente.

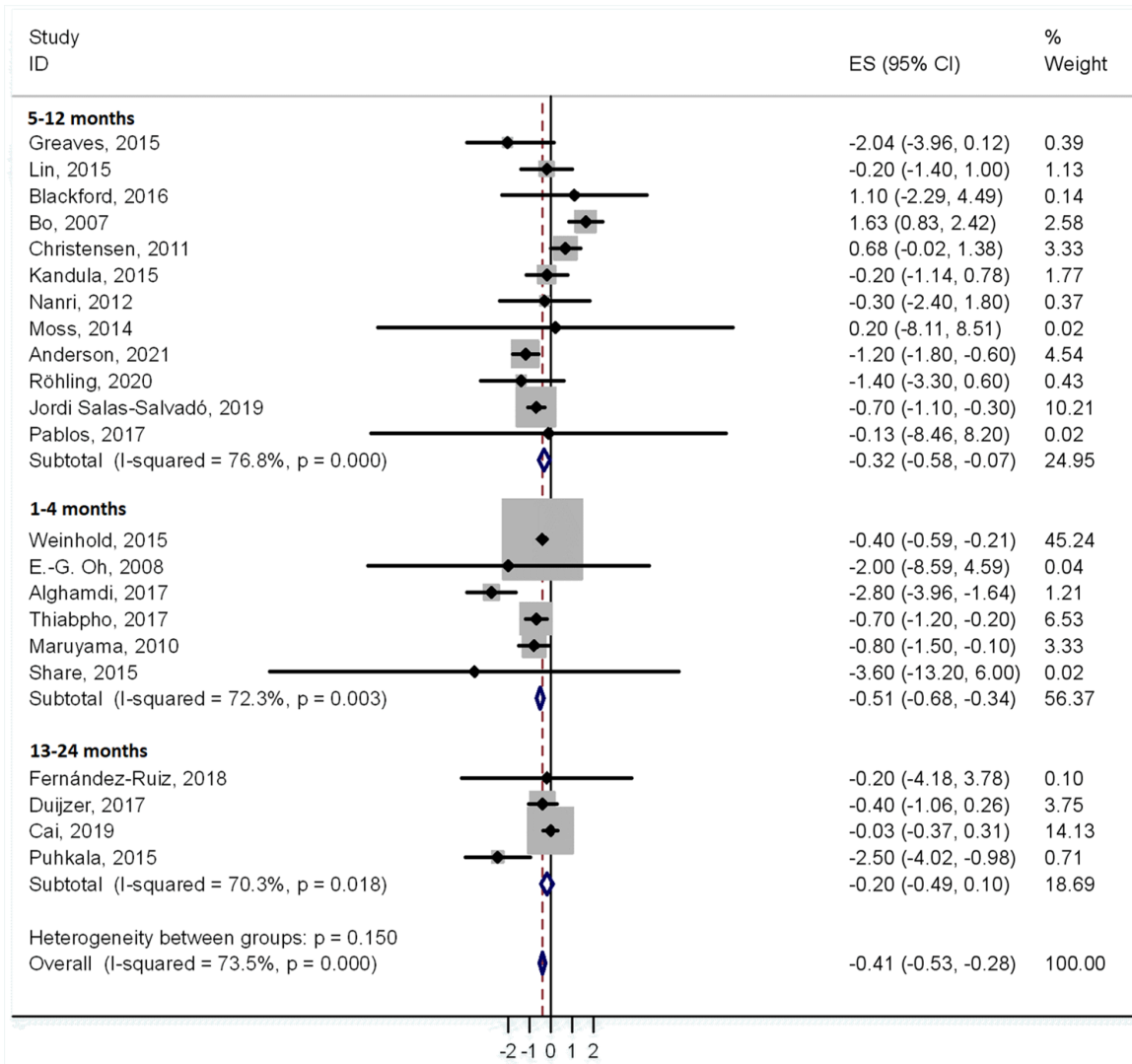


Figura 10. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control estratificados por la duración del seguimiento en ECAs centrados en los estilos de vida.

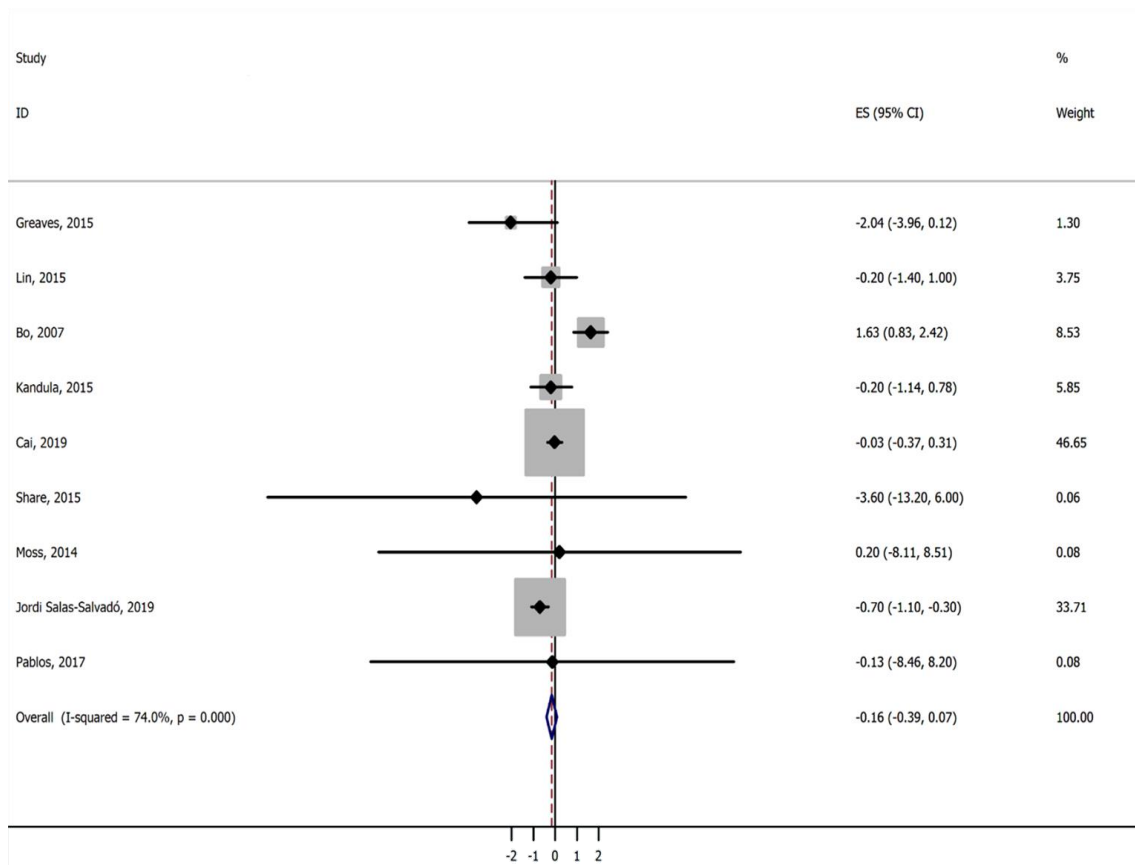


Figura 11. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en participantes del grupo control estratificados por ECAs centrados en los estilos de vida de alta calidad.

En los estudios que combinaban atención estándar y material educativo, la heterogeneidad fue sustancial ($I^2 = 68,2\%$, $p = 0,004$) y la diferencia media fue de $-0,47$ kg (IC 95%: $-0,65$; $-0,28$). Por último, en los estudios en los que los participantes del grupo control recibieron atención estándar o atención estándar y asesoramiento, se observó una heterogeneidad considerable ($I^2 = 85,4\%$, $p = 0,000$) y ($I^2 = 85,8\%$, $p = 0,001$) con una diferencia media de $-0,48$ kg (IC 95%: $-0,76$, $-0,20$) y $0,00$ kg ($-0,30$, $0,30$) (Figura 12).

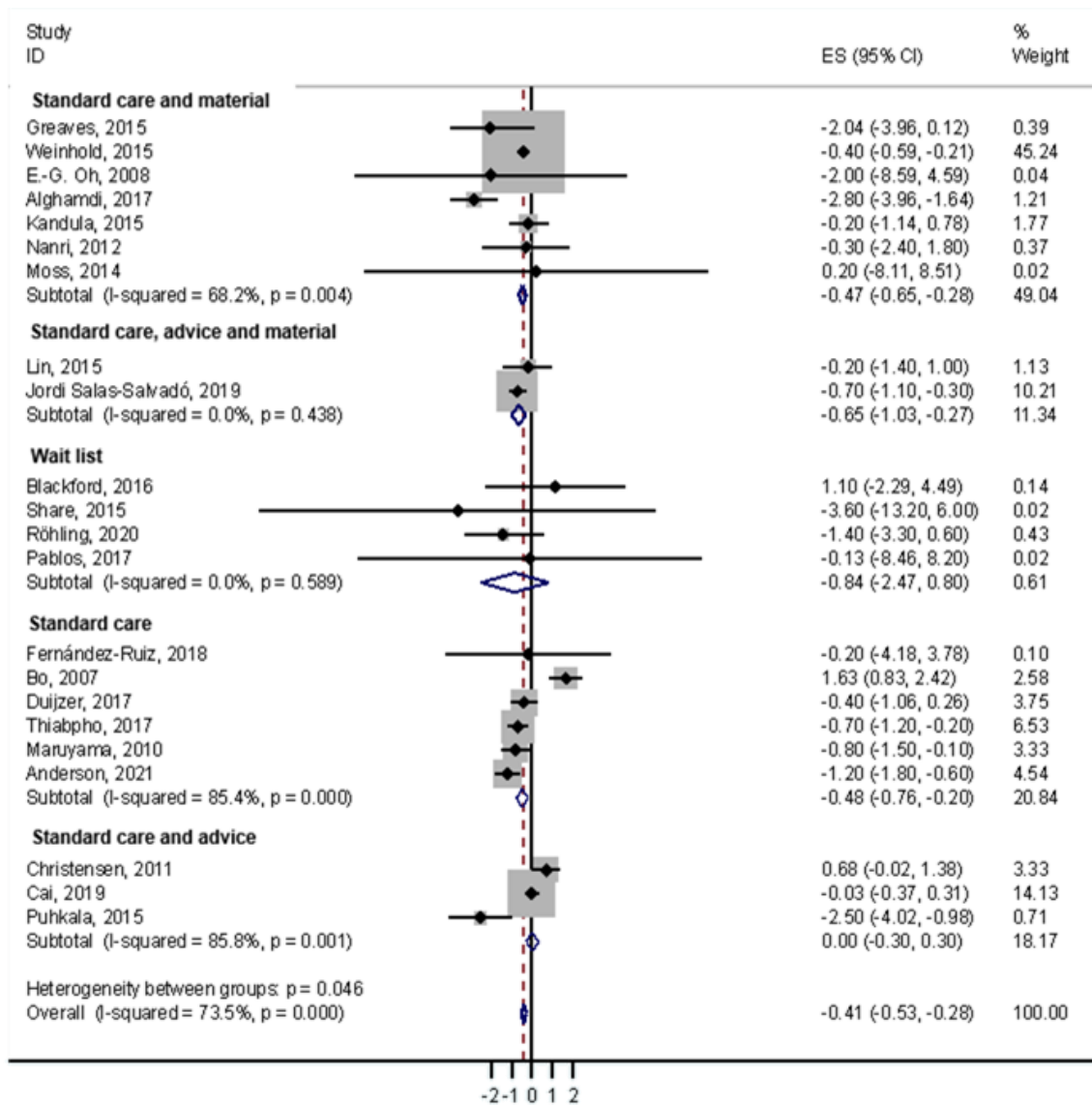


Figura 12. Metaanálisis de los resultados de pérdida de peso en estratificado por tipo de protocolos asistenciales en participantes del grupo control de ECAs centrados en los estilos de vida.

2. Segundo objetivo: Evaluar si la participación en ECAs aporta beneficios para la salud, en comparación con la no participación.

Para responder al segundo objetivo de la Tesis Doctoral se llevó a cabo una “umbrella review”. Los resultados obtenidos fueron publicados en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*:

Bouzalmate-Hajjaj A, Massó Guijarro P, Khan KS, Bueno-Cavanillas A, Cano-Ibáñez N. Benefits of Participation in Clinical Trials: An Umbrella Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(22):15368. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215368> (Anexo 2).

Se trata de una revista indexada en JCR, con un Factor de Impacto de 4.614, incluida en la categoría Public, Environmental & Occupational Health, en posición 71/210 (Q2; T1) en el Science Citation Index Expanded (SCIE) y en posición 45/182 (Q1; T1) en el Social Sciences Citation Index (SSCI).

2.1. Selección y características de los estudios.

Se identificaron inicialmente 914 artículos de los cuales seis cumplieron los criterios de elegibilidad englobando 292 ECAs y un total de 380 comparaciones únicas. La figura 13 muestra el diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección. Las principales características de las revisiones y metaanálisis seleccionados se resumen en la Tabla 3. Los resultados sobre la dirección del efecto, la fuerza de asociación, la certeza de la evidencia de la participación en ECAs y la heterogeneidad se proporcionan de forma detallada en la Tabla 4.

Entre las seis revisiones incluidas en este estudio, tres realizaron metaanálisis (108, 110, 111). Los estudios originales incluidos en las revisiones se realizaron en diferentes áreas médicas e incluyeron una amplia gama de intervenciones, como intervenciones médicas, quirúrgicas o de asesoramiento. Se encontró un grado moderado de solapamiento (CCA = 10%).

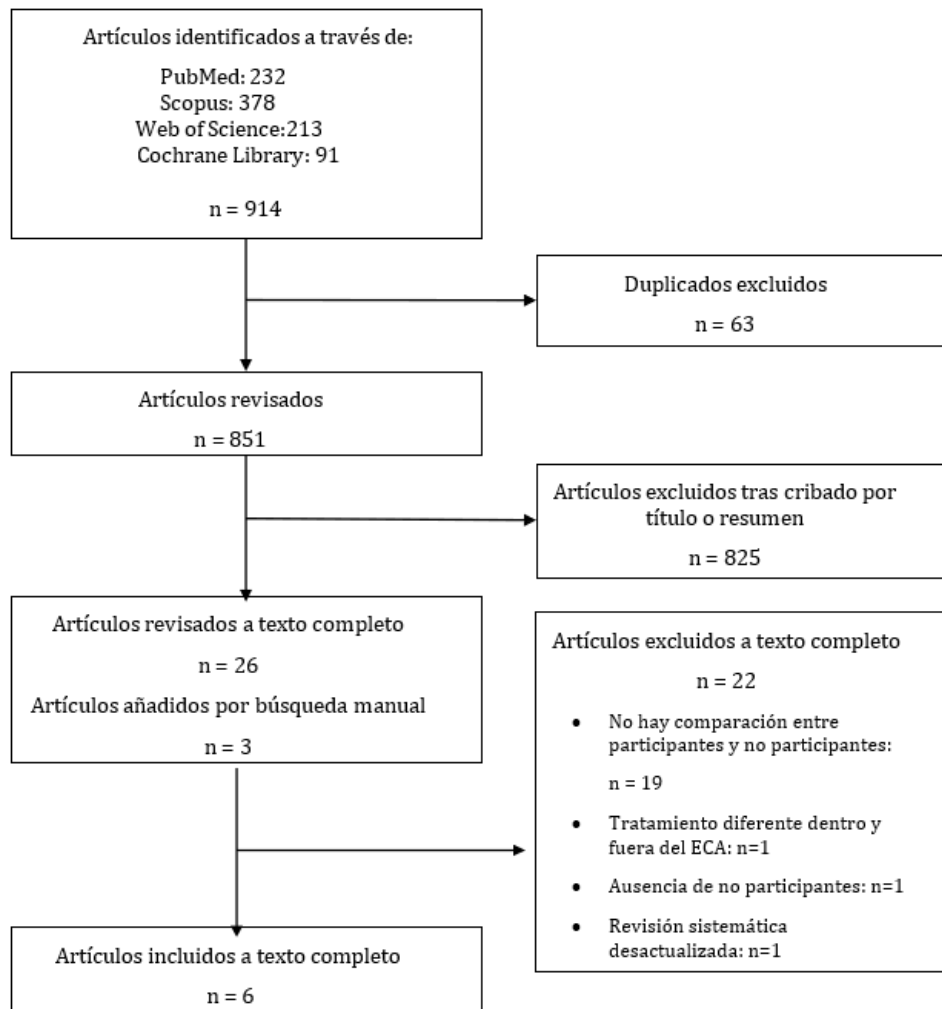


Figura 13. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de revisiones sistemáticas y metaanálisis que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Tabla 3. Características de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs

Primer autor y año	Objetivo	N.º de bases de datos consultadas, intervalo de fechas de búsqueda (IFB) e intervalo de fechas de publicación (IFP) de los estudios primarios.	Evaluación de la calidad de los estudios primarios	Características de los participantes en el ECAs (N.º. de comparaciones)	Características de los no participantes (N.º de comparaciones)	Resultados (tipo de medidas)
Vist, 2008	Evaluar los efectos de la participación en los ECAs ("efectos del ensayo") independientemente de los efectos de los tratamientos clínicos comparados ("efectos del tratamiento") y de las diferencias entre los pacientes que participaron en los ECA y los que no lo hicieron.	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Methodology Register, SciSearch y PsycINFO. IFB: Hasta marzo de 2007. IFP: 1978-2006	Revisión por pares. No se utilizó ninguna herramienta validada. Los criterios seguidos para evaluar la validez de las comparaciones se puntuaron como: "se cumple", "se cumple parcialmente", "no se cumple" y "poco claro".	Pacientes de diferentes áreas clínicas e intervenciones: oncología (31), cardiología (22), otras subespecialidades de medicina interna (27), obstetricia y ginecología (29), psicología o drogodependencia (15), pediatría (12), cirugía u otros procedimientos (33), farmacoterapia (28), radioterapia (15), asesoramiento o educación (9), atención estándar (45) y seguimiento activo/espera vigilada (6).	Pacientes que reciben un tratamiento similar fuera de los ECAs (80), pacientes elegibles que rechazan participar (1), pacientes no invitados a participar (2), no participantes elegibles que no cumplen las categorías anteriores (2).	Mortalidad (dicotómica) morbilidad, cambios en el dolor y calidad de vida (continuas).
Fernandes, 2014	Comparar los resultados de pacientes con los mismos diagnósticos que entraron ("insiders") y no entraron ("outsiders") en ECAs, sin tener en cuenta las terapias específicas recibidas para sus respectivos diagnósticos.	MEDLINE (1966 a noviembre 2010), Embase (1980 a noviembre 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 1960 al último trimestre of 2010) y PsycINFO (1880 a noviembre de 2010). IFB: 1880-2010. IFP:1979-2009	Revisión por pares. No se utilizó ninguna herramienta validada.	Pacientes en diferentes áreas clínicas e intervenciones: cirugía o procedimientos médicos (46), terapia farmacológica (57), radioterapia (5), asesoramiento o educación sanitaria (27), otra terapia (12).	Pacientes con los mismos diagnósticos que no entraron en los ECAs conocidos como "outsiders" (147).	Mortalidad (dicotómica), resultados comunicados por los pacientes u otros resultados clínicamente importantes (continuas).
Gross, 2006	Cuantificar las diferencias en los resultados sanitarios entre los participantes en ECAs y los no participantes.	Medline, the Web of Science citation database y referencias manuscritas IFB: 1984-2002. IFP: 1084-2002.	Revisión por pares. No se utilizó ninguna herramienta validada.	Pacientes de distintas áreas clínicas (oncología, enfermedades cardiovasculares, obstetricia y ginecología) e intervenciones: diagnósticas (2), médicas (14) o quirúrgicas (9).	Pacientes que comparten centros sanitarios en el momento del reclutamiento, participantes reclutados de forma similar, no participantes elegibles.	Mortalidad, aceptabilidad del tratamiento y proporción de tiempo o número de días con una afección determinada.

Peppercorn, 2004	Evaluar las pruebas empíricas de que los pacientes con cáncer que se inscriben en ECAs tienen mejores resultados que los que no lo hacen.	Medline. IFB: No referido IFP: 1971-2002.	Revisión por pares. No se utilizó ninguna herramienta validada. Formularios sometidos a pruebas piloto para registrar posibles fuentes de sesgo.	Pacientes oncológicos (24).	Pacientes elegibles que rechazan participar (4), pacientes en cohorte retrospectiva (21), participantes en un estudio observacional (1).	Beneficios para la salud en pacientes oncológicos en ECAs (efecto del ensayo)
Braunholtz, 2001	Evaluar si existen pruebas de que los ECAs son sistemáticamente beneficiosos o perjudiciales para los participantes.	N.º de bases de datos consultadas no referido IFB: Hasta agosto de 1996. IFP: 1879-1996.	Revisión por pares. No se utilizó ninguna herramienta validada. Las fuentes de sesgo preocupantes se conceptualizaron como: "sesgo de selección del paciente", "sesgo de selección del médico", "sesgo de detección", "sesgo de transferencia" y "sesgo inducido por el estudio".	Pacientes en tratamiento oncológico (10), cardiovascular (2), otras intervenciones médicas (2).	Comparaciones indirectas (2); pacientes en al menos un grupo de control concurrente sin ensayo (11) Pacientes elegibles que rechazan participar (3), pacientes elegibles no reclutados (4), todos los pacientes no aleatorizados reclutados (1), todos los pacientes no reclutados (3); sin grupo control (1).	Beneficios para la salud de pacientes oncológicos en ECAs.
Nijjar, 2017	Determinar si la participación en ECAs en comparación con la no participación tiene un efecto beneficioso en la salud de las mujeres.	MEDLINE (1966 a diciembre de 2015), Embase (1980 a diciembre de 2015), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 1960 al último trimestre de 2015) y PsycINFO (1880 a diciembre de 2015). IFB: 1960-2015 IFP: 1981-2015.	Revisión por pares Escala de Jadad y Newcastle Ottawa Score (NOS).	Mujeres en intervenciones obstétrico-ginecológicas: médicas (12), quirúrgicas (6) y otras (3).	Cohorte comparable de no participantes (21).	Beneficios para la salud de las mujeres, los fetos o los recién nacidos (dicotómicas).

Tabla 4. Resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Primer autor, año.	Número de estudios/comparaciones (Número de participantes)	Número de estudios/comparaciones a favor de la participación en ECA * (RR, DME, OR; 95% IC)	Número de estudios/comparaciones sin diferencias estadísticamente significativas o a favor de la no participación (RR, DME, OR; 95% IC) **	Metaanálisis	Heterogeneidad I ² (%), p-valor
Vist, 2008	5 ECAs (412 participantes). 80 estudios (86362 participantes en ECAs y 57071 no participantes).	Ninguno de los estudios encontró una mejora significativa de los resultados en los participantes.	5 estudios	No notificado	No aplicable
	98 comparaciones con resultados dicotómicos.	8/98 comparaciones con resultados dicotómicos: RR=0.60; 0.42, 0.86 RR= 0.73; 0.56, 0.97 RR=0.27; 0.07, 0.99 RR=0.81; 0.70, 0.93 RR= 0.84; 0.75, 0.95 RR= 0.39; 0.18, 0.83 RR= 0.59; 0.45,0.78 RR= 0.23; 0.07, 0.77	85/98 comparaciones con resultados dicotómicos: 5/98 comparaciones hallaron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes. RR= 2.79; 1.04, 7.53 RR= 5.36; 1.66, 7.28 RR= 1.51; 1.22, 1.87 RR= 1.86; 1.19, 2.92 RR= 1.77; 1.12, 2.80	No notificado	I ² = 42.2%, p < 0.00001
	38 comparaciones con resultados continuos.	3/38 comparaciones con resultados continuos: SMD= -0.37; -0.72, -0.01 SMD =-0.85; -1.59, -0.10 SMD= -0.80; -1.26, -0.34 3/37 comparaciones hallaron un menor riesgo de mortalidad: RR= 0.39; 0.18,0.83 RR= 0.59; 0.45,0.78 RR= 0.23; 0.07,0.77	30/38 comparaciones con resultados continuos. 34/37 comparaciones que analizan la mortalidad. 5/38 comparaciones hallaron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes. SMD= 0.47; 0.14, 0.80 SMD= 1.01; 0.05, 1.97 SMD= 0.40; 0.28, 0.52 SMD= 0.10; 0.04, 0.15 SMD= 0.07; 0.02, 0.13	No notificado	I ² = 58.2%, p < 0.00001

Fernandes, 2014	5 ECAs (646 participantes) 142 estudios (100435 participantes en ECAs y 91005 no participantes).	Datos de ECAs no notificados	No notificado	No notificado	No aplicable
	21 estudios sobre mortalidad (53714 participantes y 25817 no participantes)	Ninguno de los estudios que analizaron la mortalidad encontró resultados significativamente mejores en los participantes	21 estudios que analizan la mortalidad	21 studies on mortality: RR=0.92; 0.78,1.07	I ² =84%, p < 0.001
	69 estudios con resultados dicotómicos (30253 participantes y 30000 no participantes).	1/69 estudios con resultados dicotómicos: RR= 0.76; 0.62, 0.92	68/69 estudios con resultados dicotómicos 30/48 estudios con resultados continuos.	69 studies with non-mortality dichotomous outcomes: RR=0.99; 0.92,1.08	I ² =70%; p < 0.001
	48 estudios con resultados continuos (20537 participantes y 28584 no participantes).	9/48 estudios con resultados continuos SMD= -0.36; -0.61, -0.12	En 9/48 estudios con resultados continuos encontraron mejores resultados en los no participantes. Los estudios se estratificaron en no participantes en comparación con el grupo de intervención: -3 con el mismo tratamiento: SMD=0.51; 0.21, 0.82; -4 otros tratamientos: SMD= 0.16; 0.07, 0.25; -2 con tratamiento no notificado: SMD= 0.35; 0.02, 0.68.	48 studies with continuous outcomes: SMD= 0.04; -0.04, 0.12.	I ² = 88%; p < 0.001
Gross, 2006	25 estudios (18399 participantes, 8581 no participantes)	3/25 estudios: RR= 0.77; 0.44, 1.34 RR= 0.79; 0.32, 1.93 RR= 0.52; 0.27,1.01	19/25 estudios. 3/25 comparaciones hallaron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes: RR= 1.19; 1.03, 1.39 RR= 2.07;1.07, 4.02 RR= 2.27; 1.06, 4.84	No notificado	No aplicable

Peppercorn, 2004	24 estudios	15/23 comparaciones no ajustadas (no se comunican datos numéricos).	5/23 comparaciones no ajustadas. 7/23 comparaciones no ajustadas hallaron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes (no se facilitan datos numéricos)	No notificado	No aplicable
		12/17 comparaciones ajustadas (No se facilitan datos numéricos).	5/17 comparaciones ajustadas 5/17 comparaciones ajustadas hallaron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes (no se facilitan datos numéricos)	No notificado	No aplicable
Braunholtz 2001	14 estudios	15/27 (56%) conjuntos de datos. (No se facilitan datos numéricos)	12/27 (44%) conjunto de datos encontraron mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes (no se facilitan datos numéricos)	No notificado	No aplicable
Nijjar, 2017	21 estudios: 1055 eventos en participantes y 3704 en no participantes de ECAs.	3/21 estudios: OR= 0.15; 0.07-0.30 OR= 0.58; 0.41-0.83 OR= 0.17; 0.06-0.44	17/21 estudios. 1/21 estudio halló mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes: OR= 2.81; 1.10, 7.16.	OR= 0.75; 0.64–0.87	I ² = 64%

RR: Riesgo Relativo; DME: Diferencia Media Estandarizada; OR: Odds de Ratio.

(*) A favor de la participación: mejores resultados estadísticamente significativos en los participantes en ECAs (RR, DME, OR; 95% IC).

(**) A favor de la no participación: mejores resultados estadísticamente significativos en los no participantes (RR, DME, OR; 95% IC).

2.2. Evaluación de la calidad de los estudios.

La calidad fue alta en tres revisiones (108, 111, 150) baja en una (110) y críticamente baja en dos (151, 152). Entre los criterios AMSTAR-2, los dominios críticos más frecuentes fueron la falta de una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva (50%) y una investigación inadecuada del sesgo de publicación (65%), que corresponden a los dominios 4 y 15 respectivamente (Figura 14).

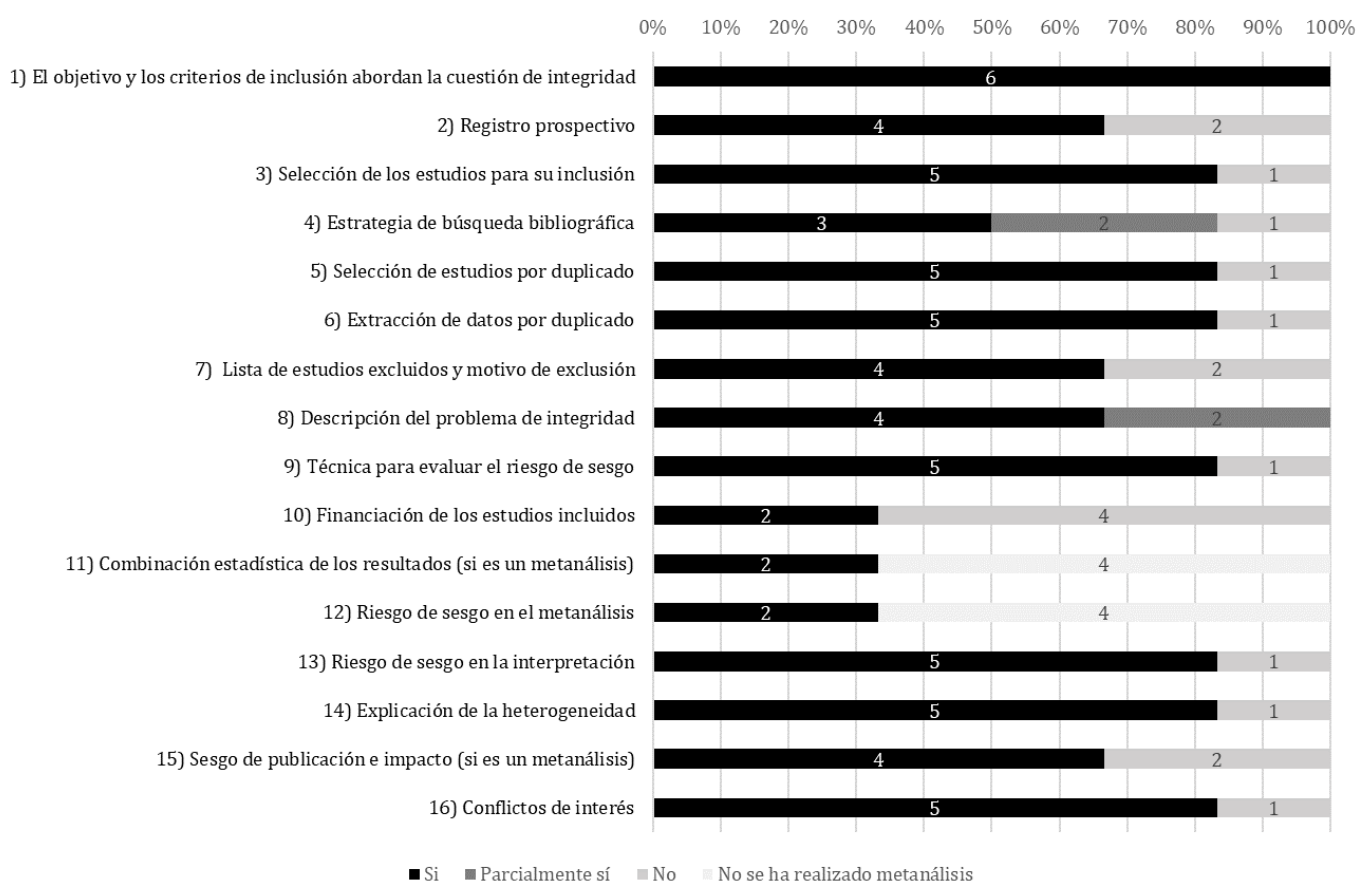


Figura 14. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs mediante AMSTAR-2 (porcentaje de revisiones sistemáticas que cumplen los 16 ítems).

2.3. Síntesis de datos y análisis estadístico.

En dos de nuestras revisiones (150, 151), la mayoría (>50%) de las comparaciones estaban a favor de la participación en ECAs. Del número total de comparaciones incluidas, 69 (18,7%) eran favorables a la participación, con mejores resultados estadísticamente significativos, 264 (71,7%) comparaciones no eran estadísticamente significativas, mientras que 35 (9,5%) comparaciones eran favorables a la no-participación (Figura 15). Ninguna de las revisiones mostró un efecto perjudicial de la participación en ECAs.

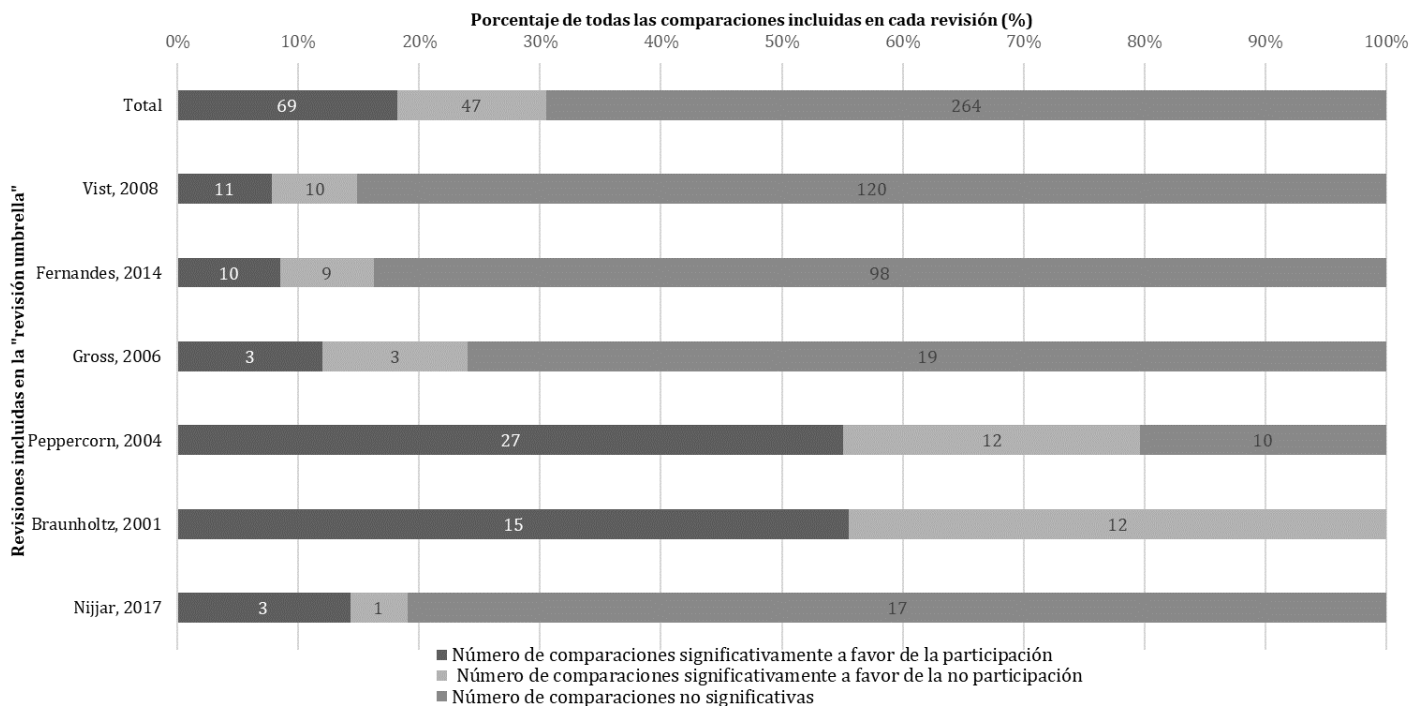


Figura 15. Resultados de las revisiones sistemáticas y metaanálisis seleccionados que evalúan los beneficios de la participación en ECAs.

Resultados de las revisiones de alta calidad

En una revisión sobre el cáncer (150), 27/49 (55,1%) comparaciones informaron de resultados estadísticamente significativos en los participantes en ECAs, 12/49 (24,5%) comparaciones estaban a favor de la no participación y 10/49 (20,4%) comparaciones no fueron significativas. Un metaanálisis que comparaba los resultados de salud de las mujeres en ensayos de obstetricia y ginecología (108) halló que 3/21 (14,2%) comparaciones estaban a favor de la participación, 1/21 (4,8%) comparaciones a favor de la no participación, y 17/21 (81%) comparaciones no fueron significativas. En otra revisión sobre

medicina general (111), un total de 11/141 (7,8%) comparaciones fueron favorables a la participación, con resultados estadísticamente significativos y menos complicaciones y recaídas en los pacientes tratados en los ECAs; mientras que 10/141 (7,1%) comparaciones fueron favorables a la no participación y 120/141 (85,1%) comparaciones no fueron significativas. Además 3/37 (8,1%) comparaciones encontraron un menor riesgo de mortalidad para los pacientes tratados dentro de ECAs, mientras que las 34 comparaciones restantes (91,9%) no fueron estadísticamente significativas (Figura 16).

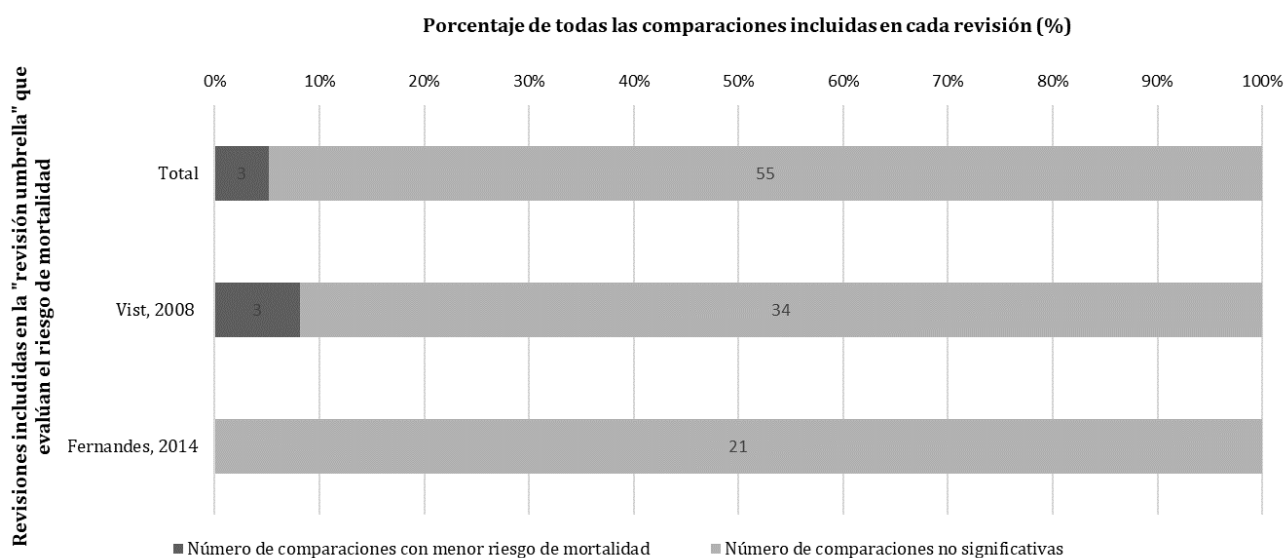


Figura 16. Resultados de las revisiones y metaanálisis seleccionados que evalúan el riesgo de mortalidad en ECAs.

Resultados de las revisiones de baja calidad

Una revisión de pacientes oncológicos (151) halló que 15/27 (55,5%) comparaciones fueron a favor de la participación y 12/27 (44,5%) comparaciones a favor de la no participación. En otra revisión de medicina general (110), 10/117 (8,5%) comparaciones fueron favorables a la participación, 9/117 (7,7%) no eran favorables y 98/117 (83,8%) no fueron estadísticamente significativas. La mortalidad tampoco fue significativa. Por último, en una revisión (152) centrada en la seguridad de la asignación aleatoria del tratamiento, 3/25 (12%) comparaciones estaban a favor de la participación, 3/25 (12%) no estaban a favor de la participación y 19/25 (76%) no fueron estadísticamente significativas. En cuanto a la mortalidad, el 50% de los no participantes murieron o tuvieron una enfermedad a los 4 años en comparación con el 26% de los participantes de los ECAs.

-
- 3. Tercer objetivo:** Identificar el alcance de la participación de los pacientes y el público en los ECAs de intervenciones centradas en el estilo de vida y su repercusión en las tasas de reclutamiento y retención.

Para responder al tercer objetivo de la Tesis Doctoral se llevó a cabo una revisión sistemática. Estos resultados han sido enviados para su publicación a la revista científica *Journal of Public Health*, y en el momento actual están bajo revisión (Anexo 3). Se trata de una revista indexada en JCR, con un Factor de Impacto de 5.058, incluida en la categoría Public, Environmental & Occupational Health, en posición 62/210 (Q2; T1) en el Science Citation Index Expanded (SCIE) y en posición 36/182 (Q1; T1) en el Social Sciences Citation Index (SSCI).

3.1. Selección y características de los estudios.

De 1063 artículos, se incluyeron un total de 26 ECAs (128-149, 153-156), con un total de 12100 participantes, publicados entre 2007 y 2022. El proceso de selección llevado a cabo se puede observar en la Figura 17. Las principales características de los estudios incluidos se resumieron en la Tabla 4. En todos los ECAs, las intervenciones sobre el estilo de vida se centraron en la dieta y la actividad física.

Los estudios se realizaron en varios países: Reino Unido (3), Estados Unidos (3), España (4), Japón (2), Australia (2), China (1), Corea del Sur (1), Países Bajos (2), Brasil (1), Canadá (1), Dinamarca (1), Tailandia (1), Finlandia (1), 152 Alemania (1), Italia (1) y Arabia Saudí (1).

Las intervenciones sobre el estilo de vida fueron llevadas a cabo por dietistas-nutricionistas, o en colaboración con otros profesionales de la salud (enfermeras, médicos, psicólogos, entrenadores deportivos o preparadores físicos). Los grupos de control recibieron la atención estándar, o quedaron en lista de espera para recibir la intervención tras la recogida de datos.

El tamaño de la muestra osciló entre 32 (130) y 3684 (155) participantes, con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años. Cada estudio aplicó diferentes criterios de inclusión relativos al IMC. Cuatro estudios incluyeron sólo a mujeres (130-133), mientras que tres estudios incluyeron sólo a hombres (129, 134, 135). La duración del seguimiento osciló entre 1 y 24 meses (media de 13 meses).

En cuanto al reclutamiento, los estudios de Cai et al., (140) y Lugones et al., (154) alcanzaron las tasas más altas (100%), mientras que el estudio de Moss et al. (128) mostró la tasa más

baja (12%). La tasa de retención más alta (100%) se encontró en los estudios de Fernández-Ruiz et al., (137) y Bo et al., (138), y ambos refirieron PPI indirectamente. En el estudio de Lopes et al. [44] se alcanzó la tasa de retención más baja (60%).

Los contextos en los que se llevaron a cabo los estudios fueron diversos, entre los que encontramos: centros sanitario de atención primaria (130, 133, 136, 142, 144, 146, 154, 155), hospitales (128, 138), centros comunitarios y culturales (137, 140, 145, 153), centros de ocio (139), instalaciones universitarias (131, 141, 149, 156), lugar de trabajo (129, 132, 134), hogar (147); iglesias donde se congregaba la población de estudio (143); y en un estudio (135) la profesional a cargo de la intervención se desplazó hasta donde trabajan los participantes.

En cuanto a la tasa de retención, observamos que algunos ECAs diferenciaban entre el abandono y no completar la evaluación al final del estudio. Tuvimos en cuenta sólo los abandonos, porque, aunque no asistieran a la evaluación final, seguían formando parte del ensayo (130, 143, 157). En un estudio (144) no se incluyó el diagrama de flujo. En el estudio de Röhling et al., (148) tuvimos que encontrar el número de participantes elegibles a partir del texto, ya que no aparecía en el diagrama de flujo. En Anderson et al. (139) hubo discrepancia en el número de pacientes que terminaron el estudio (n=465 según el texto frente a n=467 en el diagrama de flujo. Consideramos finalmente los datos aportados en el diagrama de flujo.

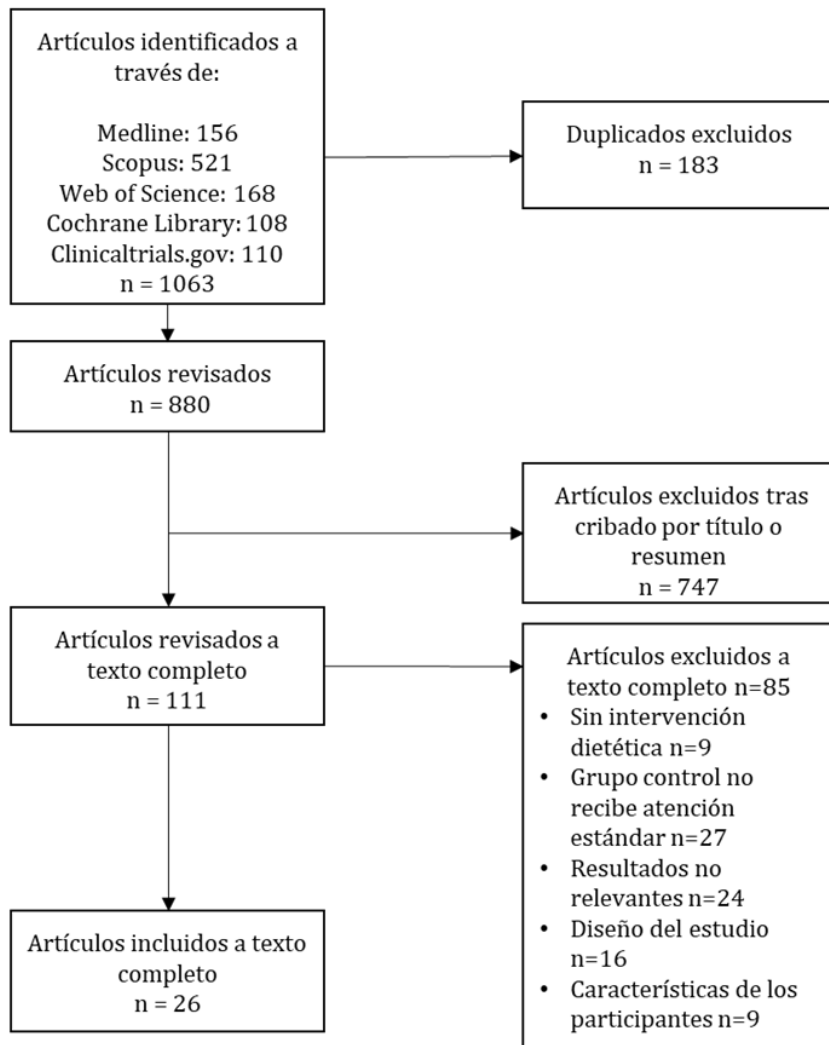


Figura 17. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios para la revisión sistemática de la participación de los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

Tabla 5. Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación de los pacientes y público (PPI) en ECAs sobre estilos de vida.

Primer autor, año	País	Población aleatorizada (N)	Periodo de seguimiento (meses)	Características de los pacientes			Tasas (%)	
				Edad Años intervalo/media (DE)	IMC	Otras características	Reclutamiento	Retención
Greaves, 2015	Reino Unido	108	12	40-74	>28	Personas con alto riesgo de ECV	22	88
Lin, 2015	Estados Unidos	124	12	>21	> 27	Personas afroamericanas con capacidad para enviar mensajes de texto	70	95
Weinhold, 2015	Estados Unidos	78	3	18-65	25- 50	Prediabetes	54	87
Oh, 2008	Corea del Sur	32	1	>20	>25	Mujeres de zonas rurales con SM	49	90
Alghamdi, 2017	Arabia Saudí	70	3	>20	≥30	Personas de nacionalidad árabe con sobrepeso u obesidad	72	64
Blackford, 2016	Australia	401	6	50-69	>25	Personas de zonas rurales con SM o en riesgo de padecerlo	39	94
Fernández-Ruiz, 2018	España	74	24	No referida	>25	SM	29	100
Bo, 2007	Italia	335	12	45-64	>25	SM	89	100
Duijzer, 2017	Países Bajos	316	18	40-70		Personas con alto riesgo de padecer diabetes tipo 2	53	87
Christensen, 2011	Dinamarca	144	12	18-40	>25	Trabajadoras sanitarias	90	95
				> 40	>34			
Kandula, 2015	Estados Unidos	63	6	50 (8)	>25	Participantes con al menos un factor de riesgo de ECV incluida la obesidad	98	100
Thiabpho, 2018	Tailandia	60	4	30-50	≥27.5	Personas sin enfermedades no transmisibles	50	98
Cai, 2019	China	480	24	≥60	≥28	Personas de nacionalidad China con obesidad	100	87

Nanri, 2012	Japón	107	6	53 (6.8)	Not referido	Hombres con SM	21	92
Maruyama, 2010	Japón	111	4	30-59	≥25	Hombres que trabajan en oficinas con factores de riesgo de SM	98	86
Share, 2015	Australia	43	3	18-30	No referido	Mujeres con obesidad abdominal [perímetro de cintura ≥ 80 cm], y que no hagan AF.	76	76
Moss, 2014	Reino Unido	60	9.5	18-85	> 30	Personas con SAHOS moderado.	12	90
Puhkala, 2015	Finlandia	113	24	30-62	No referido	Hombres conductores de camión o autobús, perímetro de cintura ≥100 cm, ausencia de diabetes y poca AF.	75	70
Anderson, 2021	Reino Unido	560	12	50-70	> 25	Mujeres que acuden o son invitadas a clínicas rutinarias de cribado mamario	52	83
Röhling, 2020	Alemania	30	12	>18	≥25	Trabajadores sanitarios con sobrepeso u obesidad	83	83
Salas-Salvadó, 2019	España	626	12	55-75	>27- <40	Pacientes sin ECV, con sobrepeso/obesidad (IMC >27 y <40) y con SM.	82	87
Pablos, 2017	España	97	8	20-70	>25	Adultos que no practican AF regular y que viven en una zona censal de ingresos medios-bajos.	85	70
Lopes, 2022	Brasil	3414	48	>20	No referido	Pacientes de atención primaria	93	60
Lugones-Sánchez, 2022	España	650	12	20-65	27.5-40	Adultos que no practican AF	100	68
Muilwijk, 2021	Países Bajos	3684	12	40-70	≥22	Personas sin diabetes tipo 2 pero con hemoglobina A1c (HbA1c) y/o perímetro de cintura elevados.	86	88
Ross, 2022	Canadá	320	36	25-70	25-39.9	Adultos que no practican AF	51	74

IMC: índice de masa corporal; ECV: Enfermedad cardiovascular; SM: Síndrome metabólico; AF: Actividad física; SAHOS: Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño; DE: desviación estándar.

3.2. Evaluación de la calidad de los estudios.

Del total, la mitad de los estudios (13) evaluados mediante la escala Jadad eran de alta calidad (Figura 18). Se alcanzó una alta fiabilidad inter observadores (coeficiente Kappa de Cohen) entre los dos revisores con respecto a la evaluación de la calidad de los estudios ($\kappa=0,80$).

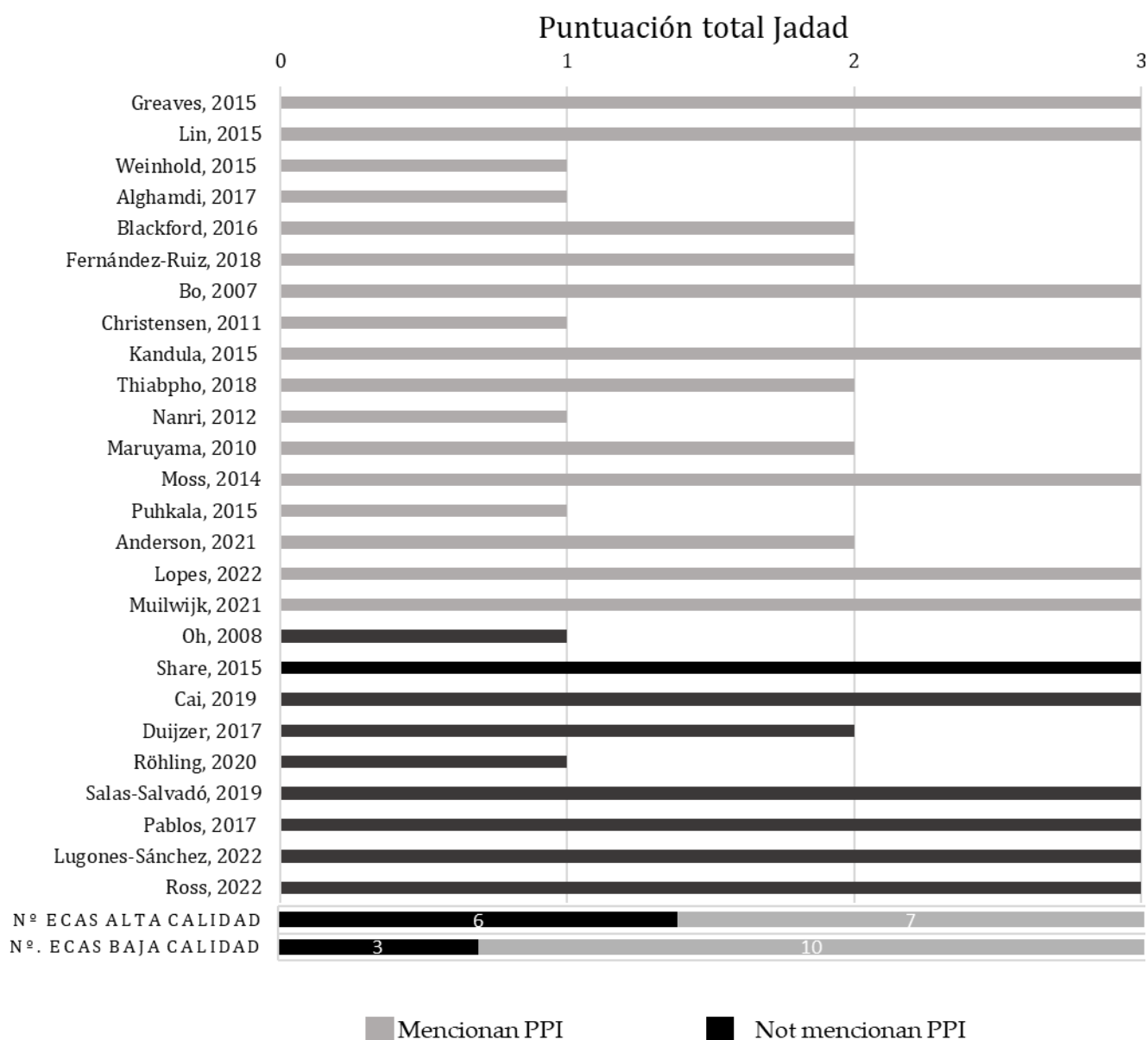


Figura 18. Evaluación de la calidad mediante la escala de Jadad de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

3.3. Síntesis de datos y análisis estadístico.

Del total, 17 (65%) ECAs mencionaron PPI, bien directamente (dos estudios) (139, 155) o indirectamente, sin embargo, ninguno de los estudios informó del uso de la herramienta GRIPP. En la Tabla 5 se recoge cómo se ha mencionado PPI, así como el tipo de participación de los pacientes en los ECAs seleccionados.

Tabla 6. Cumplimiento de los estudios seleccionados con PPI y GRIPP en la revisión sistemática de ECAs centrados en los estilos de vida.

Primer autor, año	PPI	Tipo de participación	GRIPP
Greaves, 2015	I	Se capacitó a los participantes para que desarrollen una motivación autónoma y practiquen habilidades para la modificación de sus hábitos y mejora del estilo de vida. Las respuestas a los cuestionarios y las entrevistas por parte de los participantes indicaron un alto grado de satisfacción con la intervención.	NA
Lin, 2015	I	En la visita de seguimiento a los 6 meses se rellenó una encuesta anónima para evaluar si el tratamiento administrado era útil para la mejora de sus hábitos alimentarios, el aumento de la actividad física, incrementando sus conocimientos y al mismo tiempo perdiendo peso.	NA
Weinhold, 2015	I	Los participantes controlaban diariamente su dieta y actividad física y enviaban semanalmente informes de control para que los revisara el entrenador, que les proporcionaba información individualizada.	NA
Oh, 2008	NR		
Alghamdi, 2017	I	Se animó a los participantes a que describieran sus sentimientos personales, su estado de ánimo o cualquier otro pensamiento, para discutirlo en las visitas de seguimiento.	NA
Blackford, 2016	I	Se alentó a los participantes a fijarse objetivos y autoevaluar sus propios progresos a lo largo del tiempo.	NA
Fernández-Ruiz, 2018	I	El equipo de investigación trabajó con el paciente, comprendiendo su realidad social, familiar y personal, y le proporcionó las herramientas necesarias para controlar y mejorar su condición. El paciente era el principal protagonista de cualquier cambio, y los profesionales le servían de apoyo, acompañándole en el proceso.	NA
Bo, 2007	I	Las sesiones de intervención tenían una estructura flexible, amoldada a las diferencias culturales y las expectativas de los pacientes, y que combinaba recomendaciones y folletos educativos adaptados a las necesidades y capacidades de los participantes.	NA
Duijzer, 2017	NR		
Christensen, 2011	I	Los participantes tendían a formar grupos en los lugares de trabajo, a menudo basados en el género, la formación académica y los intereses. Durante el periodo de intervención, los participantes se veían a diario, compartían las comidas y tenían la oportunidad de reunirse inmediatamente después del trabajo	NA

		para hacer ejercicio, lo que permitía discutir los objetivos del estudio.	
Kandula, 2015	I	Se utilizó un marco de investigación participativa basado en la comunidad. Los participantes y la junta consultiva de la comunidad intervinieron en el diseño del estudio, la revisión de los materiales y cuestionarios del estudio para garantizar la equivalencia cultural, la ejecución, la captación, retención, y la evaluación de los participantes.	NA
Thiabpho, 2018	I	Los participantes se apoyaron entre sí y compartieron experiencias y opiniones, reforzando así la retroalimentación positiva y el apoyo mutuo.	NA
Cai, 2019	NR		
Nanri, 2012	I	Los participantes hablaron de sus estilos de vida poco saludables en presencia de la enfermera a cargo de la intervención, cuyo asesoramiento permitió fijar para los participantes un objetivo de pérdida de peso en seis meses. Así como de tres a cinco objetivos para los modificar los hábitos alimentarios y aumentar la actividad física.	NA
Maruyama, 2010	I	Se utilizó una página web para que los participantes pudieran describir sus prácticas y el asesoramiento recibido, teniendo en cuenta la opinión de éstos sobre el estudio.	NA
Share, 2015	NR		
Moss, 2014	I	Las sesiones de actividad física se individualizaron teniendo en cuenta el estado de salud, la movilidad y las preferencias de los participantes, con el objetivo de aumentar la adherencia a la intervención.	NA
Puhkala, 2015	I	Como los conductores de larga distancia no tienen un lugar de trabajo estable, la participación en cada sesión de intervención se facilitó para los participantes, ya que los profesionales a cargo se desplazaron hasta ellos.	NA
Anderson, 2021	D	Los participantes se implicaron en el establecimiento de los objetivos del estudio. Las opiniones bien fundamentadas de los participantes influyeron directamente en el diseño, la ejecución, la duración y el contenido del ensayo.	NA
Röhling, 2020	NR		
Salas-Salvadó, 2019	NR		
Pablos, 2017	NR		
Lopes, 2022	I	Los participantes elaboraron un plan de acción para promover el consumo de frutas y verduras. También se tuvieron en cuenta las sensaciones, pensamientos y opiniones relacionados con la salud de los participantes durante el desarrollo del ensayo.	NA
Lugones-Sanchez, 2022	NR		
Muilwijk, 2021	D	Las comunidades locales participaron en el diseño y adaptación de la intervención sobre el estilo de vida. Los protocolos de ensayo establecidos se adaptaron al uso entre sudasiáticos para garantizar que fueran aceptables, adecuados y sostenibles. Se animó a la gente a comentar el proyecto con vecinos y amigos para ampliar la participación.	NA
Ross, 2022	NR		

PPI: Patient and Public Involvement notificado; GRIPP: Guía para notificar la participación de los pacientes y el público; D: Directamente; I: Indirectamente; NR: No refieren PPI; NA: No aplicable.

No hubo diferencias significativas en PPI al estratificar por la calidad de los estudios (p -valor=0,3187) (Figura 19-A). La mediana de la tasa de reclutamiento fue de 0,70 (IC 95%: 0,39-0,89) cuando se informó de PPI y fue de 0,82 (IC 95%: 0,51-0,99) cuando no se informó de PPI, sin mostrar una diferencia estadísticamente significativa (valor de p =0,2931) (Figura 19-B). La mediana de la tasa de retención fue de 0,90 (IC 95%: 0,86-0,95) cuando se notificó PPI, mientras que fue de 0,83 (IC 95%: 0,70-0,87) cuando no se notificó PPI (Figura 19-C), mostrando una diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0,0426).

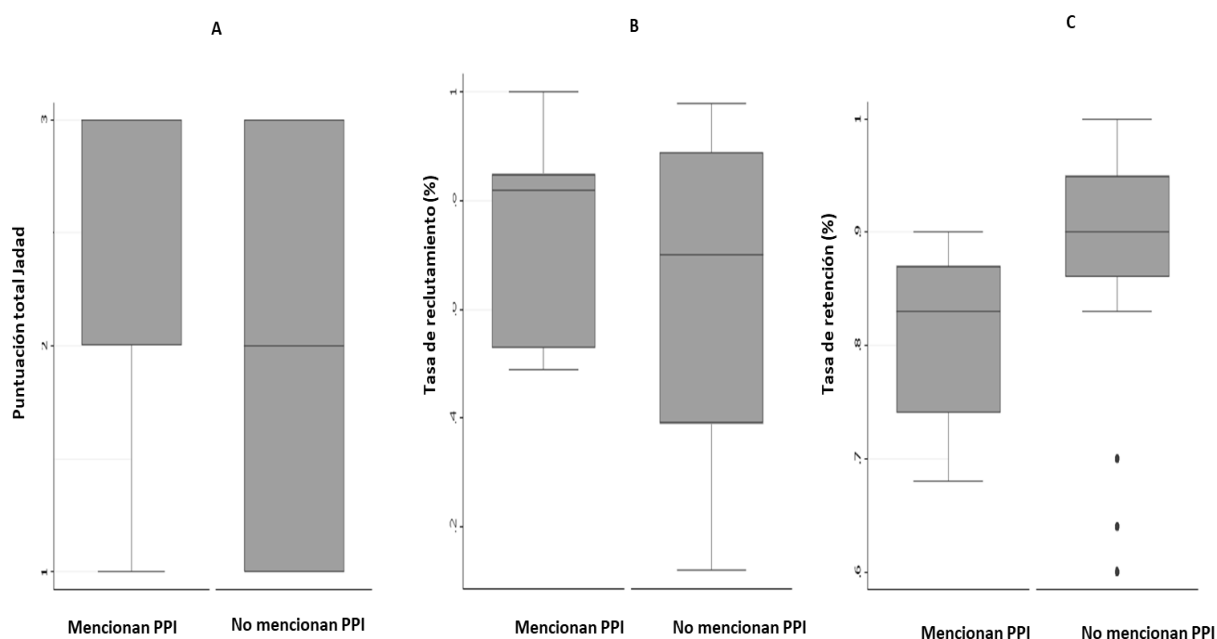


Figura 19. Los gráficos de cajas y bigotes muestran la mediana y el rango de la puntuación de la escala de calidad Jadad (A), la tasa de reclutamiento (B) y la tasa de retención (C) de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de la participación de los pacientes y el público (PPI) en ECAs centrados en los estilos de vida.

En el análisis de contenido de los datos extraídos, pudimos identificar cuatro categorías principales relacionadas con PPI:

- a. Participación del paciente en el diseño, desarrollo del ensayo clínico y difusión de los resultados.
- b. Marco metodológico de la intervención centrado en la subjetividad del paciente y el contexto personal
 - b1: promoción de la autoeficacia, autonomía del paciente, afrontamiento y apoyo social.

-
- b2: evaluación de la subjetividad de los pacientes mediante el riesgo percibido, las necesidades individuales, las creencias y las expectativas de resultados.
 - b3: retroalimentación por parte de los pacientes sobre los obstáculos y las soluciones para alcanzar los objetivos de modificación de los estilos de vida.
 - b4: estrategia centrada en el individuo mediante el contacto personal con los participantes, sesiones cara a cara, orientación, debate en grupo, experiencias compartidas, y asesoramiento.
- c. Evaluación de la intervención desde el punto de vista de los pacientes, mediante un estudio cualitativo o cuantitativo, o una encuesta de satisfacción
 - d. Diseño del estudio adaptado al contexto cultural y ambiental, y a las necesidades sociales de la población destinataria.

Dentro de los ECAs que se refirieron directamente a PPI, en uno de ellos (139) los participantes se implicaron en el diseño, la redacción, la realización, la duración y el contenido. Mientras que en el otro estudio (155) las comunidades locales participaron en el proceso de diseño y adaptación de los protocolos de intervención sobre el estilo de vida para garantizar que fueran aceptables, adecuados y sostenibles, y con el objetivo de animar a vecinos, amigos y familiares a participar. Además, se esperaba que los resultados del estudio se compartieran entre los participantes y con los medios de comunicación locales. En los ECAs que refieren indirectamente PPI, se utilizó una terminología diferente con términos como: "empoderamiento" (137, 142, 153), "compromiso" (143, 145) y "autonomía" (137, 153).

Todos los ECAs que mencionaron PPI utilizaron un marco metodológico de intervención centrado en la subjetividad del participante y el contexto personal. La estrategia centrada en el individuo fue la más utilizada (16 ECAs), seguida de la retroalimentación de los pacientes sobre barreras y soluciones (14 ECAs); la promoción de la autoeficacia y la autonomía del paciente (11 ECAs); y la evaluación de la subjetividad de los pacientes (7 ECAs). En cuatro ECAs (139, 142, 143, 153), se realizó una evaluación cualitativa en la que se solicitó la opinión de los participantes sobre sus percepciones, experiencias y aceptabilidad de la intervención. En siete ECAs (132, 139, 141, 143, 145, 153, 155), el diseño del estudio se adaptó al contexto cultural y ambiental y a las necesidades sociales de la población diana. En seis ECAs (128, 132, 139, 143, 153, 155) se incluyó a los participantes en la sección de agradecimientos por su participación y compromiso en el diseño y desarrollo de los ECAs.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La realización de este trabajo ha permitido evaluar los beneficios obtenidos por los sujetos que participan en ECAs cuya intervención está centrada en la modificación de los estilos de vida, así como estudiar la evidencia científica actual que respalda los beneficios en salud de la participación en este tipo de estudios. El proceso de investigación ha hecho posible obtener los resultados presentados para cada uno de los objetivos, en concreto:

1. Investigar si la participación en ECA cuya intervención está basada en la modificación de los estilos de vida aporta beneficios en salud a todos sus participantes.
2. Determinar si la participación en los ECAs en general en comparación con la no participación, tiene un efecto beneficioso para la salud de los participantes.
3. Evaluar el uso de la estrategia PPI en los ECAs con intervenciones basadas en la modificación de estilos de vida y su asociación con la calidad de los estudios y la tasa de reclutamiento y retención.

1. Principales resultados y conclusiones.

Los resultados más relevantes muestran que los participantes del grupo control de ECAs centrados en la modificación de los estilos de vida, perdieron peso de forma generalizada, lo que apoya la hipótesis de que es seguro y beneficioso participar en este tipo de estudio, independientemente del grupo de asignación. Además, se encontró que la participación en todo tipo de ECAs puede ser beneficiosa en comparación con la no participación, y de hecho no se encontró ningún efecto perjudicial derivado de la participación. No obstante, dada la elevada heterogeneidad entre los estudios y la naturaleza observacional de las comparaciones, los resultados deben interpretarse con precaución.

También se pudo comprobar que la participación de los pacientes y el público (PPI) en el diseño y desarrollo de los ECAs con intervenciones sobre el estilo de vida se asocia a una mayor tasa de retención. Sin embargo, el uso y notificación de PPI en este tipo de estudios aún es escaso y sigue sin estar claro su impacto en el reclutamiento.

Desde hace años, la investigación sobre el estilo de vida ha demostrado beneficios para la salud de los sujetos asignados al grupo de intervención en comparación con el control en términos de adiposidad y disminución del riesgo cardiovascular (158, 159). Nuestros hallazgos han mostrado también un beneficio en los sujetos del grupo control en este tipo de ECAs. A la vista de los resultados obtenidos, podríamos preguntarnos por los mecanismos a través de los cuales se produce este efecto. En parte puede ser debido a un efecto ensayo, un beneficio que los participantes experimentan por el mero hecho de participar en él, ya que podría mejorar la adherencia a los protocolos asistenciales (72) y fomentar la interacción entre pacientes y profesionales (160). Por otra parte, los resultados del grupo control podrían mejorar debido al efecto Hawthorne que consiste en la modificación del comportamiento de los participantes en la investigación por el mero hecho de ser observados en el transcurso de un ensayo (161). El hecho de que los participantes del grupo control se beneficien reafirma que participar en ECAs es bueno para todos los participantes (74, 108, 111).

El hallazgo de que también los participantes del grupo control en los ECAs basados en intervenciones de modificación de estilos de vida muestren una pérdida de peso durante el seguimiento del estudio resulta de especial relevancia dada la epidemia de sobrepeso y obesidad a nivel global. En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta de 55-64 años alcanza el 44% y el 22%, respectivamente (162). Teniendo en cuenta que la edad media de los participantes del grupo control en los ECAs llevados a cabo en España fue de 60 años (137, 146, 149), la mera participación en el estudio podría considerarse una estrategia eficaz para el control del peso. Igualmente, en los ECAs de este tipo llevados a cabo en EE.UU., donde la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en los mayores de 50 años en este país alcanza el 70% (163), la edad media de los participantes fue de 51 años (143, 145, 157). A pesar de que la magnitud del efecto en los participantes del grupo control no es grande, la pérdida de peso experimentada invierte la tendencia de aumento progresivo durante la vida adulta a nivel poblacional (164). Según la paradoja preventiva de Rose et al., (44, 165) más allá del beneficio individual, esta pérdida de peso puede tener un gran impacto en los resultados de salud cuando se extiende a la población general, en términos de reducción de peso, mejora del estado de salud y disminución de la carga para los sistemas sanitarios. Por tanto, la realización de ECA de intervención sobre el estilo de vida se podría proponer como parte de los programas de prevención secundaria para personas con sobrepeso y obesidad (166). Las investigaciones futuras deberían examinar si los beneficios en salud obtenidos por la participación en los grupos control pueden mantenerse en el tiempo, ya que la pérdida de peso tiende a recuperarse gradualmente (83, 167).

Mas complejo resultó comparar los efectos de la participación en un ECA con la “no” participación, ya que rara vez se dispone de datos de seguimiento de los pacientes no incluidos en los estudios.

Los resultados presentados como parte del segundo objetivo se obtuvieron de la suma de un total de 380 comparaciones únicas cotejadas en diferentes áreas de la medicina clínica. En la revisión sistemática realizada por Brauholtz et al. (151), 14 artículos proporcionaron datos de 21 ECA, los cuales concluyeron que los sujetos que participaron en ECAs tendían a tener efectos beneficiosos más que perjuicios. Además, un ECA incluido en esta revisión mostró que las tasas de supervivencia fueron significativamente mayores en aquellos que participaban en ECAs comparados con los pacientes que, a pesar de ser elegibles, no participaban en dichos estudios (168). Del mismo modo, otra revisión encontró una mayor tasa de supervivencia en el primer año tras el diagnóstico entre pacientes con cáncer incluidos en ECAs en comparación con los pacientes tratados fuera de ellos (169). Estos hallazgos están en consonancia con los de otra revisión en la que se observó que la mayoría de las comparaciones de estudios sobre el cáncer mostraban una asociación de la participación en ECAs con beneficios para la salud, sin evidencia de daño (170). De manera similar, en una de las revisiones sobre salud de la mujer (108), las participantes en ECAs comparadas con las no participantes obtuvieron un promedio de mejores resultados en salud. En otra revisión sistemática evaluada como de alta calidad (171), aun cuando no todas las comparaciones notifican beneficios significativos, el número de comparaciones que lo hacían fue mayor, y se destacó el menor riesgo de mortalidad en los participantes de ECAs, si bien en algunos casos los no participantes también mostraron beneficios.

No obstante, en la revisión llevada cabo por Fernandes et al., (110), la mayoría de los estudios no hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de daños o beneficios entre los participantes dentro y fuera de los ECA.

En suma, los hallazgos apuntan a una asociación positiva de la participación en ECAs en términos de salud, hecho que debería reconocerse para fomentar el reclutamiento de pacientes en este tipo de estudios (172, 173). La participación de los pacientes en la investigación sanitaria es factible en la mayoría de los entornos, si bien conlleva retos como la necesidad de tiempo y financiación (174, 175). Además, es imprescindible informar a la población elegible sobre los beneficios o posibles riesgos antes de enrolarse en el estudio (176, 177).

Dado que los ECAs son imprescindibles para proporcionar pruebas fiables y de alta calidad sobre los efectos de las intervenciones clínicas (178), es prioritario optimizar el diseño de

los estudios y alcanzar el tamaño de muestra necesario para asegurar la validez interna y la potencia estadística, respectivamente. Al mismo tiempo, la realización de ECAs en estilos de vida saludables es una oportunidad de mejorar el estado de salud de los participantes, independientemente del grupo de participación al que hayan sido asignados, y contribuir a los avances en tratamientos preventivos, ya que han demostrado ser los más rentables para el sistema sanitario, así como los más recomendables en términos de sostenibilidad medioambiental. No obstante, esto no implica que los estudios de intervención estén exentos de ningún tipo de riesgo, ya que pueden variar significativamente entre estudios, para lo cual se deben extremar las precauciones y valorar los aspectos éticos de manera que se garantice la seguridad de los participantes (179).

En la última revisión sistemática realizada, nos planteamos evaluar el efecto de la inclusión de PPI en los ECAs centrados en los estilos de vida. La utilización de estrategias de PPI resultó razonablemente frecuente, ya que se encontró en 17 de 26 ECAs evaluados. En tres de estos ECAs (128, 132, 145) se comprobó que PPI permitía implicar y retener a los participantes con mayor facilidad. Este hallazgo es consistente con el estudio de Fouad et al., en el que los miembros de la comunidad sirvieron de vínculo y apoyo entre los participantes y los investigadores del estudio, mejorando la retención y la adherencia de las mujeres pertenecientes a minorías y con bajos ingresos (180). También se ha referido este efecto, concretamente una asociación estadística entre PPI y el éxito en el reclutamiento en un estudio observacional sobre salud mental realizado en el Reino Unido, aunque en este caso no se controlaron los posibles factores de confusión, y el estudio adolecía de falta de información sobre la naturaleza de PPI (181).

Los ECAs basados en intervenciones sobre el estilo de vida incluidos en nuestra revisión sistemática aplicaron diferentes enfoques de PPI destacando la diversidad en el lenguaje, las definiciones y los objetivos, así como la población diana, la cultura y el país. En los estudios que informaron de PPI de forma directa, las estrategias de captación se centraron a nivel individual (139). Sin embargo, en un estudio multicéntrico (India, Pakistán, Sri Lanka y el Reino Unido) el enfoque se basó en la comunidad, con reuniones abiertas a la familia, los vecinos y otros miembros (155). Asimismo, el diseño de la intervención se adaptó al contexto sociocultural, llevándola a cabo un profesional sanitario que trabajaba directamente con la comunidad.

La claridad de los objetivos y las definiciones es un requisito previo para la evaluación de PPI. Esto comienza con la identificación de las características, actividades y mecanismos básicos de PPI, y de los objetivos que se propone alcanzar cada parte interesada. Puede que no se llegue a un consenso perfecto entre "no expertos" y "expertos", pero es necesario ser

sensibles a las voces y necesidades de todas las partes para equilibrar el principio de participación como un compromiso ético y aportar al mismo tiempo pruebas de la eficacia de PPI (182).

También es importante destacar que PPI es una herramienta más a disposición de los investigadores, y que no puede resolver todos los problemas derivados del reclutamiento y la retención de participantes en los ECAs, por lo que se deben aplicar estrategias adicionales para minimizar las pérdidas (100). Además, hay muchos factores que afectan a la capacidad de los candidatos para participar y enrolarse en los ECAs, como las características demográficas, la gravedad de la enfermedad, los conocimientos de los profesionales sanitarios, las interacciones sobre la seguridad y la participación de los pacientes y el tipo de entorno sanitario (atención primaria, secundaria o terciaria) (183). Asimismo, las características socioeconómicas de las distintas poblaciones pueden influir en la participación en los estudios, como el nivel educativo, la falta de motivación para comprender o mejorar la salud, la situación de vulnerabilidad o exclusión social, las dificultades de acceso a los servicios sanitarios o las deficiencias en la red de apoyo social (184).

A nivel global, el reconocimiento de la importancia de PPI en la investigación sanitaria está en aumento (185). Sin embargo, su aplicación y prevalencia en la investigación sigue siendo muy escasa (186), y todavía el modo de informar su implementación resulta insuficiente y de baja calidad (187). Los ECAs con intervenciones sobre el estilo de vida requieren una alta motivación del paciente y un proceso de toma de decisiones compartido. Por lo tanto, la estrategia de PPI es crucial para permitir el mantenimiento de los cambios a lo largo del tiempo y contribuir a generar beneficios para la salud a nivel poblacional (188). Implicar a los pacientes y el público en los ECAs requiere recursos y preparación del equipo de investigación (189). Por este motivo, los profesionales sanitarios deben tener la capacidad de entablar relaciones y adoptar enfoques más centrados en el paciente (190). De hecho, es prioritario promover la colaboración entre los profesionales sanitarios, las instituciones académicas y la comunidad, para de esta forma, lograr una investigación de mayor calidad (191, 192).

Se necesitan evaluaciones bien diseñadas para mejorar nuestra comprensión del impacto de PPI en la participación y retención en los ECA. Específicamente, qué tipos PPI funcionan mejor en cada entorno y contexto particulares, los mecanismos subyacentes que afectan la participación y la retención, la rentabilidad (una parte importante de los esfuerzos para mejorar la eficiencia de los ECAs) y los efectos de PPI en las primeras etapas de la propuesta y el diseño de los estudios (100). No obstante, dada la escasa evidencia sobre la capacidad

de transferir las estrategias de PPI específicas que se han revisado sistemáticamente, es preferible una pluralidad de estrategias de PPI basadas en la evidencia que las partes interesadas puedan usar en el diseño y desarrollo del estudio, en lugar de un marco rígido y uniforme predefinido (97). Las estrategias de PPI deben adaptarse a los distintos entornos médicos y a las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes (193). Igualmente, debe fomentarse y ampliarse el uso de la guía de evaluación GRIPP, una herramienta diseñada específicamente para informar sobre PPI, y mejorar la comunicación de las experiencias tanto las positivas como las negativas. Todo esto contribuirá a una mejor implementación de PPI en los ECAs, aumentando la calidad de la medicina basada en la evidencia (194). Por ello es fundamental reforzar el papel activo de los participantes en cada una de las etapas de la investigación, desde las hipótesis y formulación de la pregunta de investigación y la concepción de los objetivos del estudio, hasta el diseño metodológico, su desarrollo y la valoración y difusión de los resultados (195).

2. Fortalezas y limitaciones.

Los resultados de la Tesis Doctoral deben ser interpretados teniendo en cuenta una serie de fortalezas y limitaciones, cuyo abordaje es fundamental para el diseño de futuras estrategias que permitan superarlas.

En cuanto a los aspectos que añaden robustez y fuerza a nuestros hallazgos, en primer lugar, cabe destacar que, hasta donde sabemos, las tres publicaciones que componen esta Tesis son las primeras realizadas en su ámbito y aportan un enfoque novedoso sobre la participación, muchas veces omitido en las investigaciones. Además, nuestras búsquedas fueron exhaustivas, sin aplicar restricciones en cuanto al idioma o al período de tiempo cubierto en las bases de datos, con el fin de captar el mayor número posible de estudios relevantes. Otra fortaleza a tener en cuenta es que hubo un buen acuerdo entre los revisores en las búsquedas, selecciones y evaluaciones de la calidad de los estudios, lo que refuerza la fiabilidad de nuestro trabajo. Asimismo, el protocolo de cada revisión se registró previamente en PROSPERO, quedando a disposición antes de iniciar la investigación. La metodología de las revisiones sistemáticas está detallada pormenorizadamente, de manera que los métodos usados son transparentes y reproducibles.

Las revisiones sistemáticas de las publicaciones aportadas en esta memoria han permitido contestar tanto al objetivo general como los objetivos específicos, según la evidencia científica disponible hasta la fecha. No obstante, aunque las revisiones sistemáticas son

herramientas metodológicas sólidas para la evaluación de la evidencia científica y las recomendaciones médicas, también son susceptibles de errores. Entre las limitaciones propias de este tipo de estudios, encontramos el riesgo de sesgo que surge en la etapa de selección de las publicaciones (196). Otro aspecto a tener en cuenta es la comunicación selectiva de los resultados, ya que los autores de los estudios pueden decidir informar sólo de los hallazgos estadísticamente significativos para los objetivos del estudio, lo cual puede conducir a una interpretación sesgada de los resultados.

Para el primer objetivo, la principal limitación metodológica encontrada fue la heterogeneidad, un obstáculo esperado y posiblemente inevitable cuando se abordan intervenciones sobre estilos de vida (83). En esta revisión y metaanálisis fueron varias las posibles fuentes de heterogeneidad. Por una parte, la atención estándar en los grupos control pudo variar en función de los sistemas sanitarios de los países en los que se llevaron a cabo los ECAs. Por otra parte, también se encontró una diversidad de enfoques en el manejo de la participación del grupo control, como por ejemplo proporcionar contenidos educativos, lo cual puede tener diferentes efectos sobre la pérdida de peso en cada uno de los ECAs (197).

En el segundo objetivo, dado el número limitado de publicaciones disponibles encontradas sobre este tema y el solapamiento moderado observado (CCA = 10%), decidimos no eliminar ninguna de las revisiones incluidas. Esto significó que las comparaciones de revisiones compartieron un 10% de sus estudios originales primarios. Esta proporción representaba un nivel aceptable de redundancia (123). Así mismo, la heterogeneidad estadística observada puede enmascarar el efecto beneficioso derivado del propio ensayo, o de la participación. Además, debe tenerse en cuenta que el efecto del tratamiento, es decir, las diferencias debidas a las intervenciones recibidas dentro en lugar de fuera de los ECAs, así como la presencia de diferencias en las características sociodemográficas o clínicas entre los participantes en los ECAs y los no participantes, pueden afectar a la interpretación de nuestros hallazgos.

En el tercer objetivo también se encontró una heterogeneidad importante, probablemente a causa de la diversidad de los enfoques de PPI aplicados, que se suma a la dificultad en la síntesis de resultados debido a la pluralidad de abordajes (198). El uso y práctica de PPI en ECAs aún no se ha generalizado y existe la posibilidad de que en los ensayos se haya llevado a cabo alguna estrategia de PPI no referida, lo que provocaría un sesgo de notificación (83). Igualmente, la guía GRIPP se publicó en 2011, lo que explica que la notificación de PPI aún no sea una práctica generalizada en la investigación en salud.

3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados obtenidos.

Las ENT constituyen un importante problema de salud a nivel mundial que está aumentando a un ritmo alarmante y generan una considerable morbilidad y una pesada carga económica para el sistema sanitario (198). El envejecimiento de la población, pero también otros factores de riesgo ligados al estilo de vida, como una mala alimentación, el consumo de alcohol y tabaco y el sedentarismo, contribuyen sustancialmente al desarrollo de estas patologías. El desarrollo de una red de promoción de salud con una estrategia de intervención potente es una prioridad para mantener la sostenibilidad del sistema sanitario. La promoción de la salud, con un enfoque centrado en la intervención sobre el estilo de vida, si se incentiva a lo largo de todo el ciclo vital de la persona, tiene un amplio potencial para la mejora de la salud y el bienestar de la población, ayudando a prevenir futuras enfermedades crónicas y a conseguir un envejecimiento saludable (199). Los factores de riesgo descritos anteriormente son modificables, y por tanto claves para la prevención de estas dolencias. Teniendo en cuenta la repercusión de los estilos de vida sobre las ENT es fundamental promover estrategias de promoción y prevención de la salud basadas en el fomento de estilos de vida saludable, como son los ECAs, particularmente en los colectivos de población especialmente vulnerables (200, 201).

No es cuestionable la necesidad de potenciar una investigación clínica de calidad que proporcione la evidencia científica necesaria. Esta Tesis Doctoral pone de manifiesto que la participación en un ECA consigue un beneficio claro, que alcanza tanto a los participantes asignados al grupo control como a los del grupo de intervención. En ambos casos presentan ventajas en salud sobre los pacientes que, a pesar de cumplir los mismos criterios de inclusión y haber sido invitados, deciden no participar. Comprender por qué los participantes mostraron un mejor estado de salud tiene implicaciones considerables, no sólo en la interpretación de los efectos de la intervención sino también en el diseño de futuros ensayos de intervención.

Por tanto, en futuros ECAs con intervenciones basadas en estilos de vida saludables, proporcionar hojas informativas para los pacientes sobre la probabilidad de pérdida de peso o, al menos, de prevención del aumento de peso para los participantes del grupo control sería también de gran ayuda para fomentar la participación. Asimismo, es necesario incorporar en el diseño de futuros estudios de este tipo la estrategia PPI, ya que se ha demostrado que el papel activo de los participantes y otros miembros de la comunidad es fundamental para la retención y el éxito a largo plazo de las intervenciones, ya que permite adaptarse a las necesidades reales de las personas y responder a las cuestiones más relevantes que les atañen.

4. Líneas futuras de investigación

Los resultados de esta Tesis Doctoral han permitido responder a los objetivos planteados. Actualmente estamos llevando a cabo un estudio cualitativo para evaluar los aspectos socioculturales que obstaculizan o facilitan el cumplimiento de los protocolos de intervención sobre los estilos de vida entre los participantes de la cohorte perteneciente al nodo de Granada del estudio Predimed-Plus al cabo de 6 años de seguimiento. Para ello se han seleccionado un grupo de participantes a los que se les ha solicitado su consentimiento informado, incluyendo una muestra intencional de pacientes con buena y mala adherencia a la intervención, así como buenos y malos resultados en marcadores de salud antropométricos y bioquímicos.

Los hallazgos derivados de esta Tesis Doctoral han planteado nuevas cuestiones a abordar en el futuro, como profundizar en la incorporación del papel activo de los pacientes y el público en el desarrollo de todo tipo de ECAs con el fin de fomentar más su implicación en el diseño de las investigaciones. Para ello, se ha iniciado otra revisión “umbrella” cuyo protocolo se ha registrado en la plataforma PROSPERO con el número CRD42023414487, con el fin de identificar y evaluar la implementación de PPI en ECAs en todas las áreas médicas a partir de las revisiones sistemáticas existentes sobre esta cuestión.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La participación de pacientes con sobrepeso u obesidad en grupos control de ECAs que evalúan intervenciones sobre el estilo de vida tiene un beneficio para los participantes en términos de pérdida de peso. Esta pérdida puede ser mayor en los grupos de intervención, pero alcanza también a los participantes asignados al grupo control sin que hasta el momento se hayan podido identificar sus causas específicas. Estos resultados son necesarios para interpretar correctamente la eficacia de la intervención sobre estilos de vida.
2. Los sujetos que participan en un ECA, comparados con aquellos que no aceptan participar, obtienen beneficios en términos de salud. Aun cuando no se puede determinar si estos beneficios son atribuibles a algún tipo de efecto placebo, a una mayor vigilancia, o a diferencias basales en las características de la población en comparación con los pacientes que no aceptan participar en un ECA, la evidencia del impacto positivo sobre la salud de los participantes debería ponerse a disposición de los pacientes candidatos, de forma que estos resultados puedan ser considerados en la toma de decisiones.
3. La participación de los pacientes y el público en el diseño y planificación de la investigación mejora la tasa de retención de los participantes en ECAs cuya intervención se centra en intervenciones sobre el estilo de vida. Sin embargo, el impacto de esta estrategia sobre el reclutamiento de participantes es dudoso y requiere ser estudiado en mayor profundidad. En general, el estudio de la participación de los pacientes y el público en el proceso de investigación de los ECAs está en aumento, si bien todavía no se ha extendido su aplicación sistemática, ni tampoco el uso de herramientas para guiar su notificación dentro de las publicaciones. Los hallazgos de nuestra investigación permiten sugerir que se debe de fomentar la inclusión de los pacientes y el público en el proceso de investigación.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Gillum RF, Sempos CT. Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self-reported weight and height in American women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J.* 2005;4:27.
2. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(4):650-8.
3. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2005;19(2):200-21.
4. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177-89.
5. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2012;23(2):124-8.
6. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20.
7. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):335-45.
8. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117(13):1658-67.
9. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CD, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(12):1298-302.
10. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):35-41.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
12. Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med.* 2003;254(2):105-13.
13. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *Bjog.* 2018;125(13):1716.
14. Stewart D, Wilson R, Selby P, Darbyshire J. Patient and public involvement. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 7:vii54-vii6.
15. The Lancet G, amp, Hepatology. Obesity: another ongoing pandemic. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2021;6(6):411.
16. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98.
17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.

-
18. Muka T, Imo D, Jaspers L, Colpani V, Chaker L, van der Lee SJ, et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(4):251-77.
 19. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
 20. Kearns K, Dee A, Fitzgerald AP, Doherty E, Perry IJ. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. *BMC Public Health.* 2014;14:143.
 21. Jagannathan R, Patel S, Ali M, Narayan KMV. Global Updates on Cardiovascular Disease Mortality Trends and Attribution of Traditional Risk Factors. *Current Diabetes Reports.* 2019;19.
 22. Nishtar S, Niinistö S, Sirisena M, Vázquez T, Skvortsova V, Rubinstein A, et al. Time to deliver: report of the WHO Independent High-Level Commission on NCDs. *Lancet.* 2018;392(10143):245-52.
 23. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1659-724.
 24. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
 25. Hintzpetter B, Finger JD, Allen J, Kuhnert R, Seeling S, Thelen J, et al. European Health Interview Survey (EHIS) 2 - Background and study methodology. *J Health Monit.* 2019;4(4):66-79.
 26. INE. Encuesta Europea de Salud en España (EESE 2020). 26 de abril 2021 [cited 2023]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
 27. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(6):579-87.
 28. Lazarus JV, Ortiz A, Tyrovolas S, Fernández E, Guy D, White TM, et al. A GBD 2019 study of health and Sustainable Development Goal gains and forecasts to 2030 in Spain. *Sci Rep.* 2022;12(1):21154.
 29. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545-602.
 30. Pampel FC, Denney JT, Krueger PM. Obesity, SES, and economic development: a test of the reversal hypothesis. *Soc Sci Med.* 2012;74(7):1073-81.
 31. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012;24(3):176-88.
 32. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health.* 2022;7(9).
 33. Patwardhan B, Mutalik G, Tillu G. Chapter 3 - Concepts of Health and Disease. In: Patwardhan B, Mutalik G, Tillu G, editors. *Integrative Approaches for Health.* Boston: Academic Press; 2015. p. 53-78.
 34. Lucyk K, McLaren L. Taking stock of the social determinants of health: A scoping review. *PLOS ONE.* 2017;12(5):e0177306.
 35. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet.* 2008;372(9650):1661-9.
 36. Islam MM. Social Determinants of Health and Related Inequalities: Confusion and Implications. *Front Public Health.* 2019;7:11.

-
37. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO - Strategy paper for Europe. Institute for Futures Studies, Arbetsrapport. 1991;14.
 38. Promoting health equity; a resource to help communities address social determinants of health. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Division of Adult and Community Health, Prevention Research Centers Program 2008.
 39. Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(4):254-8.
 40. Golembiewski E, Allen KS, Blackmon AM, Hinrichs RJ, Vest JR. Combining Nonclinical Determinants of Health and Clinical Data for Research and Evaluation: Rapid Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2019;5(4):e12846.
 41. Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol*. 2001;30(4):668-77.
 42. Platt JM, Keyes KM, Galea S. Efficiency or equity? Simulating the impact of high-risk and population intervention strategies for the prevention of disease. *SSM Popul Health*. 2017;3:1-8.
 43. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003;361(9359):717-25.
 44. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14(1):32-8.
 45. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, Villar Villalba C. [The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81(5):443-9.
 46. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
 47. Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada 1974.
 48. Hancock T. Lalonde and beyond: looking back at "A New Perspective on the Health of Canadians". *Health Promot*. 1986;1(1):93-100.
 49. Institute of Medicine Committee on Assuring the Health of the Public in the 21st C. The Future of the Public's Health in the 21st Century. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2003 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2002.

50. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
51. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Patel V, Chopra M, Ebrahim S, Kidd M, et al. Improving the prevention and management of chronic disease in low-income and middle-income countries: a priority for primary health care. *Lancet*. 2008;372(9642):940-9.
52. Kim AR, Park HY. Theme Trends and Knowledge-Relationship in Lifestyle Research: A Bibliometric Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14).
53. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13(2):141-54.
54. Wadden TA, West DS, Delahanty L, Jakicic J, Rejeski J, Williamson D, et al. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(5):737-52.
55. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. *Curr Nutr Rep*. 2014;3(4):387-91.

-
56. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, MartinezAguirre-Betolaza A, Pérez-Asenjo J, Aispuru GR, Fryer SM, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(4):343-53.
 57. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj.* 2014;186(17):E649-57.
 58. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60.
 59. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1752-60.
 60. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):387-80.
 61. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood.* 2005;90(8):840.
 62. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(4):380-7.
 63. Thangaratinam S, Khan KS. Participation in research as a means of improving quality of care: the role of a principal investigator in multicentre clinical trials. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2015;17(1):55-61.
 64. Groeneveld IF, Proper KI, van der Beek AJ, Hildebrandt VH, van Mechelen W. Factors associated with non-participation and drop-out in a lifestyle intervention for workers with an elevated risk of cardiovascular disease. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2009;6:80.
 65. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, Rogers M, Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1547-59.
 66. Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Mol BW, Land JA, Hoek A. Dropout is a problem in lifestyle intervention programs for overweight and obese infertile women: a systematic review. *Hum Reprod.* 2013;28(4):979-86.
 67. Lindström D, Sundberg-Petersson I, Adami J, Tönnesen H. Disappointment and drop-out rate after being allocated to control group in a smoking cessation trial. *Contemp Clin Trials.* 2010;31(1):22-6.
 68. Byrd-Bredbenner C, Wu F, Spaccarotella K, Quick V, Martin-Biggers J, Zhang Y. Systematic review of control groups in nutrition education intervention research. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):91.
 69. Glanz K, Sorensen G, Farmer A. The health impact of worksite nutrition and cholesterol intervention programs. *Am J Health Promot.* 1996;10(6):453-70.
 70. Wade J, Elliott D, Avery KNL, Gaunt D, Young GJ, Barnes R, et al. Informed consent in randomised controlled trials: development and preliminary evaluation of a measure of Participatory and Informed Consent (PIC). *Trials.* 2017;18(1):327.
 71. Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1585-9.
 72. Clarke M, Loudon K. Effects on patients of their healthcare practitioner's or institution's participation in clinical trials: a systematic review. *Trials.* 2011;12:16.
 73. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom.* 2008;77(4):219-26.
 74. Waters L, George AS, Chey T, Bauman A. Weight change in control group participants in behavioural weight loss interventions: A systematic review and meta-regression study. *BMC Medical Research Methodology.* 2012;12.

-
75. Koopmans B, Nielen MM, Schellevis FG, Korevaar JC. Non-participation in population-based disease prevention programs in general practice. *BMC Public Health*. 2012;12(1).
 76. Phelps EE, Tutton E, Griffin X, Baird J. A mixed-methods systematic review of patients' experience of being invited to participate in surgical randomised controlled trials. *Social Science and Medicine*. 2020;253.
 77. Unger JM, Vaidya R, Hershman DL, Minasian LM, Fleury ME. Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(3):245-55.
 78. Wong AR, Sun V, George K, Liu J, Padam S, Chen BA, et al. Barriers to Participation in Therapeutic Clinical Trials as Perceived by Community Oncologists. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(9):e849-e58.
 79. Hillyer GC, Beauchemin M, Hershman DL, Kelsen M, Brogan FL, Sandoval R, et al. Discordant attitudes and beliefs about cancer clinical trial participation between physicians, research staff, and cancer patients. *Clin Trials*. 2020;17(2):184-94.
 80. Nipp RD, Hong K, Paskett ED. Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:105-14.
 81. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*. 2008;9(6):582-93.
 82. Younge JO, Kouwenhoven-Pasmooij TA, Freak-Poli R, Roos-Hesselink JW, Hunink MM. Randomized study designs for lifestyle interventions: a tutorial. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(6):2006-19.
 83. Malakou E, Linardakis M, Armstrong MEG, Zannidi D, Foster C, Johnson L, et al. The Combined Effect of Promoting the Mediterranean Diet and Physical Activity on Metabolic Risk Factors in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11).
 84. Entwistle VA, Renfrew MJ, Yearley S, Forrester J, Lamont T. Lay perspectives: advantages for health research. *Bmj*. 1998;316(7129):463-6.
 85. Menéndez EL, editor *El malestar actual de la antropología o de la casi imposibilidad de pensar lo ideológico* 2002.
 86. Selener D. *Participatory Action Research and Social Change: Cornell Participatory Action Research Network*, Cornell University; 1997.
 87. Freire P. *Pedagogía del oprimido: Siglo Veintiuno Editores*; 2005.
 88. Altman DG, Prevention SCfRiD, Foundation HJKF. *Public Health Advocacy: Creating Community Change to Improve Health: Stanford Center for Research in Disease Prevention*; 1994.
 89. Mitchell R. *Book Reviews : Public Health Advocacy: Creating Community Change to Improve Health*, D.G. Altman, F.E. Balcazar, S.B. Fawcett, T. Seekins, and J.Q. Young, Palo Alto, CA, Stanford Center for Research in Disease Prevention, 1994, 162 pp. *Health Education Quarterly*. 1996;23(4):545-7.
 90. Latour B. *Science in Action: How to Follow Scientists and Engineers Through Society: Harvard University Press*; 1987.
 91. Giddens A. *The Constitution of Society: Outline of the Theory of Structuration: Polity Press*; 2013.
 92. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:631-40.
 93. Florin D, Dixon J. Public involvement in health care. *Bmj*. 2004;328(7432):159-61.
 94. McCarron TL, Clement F, Rasiah J, Moran C, Moffat K, Gonzalez A, et al. Patients as partners in health research: A scoping review. *Health Expectations*. 2021;24(4):1378-90.
 95. Boote J, Baird W, Sutton A. Public involvement in the design and conduct of clinical trials: a narrative review of case examples. *Trials*. 2011;12(1):A82.

-
96. Selman LE, Clement C, Douglas M, Douglas K, Taylor J, Metcalfe C, et al. Patient and public involvement in randomised clinical trials: a mixed-methods study of a clinical trials unit to identify good practice, barriers and facilitators. *Trials*. 2021;22(1):735.
 97. Greenhalgh T, Hinton L, Finlay T, Macfarlane A, Fahy N, Clyde B, et al. Frameworks for supporting patient and public involvement in research: Systematic review and co-design pilot. *Health Expect*. 2019;22(4):785-801.
 98. NIHR. Briefing notes for researchers April 2021 [09/04/2023]. Available from: <https://www.nihr.ac.uk/documents/briefing-notes-for-researchers-public-involvement-in-nhs-health-and-social-care-research/27371>.
 99. Brett J, Staniszewska S, Mockford C, Herron-Marx S, Hughes J, Tysall C, et al. A systematic review of the impact of patient and public involvement on service users, researchers and communities. *Patient*. 2014;7(4):387-95.
 100. Crocker JC, Ricci-Cabello I, Parker A, Hirst JA, Chant A, Petit-Zeman S, et al. Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2018;363:k4738.
 101. Krist AH, Tong ST, Aycock RA, Longo DR. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. *Stud Health Technol Inform*. 2017;240:284-302.
 102. Richards T, Schroter S, Price A, Godlee F. Better together: patient partnership in medical journals. *Bmj*. 2018;362:k3798.
 103. Staniszewska S, Brett J, Mockford C, Barber R. The GRIPP checklist: strengthening the quality of patient and public involvement reporting in research. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(4):391-9.
 104. Baldwin JN, Napier S, Neville S, Wright-St Clair VA. Impacts of older people's patient and public involvement in health and social care research: a systematic review. *Age Ageing*. 2018;47(6):801-9.
 105. Dudley L, Gamble C, Preston J, Buck D, The EPAG, Hanley B, et al. What Difference Does Patient and Public Involvement Make and What Are Its Pathways to Impact? Qualitative Study of Patients and Researchers from a Cohort of Randomised Clinical Trials. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0128817.
 106. Buck D, Gamble C, Dudley L, Preston J, Hanley B, Williamson PR, et al. From plans to actions in patient and public involvement: qualitative study of documented plans and the accounts of researchers and patients sampled from a cohort of clinical trials. *BMJ Open*. 2014;4(12):e006400.
 107. Mann C, Chilcott S, Plumb K, Brooks E, Man M-S. Reporting and appraising the context, process and impact of PPI on contributors, researchers and the trial during a randomised controlled trial - the 3D study. *Research Involvement and Engagement*. 2018;4(1):15.
 108. Nijjar SK, D'Amico MI, Wimalaweera NA, Cooper N, Zamora J, Khan KS. Participation in clinical trials improves outcomes in women's health: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2017;124(6):863-71.
 109. Eaglehouse YL, Schafer GL, Arena VC, Kramer MK, Miller RG, Kriska AM. Impact of a community-based lifestyle intervention program on health-related quality of life. *Qual Life Res*. 2016;25(8):1903-12.
 110. Fernandes N, Bryant D, Griffith L, El-Rabbany M, Fernandes NM, Kean C, et al. Outcomes for patients with the same disease treated inside and outside of randomized trials: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2014;186(16):E596-609.
 111. Vist GE, Bryant D, Somerville L, Birmingham T, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(3):Mr000009.
 112. Knelson LP, Cukras AR, Savoie J, Agarwal A, Guo H, Hu J, et al. Barriers to Clinical Trial Accrual: Perspectives of Community-Based Providers. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(5):395-401.e3.

-
113. McKinney M, Bell R, Samborski C, Attwood K, Dean G, Eakle K, et al. Clinical Trial Participation: A Pilot Study of Patient-Identified Barriers. *Clin J Oncol Nurs*. 2021;25(6):647-54.
 114. Natalie C, Najma S, Maureen T, Richard K. Patient and public involvement in health research in low and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(5):e026514.
 115. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
 116. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 117. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20(1):37-46.
 118. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
 119. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
 120. Perry R, Whitmarsh A, Leach V, Davies P. A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev*. 2021;10(1):273.
 121. Hoddinott P, Pollock A, O'Cathain A, Boyer I, Taylor J, MacDonald C, et al. How to incorporate patient and public perspectives into the design and conduct of research. *F1000Res*. 2018;7:752.
 122. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
 123. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, Group obotCSM. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2019. p. 241-84.
 124. McKenzie JE, Brennan SE, Ryan RE, Thomson HJ, Johnston RV, Thomas J. Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2019. p. 33-65.
 125. Staniszewska S, Brett J, Simera I, Seers K, Mockford C, Goodlad S, et al. GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research. *Bmj*. 2017;358:j3453.
 126. Giannantonio CM. Book Review: Krippendorff, K. (2004). *Content Analysis: An Introduction to Its Methodology* (2nd ed.). Thousand Oaks, CA: Sage. *Organizational Research Methods*. 2010;13(2):392-4.
 127. Neuendorf KA. *The Content Analysis Guidebook*. Thousand Oaks, California 2017. Available from: <https://methods.sagepub.com/book/the-content-analysis-guidebook-2e>.
 128. Moss J, Tew GA, Copeland RJ, Stout M, Billings CG, Saxton JM, et al. Effects of a pragmatic lifestyle intervention for reducing body mass in obese adults with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *BioMed Research International*. 2014;2014.
 129. Nanri A, Tomita K, Matsushita Y, Ichikawa F, Yamamoto M, Nagafuchi Y, et al. Effect of six months lifestyle intervention in Japanese men with metabolic syndrome: Randomized controlled trial. *Journal of Occupational Health*. 2012;54(3):215-22.
 130. Oh E-G, Hyun SS, Kim SH, Bang S-Y, Chu SH, Jeon JY, et al. A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: a pilot study. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2008;57(2):255-61.
 131. Share BL, Naughton GA, Obert P, Peat JK, Aumand EA, Kemp JG. Effects of a multi-disciplinary lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors in young women with abdominal obesity: A randomised controlled trial. *PLoS ONE*. 2015;10(6).
 132. Christensen JR, Faber A, Ekner D, Overgaard K, Holtermann A, Sjøgaard K. Diet, physical exercise and cognitive behavioral training as a combined workplace based

intervention to reduce body weight and increase physical capacity in health care workers - A randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2011;11.

133. Thiabpho C, Changbumrung S, Soonthornworasiri N, Yoddumnern-Attig B, Thaboote P, Nissayan P, et al. Intensive lifestyle modification program on weight loss and metabolic syndrome risk reduction among obese women in rural areas of Thailand. *Journal of Health Research*. 2018;32.

134. Maruyama C, Kimura M, Okumura H, Hayashi K, Arao T. Effect of a worksite-based intervention program on metabolic parameters in middle-aged male white-collar workers: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine*. 2010;51(1):11-7.

135. Puhkala J, Kukkonen-Harjula K, Mansikkamäki K, Aittasalo M, Hublin C, Kärmeniemi P, et al. Lifestyle counseling to reduce body weight and cardiometabolic risk factors among truck and bus drivers--a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2015;41(1):54-64.

136. Duijzer G, Haveman-Nies A, Jansen SC, Ter Beek J, Van Bruggen R, Willink MGJ, et al. Effect and maintenance of the SLIMMER diabetes prevention lifestyle intervention in Dutch primary healthcare: A randomised controlled trial. *Nutrition and Diabetes*. 2017;7(5).

137. Fernández-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Solé-Agustí M, Ruiz-Sánchez A, Gómez-Marín J, Armero-Barranco D. Effectiveness of the I 2 AO 2 interdisciplinary programme led by nurses on metabolic syndrome and cardiovascular risk: a randomized, controlled trial. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2202-18.

138. Bo S, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(12):1695-703.

139. Anderson AS, Chong HY, Craigie AM, Donnan PT, Gallant S, Hickman A, et al. A novel approach to increasing community capacity for weight management a volunteer-delivered programme (ActWELL) initiated within breast screening clinics: a randomised controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2021;18(1).

140. Cai R, Chao J, Li D, Zhang M, Kong L, Wang Y. Effect of community-based lifestyle interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in obese elderly in China: A randomized controlled trial. *Experimental Gerontology*. 2019;128.

141. Weinhold KR, Miller CK, Marrero DG, Nagaraja HN, Focht BC, Gascon GM. A randomized controlled trial translating the diabetes prevention program to a university worksite, Ohio, 2012-2014. *Preventing Chronic Disease*. 2015;12(11).

142. Greaves C, Gillison F, Stathi A, Bennett P, Reddy P, Dunbar J, et al. Waste the waist: A pilot randomised controlled trial of a primary care based intervention to support lifestyle change in people with high cardiovascular risk. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2015;12(1).

143. Lin M, Mahmooth Z, Dedhia N, Frutchey R, Mercado CE, Epstein DH, et al. Tailored, Interactive Text Messages for Enhancing Weight Loss among African American Adults: The TRIMM Randomized Controlled Trial. *American Journal of Medicine*. 2015;128(8):896-904.

144. Alghamdi RQ. A randomized controlled trial of a 12-week intensive lifestyle intervention program at a primary care obesity clinic for adults in western Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*. 2017;38(8):837-45.

145. Kandula NR, Dave S, De Chavez PJ, Bharucha H, Patel Y, Seguil P, et al. Translating a heart disease lifestyle intervention into the community: the South Asian Heart Lifestyle Intervention (SAHELI) study; a randomized control trial. *BMC public health*. 2015;15:1064.

146. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. 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. *Diabetes Care*. 2019;42(5):777-88.

147. Blackford K, Jancey J, Lee AH, James AP, Waddell T, Howat P. Home-based lifestyle intervention for rural adults improves metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: A randomised controlled trial. *Preventive Medicine*. 2016;89:15-22.

-
148. Röhling M, Martin K, Ellinger S, Schreiber M, Martin S, Kempf K. Weight reduction by the low-insulin-method— a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(10):1-17.
 149. Pablos A, Drehmer E, Ceca D, Garcia-Esteve A, Lopez-Hernandez L, Fargueta M, et al. Effects of a lifestyle intervention program for treating obesity in lower socioeconomic status adults: a randomized controlled trial. *Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche*. 2017;176(9):467-77.
 150. Gross CP, Krumholz HM, Van Wye G, Emanuel EJ, Wendler D. Does random treatment assignment cause harm to research participants? *PLoS Med*. 2006;3(6):e188.
 151. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *The Lancet*. 2004;363(9405):263-70.
 152. Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol*. 2001;54(3):217-24.
 153. Lopes ACS, Lopes MS, Duarte CK, de Freitas PP. Longitudinal effect of nutritional intervention on body weight: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2022;93.
 154. Lugones-Sanchez C, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Repiso-Gento I, Adalia EG, Ramirez-Manent JI, et al. Long-term Effectiveness of a Smartphone App Combined With a Smart Band on Weight Loss, Physical Activity, and Caloric Intake in a Population With Overweight and Obesity (Evident 3 Study): Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2022;24(2).
 155. Muilwijk M, Loh M, Siddiqui S, Mahmood S, Palaniswamy S, Shahzad K, et al. Effects of a lifestyle intervention programme after 1 year of follow-up among South Asians at high risk of type 2 diabetes: A cluster randomised controlled trial. *BMJ Global Health*. 2021;6(11).
 156. Ross R, Latimer-Cheung AE, Day AG, Brennan AM, Hill JO. A small change approach to prevent long-term weight gain in adults with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2022;194(9):E324-E31.
 157. Weinhold KR, Miller CK, Marrero DG, Nagaraja HN, Focht BC, Gascon GM. A Randomized Controlled Trial Translating the Diabetes Prevention Program to a University Worksite, Ohio, 2012-2014. *Preventing Chronic Disease*. 2015;12.
 158. Cano-Ibáñez N, Gea A, Ruiz-Canela M, Corella D, Salas-Salvadó J, Schröder H, et al. Diet quality and nutrient density in subjects with metabolic syndrome: Influence of socioeconomic status and lifestyle factors. A cross-sectional assessment in the PREDIMED-Plus study. *Clin Nutr*. 2020;39(4):1161-73.
 159. Cano-Ibanez N, Bueno-Cavanillas A, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Corella D, Freixer GL, et al. Effect of changes in adherence to Mediterranean diet on nutrient density after 1-year of follow-up: results from the PREDIMED-Plus Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(6):2395-409.
 160. Montesi L, El Ghoch M, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G, Dalle Grave R. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:37-46.
 161. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):267-77.
 162. INE. Índice de masa corporal población adulta según sexo y grupo de edad. Población de 18 y más años. 2021 [Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p06/l0/&file=01001.px#!tabs-tabla>].
 163. Roser HR, Max. Obesity: @OurWorldInData; 2021 [Available from: <https://ourworldindata.org/obesity>].
 164. Alvarez León EE, Vioque J. [Weight gain along adult life]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(5):172-4.
 165. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6279):1847-51.

-
166. van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2019;101:153988.
167. Christian JG, Tsai AG, Bessesen DH. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):207-9.
168. Stiller CA, Draper GJ. Treatment centre size, entry to trials, and survival in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1989;64(5):657-61.
169. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, Leblanc M, Etzioni R, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):dju002.
170. Edwards SJ, Lilford RJ, Braunholtz DA, Jackson JC, Hewison J, Thornton J. Ethical issues in the design and conduct of randomised controlled trials. *Health Technol Assess*. 1998;2(15):i-vi, 1-132.
171. Vist GE, Bryant D, Somerville L, Birmingham T, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(3).
172. Dellson P, Nilsson K, Jernström H, Carlsson C. Patients' reasoning regarding the decision to participate in clinical cancer trials: an interview study. *Trials*. 2018;19(1):528.
173. Kao CY, Aranda S, Krishnasamy M, Hamilton B. Interventions to improve patient understanding of cancer clinical trial participation: a systematic review. *European Journal of Cancer Care*. 2017;26(2).
174. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, Wang Z, Nabhan M, Shippee N, et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:89.
175. Goldstein CE, Weijer C, Brehaut JC, Fergusson DA, Grimshaw JM, Horn AR, et al. Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature identifies gaps in ethical argumentation. *BMC Medical Ethics*. 2018;19(1):14.
176. Wendler D, Kington R, Madans J, Van Wye G, Christ-Schmidt H, Pratt LA, et al. Are racial and ethnic minorities less willing to participate in health research? *PLoS Med*. 2006;3(2):e19.
177. Fletcher B, Gheorghe A, Moore D, Wilson S, Damery S. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000496.
178. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(4):Mr000012.
179. Morris MC, Nelson RM. Randomized, controlled trials as minimal risk: an ethical analysis. *Crit Care Med*. 2007;35(3):940-4.
180. Fouad MN, Johnson RE, Nagy MC, Person SD, Partridge EE. Adherence and retention in clinical trials: a community-based approach. *Cancer*. 2014;120 Suppl 7(0 7):1106-12.
181. Ennis L, Wykes T. Impact of patient involvement in mental health research: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2013;203(5):381-6.
182. Boivin A, Richards T, Forsythe L, Grégoire A, L'Espérance A, Abelson J, et al. Evaluating patient and public involvement in research. *Bmj*. 2018;363:k5147.
183. Davis RE, Jacklin R, Sevdalis N, Vincent CA. Patient involvement in patient safety: what factors influence patient participation and engagement? *Health Expect*. 2007;10(3):259-67.
184. O'Connor S, Hanlon P, O'Donnell CA, Garcia S, Glanville J, Mair FS. Understanding factors affecting patient and public engagement and recruitment to digital health interventions: a systematic review of qualitative studies. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16(1):120.
185. Brett J, Staniszewska S, Mockford C, Herron-Marx S, Hughes J, Tysall C, et al. Mapping the impact of patient and public involvement on health and social care research: a systematic review. *Health Expect*. 2014;17(5):637-50.

-
186. Fergusson D, Monfaredi Z, Pussegoda K, Garritty C, Lyddiatt A, Shea B, et al. The prevalence of patient engagement in published trials: A systematic review. *Research Involvement and Engagement*. 2018;4(1).
187. Jones EL, Williams-Yesson BA, Hackett RC, Staniszewska SH, Evans D, Francis NK. Quality of reporting on patient and public involvement within surgical research: a systematic review. *Ann Surg*. 2015;261(2):243-50.
188. Piatt GA, Seidel MC, Powell RO, Zgibor JC. Influence of Patient-Centered Decision Making on Sustained Weight Loss and Risk Reduction Following Lifestyle Intervention Efforts in Rural Pennsylvania. *Diabetes Educ*. 2016;42(3):281-90.
189. Price A, Albarqouni L, Kirkpatrick J, Clarke M, Liew SM, Roberts N, et al. Patient and public involvement in the design of clinical trials: An overview of systematic reviews. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(1):240-53.
190. Chegini Z, Arab-Zozani M, Shariful Islam SM, Tobiano G, Abbasgholizadeh Rahimi S. Barriers and facilitators to patient engagement in patient safety from patients and healthcare professionals' perspectives: A systematic review and meta-synthesis. *Nurs Forum*. 2021;56(4):938-49.
191. M GM, C AP, B HAW, Js J, A BC, Ks K. Patient and Public Involvement in Sexual and Reproductive Health: Time to Properly Integrate Citizen's Input into Science. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
192. Moss N, Daru J, Lanz D, Thangaratinam S, Khan KS. Involving pregnant women, mothers and members of the public to improve the quality of women's health research. *Bjog*. 2017;124(3):362-5.
193. Menzies JC, Morris KP, Duncan HP, Marriott JF. Patient and public involvement in Paediatric Intensive Care research: considerations, challenges and facilitating factors. *Res Involv Engagem*. 2016;2:32.
194. Moss N, Bueno-Cavanillas A, Cano-Ibáñez N, Khan KS. Evidence-based medicine needs patient and public involvement to remain relevant: A proposal for a new curriculum. *Semergen*. 2022;49(2):101877.
195. Pii KH, Schou LH, Piil K, Jarden M. Current trends in patient and public involvement in cancer research: A systematic review. *Health Expect*. 2019;22(1):3-20.
196. Drucker AM, Fleming P, Chan AW. Research Techniques Made Simple: Assessing Risk of Bias in Systematic Reviews. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):e109-e14.
197. Waters L, George AS, Chey T, Bauman A. Weight change in control group participants in behavioural weight loss interventions: a systematic review and meta-regression study. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:120.
198. Leung AWY, Chan RSM, Sea MMM, Woo J. An Overview of Factors Associated with Adherence to Lifestyle Modification Programs for Weight Management in Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8).
199. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56(2):284-93.
200. Habib SH, Saha S. Burden of non-communicable disease: Global overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(1):41-7.
201. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012;125(9):1157-70.

ANEXOS:
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

ANEXO 1



OPEN

A systematic review and meta-analysis of weight loss in control group participants of lifestyle randomized trials

Amira Bouzalmate Hajjaj¹, Paloma Massó Guijarro^{1,2,4}✉, Khalid Saeed Khan^{1,3}, Aurora Bueno-Cavanillas^{1,3,4} & Naomi Cano-Ibáñez^{1,3,4}

Randomized clinical trials (RCTs) of lifestyle modification have reported beneficial effects of interventions, compared to control. Whether participation in the control group has benefits is unknown. To determine whether control group participants experience weight loss during the course of RCTs. After prospective registration (PROSPERO CRD42021233070), we conducted searches in Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane library and Clinicaltrials.gov databases from inception to May 2021 without language restriction to capture RCTs on dietary advice or physical activity interventions in adults with overweight, obesity or metabolic syndrome. Data extraction and study quality assessment was performed by two independent reviewers. Weight loss in the control group, i.e., the difference between baseline and post-intervention, was pooled using random effects model generating mean difference and 95% confidence interval (CI). Heterogeneity was assessed using the I^2 statistical test. Subgroup meta-analysis was performed stratifying by follow-up period, type of control group protocols and high-quality studies. Among the 22 included studies (4032 participants), the risk of bias was low in 9 (40%) studies. Overall, the controls groups experienced weight loss of -0.41 kg (95% CI -0.53 to -0.28 ; $I^2 = 73.5\%$ $p < 0.001$). To identify a result that is an outlier, we inspected the forest plot for spread of the point estimates and the confidence intervals. The magnitude of the benefit was related to the duration of follow-up (-0.51 kg, 95% CI -0.68 , -0.3 , for 1–4 months follow-up; -0.32 kg, 95% CI -0.58 , -0.07 , 5–12 months; -0.20 kg, 95% CI -0.49 , 0.10 , ≥ 12 months). In high-quality studies we found an overall weight loss mean difference of -0.16 (95% CI -0.39 , 0.09) with a considerable heterogeneity ($I^2 = 74\%$; $p < 0.000$). Among studies including control group in waiting lists and combining standard care, advice and material, no heterogeneity was found ($I^2 = 0\%$, $p = 0.589$) and ($I^2 = 0\%$, $p = 0.438$); and the mean difference was -0.84 kg (95% CI -2.47 , 0.80) and -0.65 kg (95% CI -1.03 , -0.27) respectively. Participation in control groups of RCTs of lifestyle interventions had a benefit in terms of weight loss in meta-analysis with heterogeneity. These results should be used to interpret the benefits observed with respect to intervention effect in trials. That control groups accrue benefits should be included in patient information sheets to encourage participation in future trials among patients with overweight and obesity.

Abbreviations

RCTs Randomized controlled trials
BMI Body Mass Index

Obesity, a major cause of morbidity and mortality worldwide with over 650 million affected adults^{1,2}, has attracted interest in preventive research of various study designs in light of its impact on the healthcare system and the economy^{3,4}. However, it is challenging to encourage patients to take part in randomized trials, in part because

¹Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Granada, Campus de la Salud. Avda. de la Investigación 11, 18016 Granada, Spain. ²Preventive Medicine Unit, University Hospital Virgen de Las Nieves, Granada, Spain. ³CIBER de Epidemiología Y Salud Pública (CIBERESP-Spain), Madrid, Spain. ⁴Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBS.GRANADA), Granada, Spain. ✉email: pmasso@ugr.es

of the perception that participation in control group may not be valuable⁵. With a median dropout rate of 24%, difficulties in recruiting, retaining and obtaining outcome data from participants are common in lifestyle randomised controlled trials (RCTs)^{6–8} and they contribute to trials being underpowered or invalid. There is a need to generate information about benefits of participation in trials to enthuse participants to engage in obesity research in a manner that robust and timely results can be produced to inform future practice and policy⁹.

A literature search demonstrated that participants of RCTs, on average, experienced better outcomes compared with those outside trials^{10–15}. There is a scarcity of reviews concerning participation in lifestyle modification research¹⁶, and none is focused in overweight or obese participants being at risk of a chronic disease to assess benefits of clinical trials based in diet in the last decade. Descriptions of treatment and outcomes of control groups participants have received limited attention^{17,18}. In obesity research it would be important to know if control groups experience any benefits inside RCTs, not only to encourage participation, but also to interpret findings of trials on effect of participation, with respect to intragroup differences in control and intervention groups. In this systematic review and meta-analysis, we aimed to determine whether participants with overweight, obesity or metabolic syndrome, allocated to control groups in lifestyle modification research experienced benefits in terms of weight loss during the course of the RCTs.

Material and methods

We performed the systematic review after prospective registration (PROSPERO number: CRD42021233070) and reported it in accordance with relevant guidelines¹⁹.

Search and selection. We conducted a comprehensive literature search without language restrictions in electronic databases (Medline via ProQuest, Scopus, Web of Science, Cochrane library and Clinicaltrials.gov) from inception to May 2021. In addition, we hand-searched reference lists of previous reviews and included articles. The search term combination was based on MeSH terms, free-text words and word variants. The inclusion criteria lifestyle intervention RCTs based on diet, with or without physical activity, and with or without behavioural support, among adults with overweight, obesity or metabolic syndrome. In crossover RCTs, control group participants were on a waiting list with standard care to receive further intervention after a wash-up period. The combination of keywords and terms included: metabolic syndrome, obesity, overweight, diet, hypocaloric diet, Mediterranean diet, physical activity, educational intervention, preventive program, diabetes mellitus, cancer, cardiovascular disease, weight loss, mortality, randomized controlled trial, lifestyle intervention, lifestyle modification, lifestyle risk reduction (Appendix 1). All citations found were exported to Endnote where duplicates were removed.

Two reviewers (ABH and PMG) carried out a search strategy independently using electronic databases and manual searches. Both of them screened all abstracts and titles. Exclusion criteria were studies conducted on children, adolescents and pregnant women; participants with established cardiovascular disease, cancer, diabetes or eating disorders; sample selection based on special conditions like familiar hypercholesterolemia or bariatric surgery, polycystic ovary syndrome, kidney disease or chronic obstructive pulmonary disease. We also excluded studies with no control group or those which did not provide outcome data for the control group. Study designs other than RCT and types of interventions other than lifestyle modification (like drug treatments or diet supplements) were excluded. Any disagreement regarding the articles' inclusion was resolved by taking the opinion of a third researcher (NCI). We contacted authors to achieve not available full text articles. Finally, the selection of articles was based on independent review of full texts to ensure the inclusion and exclusion criteria have been fulfilled.

Data extraction and risk of bias. The key characteristics of selected studies were extracted independently by both reviewers (ABH and PMG) after reading the full text. We used a predefined form for data extraction and, when necessary, we contacted directly the authors through ResearchGate for relevant data that were not provided in the manuscripts. Jadad scale (score range 0–5)²⁰ was used to assess the methodological quality of randomization, blinding and patient withdrawals or dropouts. RCTs with a score of ≥ 3 was considered to be of high quality. We used this scale because the features assessed apply to control group, and also it has allowed us to verify the overall quality of the trials included. Given the type of lifestyle interventions used in these RCTs, double-blind was not possible. Disagreement was resolved by discussion between both reviewers or consultation with the third reviewer.

Data synthesis and statistical analysis. We used the outcomes of the control groups reported by the authors as the mean difference in kg of body weight lost from baseline to post-participation and its standard deviations (SD). In three reviews^{21–23}, which is the 13.6% of the studies, did not provide explicitly the mean difference. We calculated the weight change from the mean values reported by the authors for control group at basal and post-participation time in the RCT. We calculated the standard deviation (SD) using the confidence interval (CI) with this formula: $SD = \bar{x} \pm tc (s/\sqrt{n})$. Meta-analysis was deployed to comply with the recommended statistical approach, ensuring that the same metric unity (kg) was used to estimate mean difference and that the effect of the advice to control group was comparable across trials²⁴, constructing forest plots with Stata v.15 software (Stata Corp., 2015, College Station, TX, USA). A random effects model was performed since each study provides information about a different effect size. We attempted to ensure that all these effect sizes are represented in the summary, and did not remove a small study by giving it a very small weight, as it would be done in a fixed-effect analysis. Heterogeneity among studies was assessed using Q test and I-squared (I^2) statistics. We assumed that an $I^2 > 50\%$ indicates substantial heterogeneity and $I^2 > 75\%$ considerable heterogeneity^{25,26}. In order to find out whether control group counselling was sufficiently similar across trials, we followed the criteria established by

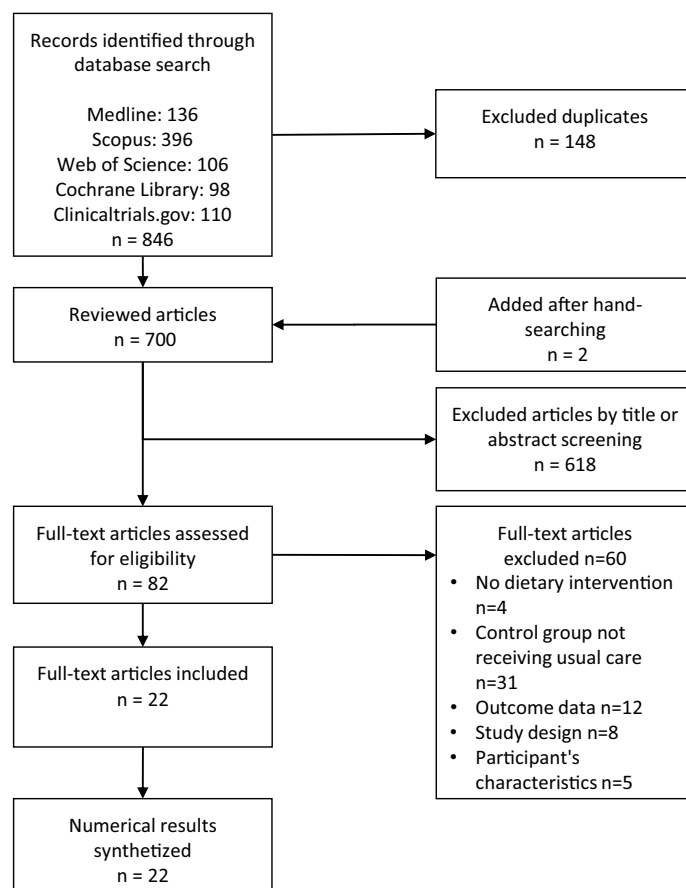


Figure 1. Flow chart of lifestyle randomized controlled trials' selection.

the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*²⁷. Subgroup meta-analysis was performed stratifying by follow-up period, type of control group protocols, and high-quality studies.

Results

Study selection and quality assessment. A total of 846 records were identified initially. In total, 22 studies with 4032 participants were finally included (Fig. 1). The main characteristics of the studies included are summarized in Table 1. In all RCTs a lifestyle intervention was performed. The studies were conducted in several countries United Kingdom (3), United States (3), Spain (3), Japan (2), Australia (2), China (1), South Korea (1), Netherlands (1), Denmark (1), Thailand (1), Finland (1), Germany (1), Italy (1) and Saudi Arabia (1). In total, only 2 studies were published before 2010. Of the total, 9 studies (40%) were considered of high quality and 13 studies (60%) were classified as low quality (Fig. 2). Cohen's Kappa coefficient (κ) was 0.80 indicating a high inter-rater reliability between the two reviewers concerning study quality assessment.

Characteristics of control groups. In our selected studies the sample size ranged from 32 to 626 participants, aged between 18 and 70 years old (mean age 53.92 years). Each study applied different inclusion criteria concerning the BMI. The mean of BMI was 31.93 kg/m² in control group at baseline, ranging from 25.6 kg/m² to 39.8 kg/m²^{2,21,28}. Four studies included only women^{22,23,29,30} whereas three studies enrolled only men^{28,31,32}. One article²¹ set obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome as other inclusion criteria, while another study³³ included prediabetic patients that have overweight or obesity. In one of our studies³⁴, having overweight or obesity was not an inclusion criterion, but all participants had overweight with a BMI > 30.2 in the intervention and > 29.9 in the control group, that why we decided to include it in the review.

In six studies^{30,31,34–37} control group received only standard care, while in three studies^{29,32,38} they were given extra nutritional advice. In nine studies^{21,22,28,33,39–43} they received extra material, like written information, educational booklets or leaflets. Finally, in four studies^{23,44–46} control group participants were waitlisted to receive the programme after data extraction. The length of the follow-up ranged from 1 to 24 months. We considered as time points the end-point of the intervention provided by the authors. If these data were not available, post-intervention follow-up value was considered, like in one study⁴⁷ where outcomes were measured at 6 months, although the follow-up lasted up to 12 months. The same criterion was applied to another study²⁹, where the effects of only the first three months of intervention were reported, whilst the intervention lasted up to 12 months. In two studies^{32,35} the intervention was carried out during 12 months and, afterwards, the participants were followed up for other 12 months (post-intervention). Finally, in a RCT²¹ the intervention lasted 3 months, although the

References	Country	Population randomized (N) and follow-up period	Patients' characteristics	Type of intervention Lost weight objective Diet advice Physical activity advice Type of intervention Length and duration of interventions	Type of care protocols in CG	Personnel conducting intervention	Weight loss in CG Mean difference (SD) and 95% CI
Greaves ³⁹	UK	N = 108 12 months	Age: 40–74 BMI > 28; High CV risk	LWO: Not specified DA: Caloric and fat restriction PAA: To increase TOI: Group-based sessions L-DI: 120' first month, followed by 90' session at 1.5, 2, 4, 6 and 9 months	Standard care Pack of written information on CV risk	Nurse and coaches	–2.04 (6.87) CI (–3.96; 0.12)
Lin ⁴⁰	USA	N = 124 Outcomes at 6 months Follow up until 12 months	Age > 21 BMI > 27	LWO: Not specified DA: Reduce fat and sugar intake. Portion control PAA: Increase moving and exercise TOI: Individual L-DI: Text messages 3–4 times per day during 6 months	Standard care Initial clinical assessment, personalized weight control plan and PA recommendations. Additional educational material at 6 and 12 months	Dietitian and physician	–0.2 (3.16) CI (–1.4; 1.0)
Weinhold ³³	USA	N = 78 3 months	Age: 18–65 BMI = 25.0 to 50.0 Prediabetes	LWO: 7% reduction DA: Caloric and fat restriction PAA: To increase at least 150'/week TOI: Group-based L-DI: 60'/week during 3 months	Standard care Booklet with strategies for self-regulated weight loss	Dietitians	–0.4 (0.6) CI (–0.59; –0.21)
Oh ²²	South Korea	N = 32 1 month	Age > 20 Rural women with MetS	LWO: Not specified DA: Caloric and saturated fat restriction PAA: Strength training, rhythmic dance, warm up, and cooldown exercises TOI: Group-based L-DI: 12 sessions, 3 times/week, 120'/session during 1 month	Standard care Educational booklet	Nurses	–2 (10.90) CI (–8.59; 4.59)
Alghamdi ⁴¹	Saudi Arabia	N = 70 3 months	Age > 20 BMI ≥ 30	LWO: ≥ 5% reduction DA: Caloric and CH restriction PAA: To increase TOI: Individual sessions L-DI: 8 visits (15–20' each) during 3 months	Standard care Printed health education materials regarding diet and PA	Nurses	–2.8 (4.96) CI (–3.96; –1.64)
Blackford ⁴⁴	Australia	N = 401 6 months	Age: 50–69 Rural adults with, or at risk of MetS	LWO: Not specified DAA: Diet intervention with motivational support PAA: To increase TOI: Home-based: printed and interactive online material LDI: Self-management during 6 months	Waitlisted to receive the programme after post-test data collection	Home-based	1.1 (21.95) CI (–2.29; 4.49)
Fernández-Ruiz ³⁵	Spain	N = 74 12 months of intervention, and 1-year follow-up post-intervention	Age: not defined BMI = 25.0–29.9 or BMI > 30	LWO: Not specified DAA: Modification of unhealthy dietary habits PAA: To increase: stretching exercises followed by moderate aerobic work TOI: Group-based L-DI: Monthly session (60') for educational treatment. Four sessions (40') of PA every week. Monthly session (6') of cognitive behavioural therapy	Standard care	Physicians, nurses, nutritionists and psychologists	–0.2 (12.35) CI (–4.18; 3.78)

Continued

References	Country	Population randomized (N) and follow-up period	Patients' characteristics	Type of intervention Lost weight objective Diet advice Physical activity advice Type of intervention Length and duration of interventions	Type of care protocols in CG	Personnel conducting intervention	Weight loss in CG Mean difference (SD) and 95% CI
Bo ³⁶	Italy	N = 335 1 year	Age: 45–64 Adults with MetS	LWO: Not specified DA: Individually prescribed diet PAA: To increase 150'/week TOI: Individual and group-based L-DI: 5 sessions of 60': 1 individual session and 4 grouped	Standard care	Family physicians and dietitian	1.63 (6.17) CI (0.83; 2.42)
Duijzer ³⁴	Netherlands	N = 316 18 months	Age: 40–70 High risk of type 2 diabetes	LWO: <5–10% DA: Tailored dietary advice PAA: To increase at least 30'/day, 5 days/week TOI: Individual and group-based L-DI: 5 to 8 individual consultations and one group session	Standard care	General practitioners, practice nurses, dietitians and physiotherapists, sport coaches	–0.4 (3.7) CI (–1.06; 0.26)
Christensen ²⁹	Denmark	N = 144 12 months (results of the first 3 months)	Age: 18–40 (BMI > 25 or body fat % > 33) Age > 40 years (Body fat % > 34) Female health care workers	LWO: Not specified DA: Caloric restriction PAA: To increase TOI: Individual and group-based L-DI: 180'/week	Standard care Monthly two-hour oral lecture	Sport instructors	0.68 (2.37) CI (–0.02; 1.38)
Kandula ⁴²	USA	N = 63 6 months	Age: not defined Participants with at least one atherosclerotic CV risk factor, including obesity	LWO: Not specified DAA: Fat and salt restriction PAA: To increase 150'/week of moderate intensity TOI: Group-based classes and individual follow-up telephone support calls L-DI: weekly group classes (60–90') and individual telephone support during 4 months	Standard care Translated print education materials about atherosclerotic CV risk and healthy behaviours	Dieticians	–0.2 (3.13) CI (–1.14; 0.78)
Thiabpho ³⁰	Thailand	N = 60 4 months	Age: 30–50 (BMI) ≥ 27.5 With no non-communicable disease	LWO: Not specified DAA: Caloric restriction and balanced diet PAA: To increase a minimum of 150'/week of moderate exercise TOI: Group-based L-DI: During 4 months 12 sessions (90–120'), once a week for the first eight weeks and then every two weeks until the 16th week	Standard care	Nurses	–0.7 (1.4) CI (–1.20; –0.20)
Cai ³⁸	China	N = 480 24 months	Age: ≥ 60 BMI ≥ 28	LWO: Not specified DA: Caloric, fat and sugar restriction PA: To increase TOI: Group-based and individual based interventions L-DI: Group-based sessions (120'/week the first 12 months; 120' monthly the following months)	Standard care 2-h education sessions every 2 months	Dietitians	–0.03 (2.51) CI (–0.37; 0.31)
Nanri ²⁸	Japan	N = 107 6 months	Age: not defined Men diagnosed with MetS	LWO: Not specified DA: Dietary change behaviours PAA: To increase TOI: Individual L-DI: Session at baseline and at 3 months	Standard care Leaflet at the baseline	Nurses	–0.3 (7.81) CI (–2.4; 1.8)

Continued

References	Country	Population randomized (N) and follow-up period	Patients' characteristics	Type of intervention Lost weight objective Diet advice Physical activity advice Type of intervention Length and duration of interventions	Type of care protocols in CG	Personnel conducting intervention	Weight loss in CG Mean difference (SD) and 95% CI
Maruyama ³¹	Japan	N = 111 4 months	Age: 30–59 Male office workers with MetS risk factors	LWO: Not specified DA: PAA: To increase TOI: Individual and group-based L-DI: Individualized assessment and collaborative goal setting (20' and 10' respectively) plus 2 individual counselling sessions and monthly website advice during the 4-month period	Standard care	Registered dietitian and physical trainer	–0.80 (2.2) CI (–1.50; –0.10)
Share ²³	Australia	N = 43 3 months	Age: 18–30 Women with abdominal obesity [waist circumference (WC) ≥ 80 cm], and who were physically inactive	LWO: Not specified DA: Dietary change behaviours without caloric restriction PAA: To increase 2 session/week TOI: Group-based L-DI: Weekly nutrition education and group cognitive behavioural therapy (60')	Waitlisted to receive the programme after post-test data collection	Qualified exercise scientist, dietitian and counsellor	–3.60 (18.67) CI (–13.20; 6)
Moss ²¹	UK	N = 60 Intervention 12 weeks (3 months) and follow-up until week 26. (6,5 months)	Age: 18–85 Obese patients (BMI > 30) with at least moderate OSAHS	LWO: Not specified DA: Advice based on the principles of the eat well plate PAA: To increase: supervised exercise sessions TOI: Group-based L-DI: 3 sessions/week, then 2/week during weeks 5 to 8 and then to 1/week during weeks 9 to 12	Standard care Basic written lifestyle advice, and a weight loss leaflet	Exercise physiologist	0.2 (21) CI (–8.11; 8.51)
Puhkala ³²	Finland	N = 113 12 months of counselling + 12 months of follow up	Age: 30–62 Male truck or bus driver, waist circumference ≥ 100 cm, absence of diabetes and little PA	LWO: < 10% reduction DA: Advice based on the principles of the eat well plate PAA: To increase 30' of moderate-intensity walking TOI: Individual L-DI: during 12 months: 6 individual sessions of 60' and 7 telephone contacts of 30'	Standard care Advice and telephone contacts	Nutritionists and physiotherapist	–2.5 (5.9) CI (–4.02; –0.98)
Anderson ³⁷	UK	N = 560 12 months	Age: 50–70 Women with excess body weight BMI > 25	LWO: < 7% reduction DA: Personalised diet advice PAA: To increase TOI: Individual L-DI: During 12 months 2 individual sessions (60' and 45') in the first 3 months and then 9 (15') support calls over the following 9 months	Standard care	Nurses	–1.2 (5.0) CI (–1.8; –0.6)

Continued

References	Country	Population randomized (N) and follow-up period	Patients' characteristics	Type of intervention Lost weight objective Diet advice Physical activity advice Type of intervention Length and duration of interventions	Type of care protocols in CG	Personnel conducting intervention	Weight loss in CG Mean difference (SD) and 95% CI
Röhling ⁴⁵	Germany	N = 30 1 year	Age > 18 BMI ≥ 25	LWO: Not specified DA: Low-carbohydrate nutrition and meal replacement therapy PAA: To increase TOI: Group-based L-DI: During 3 months intervention: 7 theoretical sessions and two practical modules of 90' each, and: 4 telephone calls (20–30'each) monthly	Waitlisted to receive the programme after post-test data collection	Nutritionists, exercise scientists, biologists, physicians and psychologists	– 1.4 (4.18) CI (– 3.3; 0.6)
Jordi Salas Salvadó ⁴³	Spain	N = 626 12 months	Age: 55–75 Patients without CVD, overweight/obese (BMI > 27 and < 40) and with MetS	LWO: < 5–10% reduction DA: Mediterranean diet PAA: To increase TOI: Individual and group-based L-DI: During 12 months: group sessions and telephone calls once per month	Standard care Advice about Mediterranean diet monthly without specific advice for increasing PA. Group sessions and telephone calls every 6 months	Doctors, dietitians and nurses	– 0.7 (4.07) CI (– 1.1; – 0.3)
Pablos ⁴⁶	Spain	N = 97 8 months	Age: 20–70 Adults with BMI > 25, no regular PA living in a low median household income census tract	LWO: Not specified DA: Personalized diet advice PAA: To increase TOI: Individual and group-based L-DI: 8-month intervention: 3 sessions/week of PA (140–180') and 1 session/week of nutrition or psychological support (60')	Waitlisted to receive the programme after post-test data collection	Doctors, nutritionists, nurses, psychologists and trainers	– 0.13 (21.48) CI (– 8.46; 8.20)

Table 1. Characteristics of studies included in the review. *BMI* Body mass index; *CG* Control group; *CVD* Cardiovascular disease; *MetS* Metabolic syndrome; *PA* Physical activity; *OSAHS* Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome; *SD* Standard deviation; *LWO* Lost weight objective; *DA* Diet advice; *PAA* Physical activity advice; *TOI* Type of intervention; *L-DI* Length and duration of interventions.

follow-up was extended to 6,5 months. The lifestyle interventions were carried out by dietitians or nutritionists in three studies^{33,42,47}, and in collaboration with other health professionals (e.g., nurses, physicians, psychologists, sport coaches or trainers) in the rest of the studies. All of the RCT included physical activity ($n = 22$) as part of the intervention. Control groups received the standard or usual care, or were wait-listed to receive the lifestyle program after data collection in the RCT.

Data synthesis. The results of the meta-analysis showed an overall weight loss control group mean difference of -0.41 (95% CI $-0.53, -0.28$). These results show statistical significance with a substantial heterogeneity ($I^2 = 73.5\%$; $p < 0.001$) (Fig. 3). For studies with a follow-up period of 1–4 months, the heterogeneity was substantial ($I^2 = 72.3\%$; $p < 0.003$) and the mean difference was -0.51 kg (95% CI $-0.68, -0.34$), studies with 5–12 months had a considerable heterogeneity ($I^2 = 76.8\%$; $p < 0.001$) and mean difference -0.32 kg (95% CI $-0.58, -0.07$), whereas when the follow-up was > 12 months, there was a substantial heterogeneity ($I^2 = 70.3\%$; $p < 0.018$) and mean difference -0.20 kg (95% CI $-0.49, 0.10$) (Fig. 4). We performed a meta-analysis of high-quality studies with an overall weight loss control group mean difference of -0.16 (95% CI $-0.39, 0.09$) and a considerable heterogeneity ($I^2 = 74\%$; $p < 0.000$) (Fig. 5). As the exploration of heterogeneity leads to more meaningful, high-value conclusions, we also performed a meta-analysis comparing subgroups by type of care protocols in control group. Among studies including control group in waiting lists and combining standard care, advice and material, no heterogeneity was found ($I^2 = 0\%$, $p = 0.589$) and ($I^2 = 0\%$, $p = 0.438$), and the mean difference was -0.84 kg (95% CI $-2.47, 0.80$) and -0.65 kg (95% CI $-1.03, -0.27$), respectively. In studies with standard care and material, the heterogeneity was substantial ($I^2 = 68.2\%$, $p = 0.004$) and the mean difference was -0.47 kg (95% CI $-0.65, -0.28$). Finally, in the studies where control group participants received standard care, or standard care and advice, we found a considerable heterogeneity ($I^2 = 85.4\%$, $p = 0.000$) and ($I^2 = 85.8\%$, $p = 0.001$) with a mean difference of -0.48 kg (95% CI $-0.76, -0.20$) and 0.00 kg ($-0.30, 0.30$) (Fig. 6).

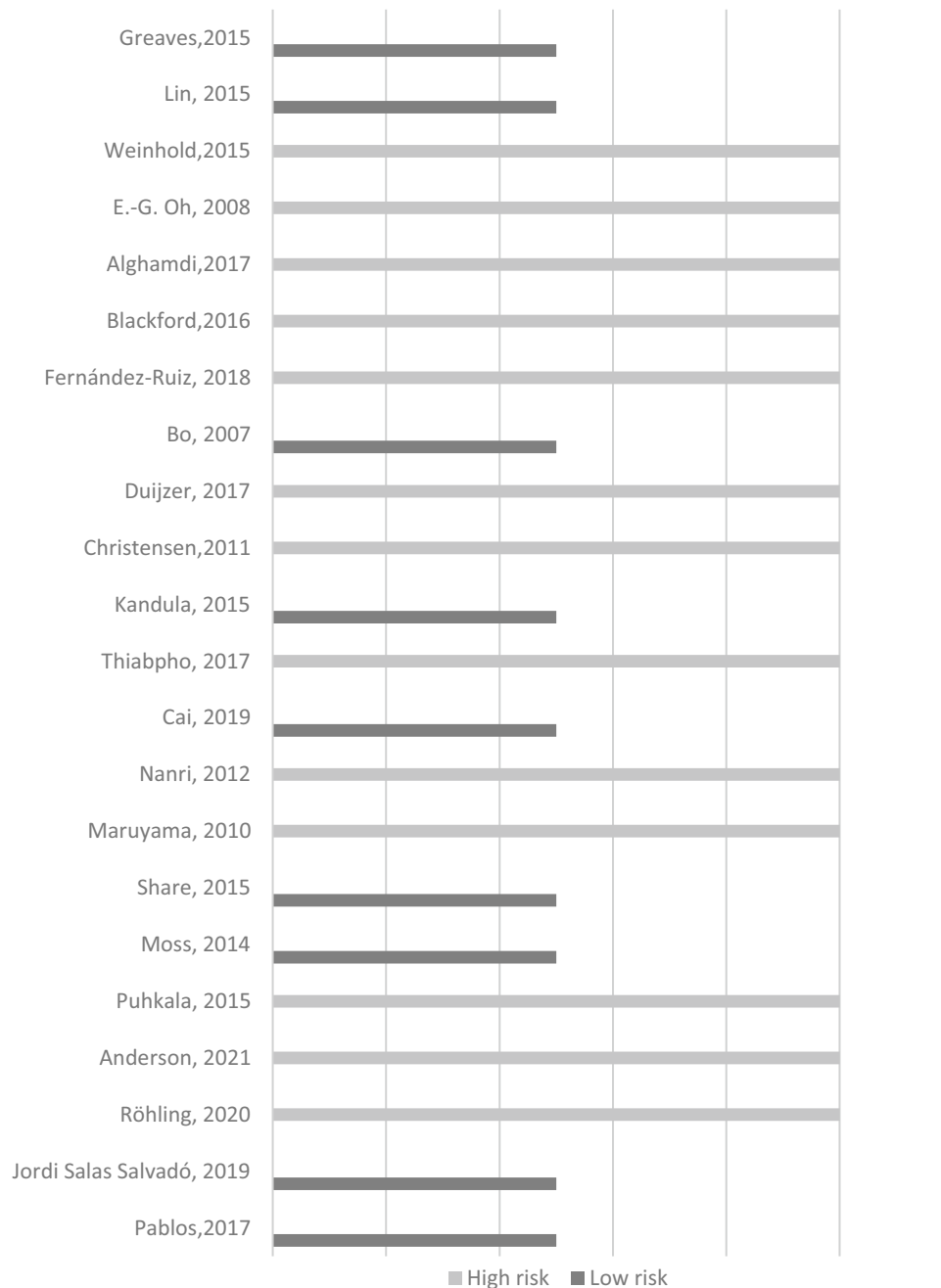
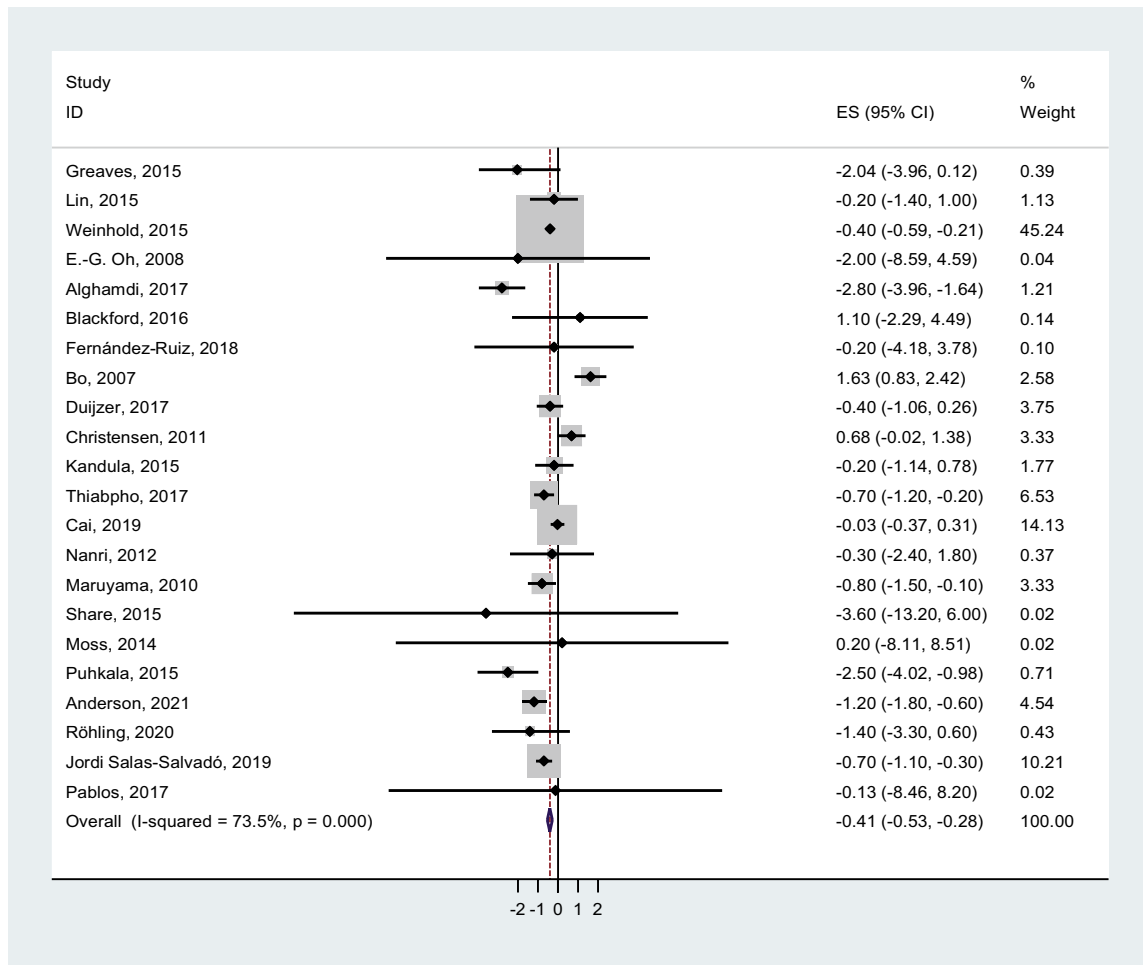


Figure 2. Quality assessment of the studies included in the review using Jadad scale.

Discussion

Our meta-analysis of over four thousand participants combined showed that control groups in obesity research lost weight overall, confirming that it is safe and beneficial to participate in trials even if the allocation is not to the intervention arm.

To our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis focusing on control group outcomes in lifestyle intervention studies. Our findings confirm the hypothesis of health improvement of control participants, in contrast to the results on overall weight changes in a meta-regression study on behavioural weight loss interventions¹⁶. Our search was unrestricted, without limitations regarding language or dataset inception, to capture the highest possible number of relevant studies. There was reviewer agreement in the search, selection and quality assessment of studies adding to reliability of our work. However, our main finding was within the limitations placed by heterogeneity. This is an expected, possibly unavoidable, limitation when addressing lifestyle interventions⁴⁸. In our review there are various possible sources of heterogeneity. Standard healthcare in control groups may vary between participants depending on the health systems in the countries where trials are carried out. We also found a diversity of approaches in handling control group engagement, e.g., providing health educational contents with a variable frequency, within the trials included, which may have different effect



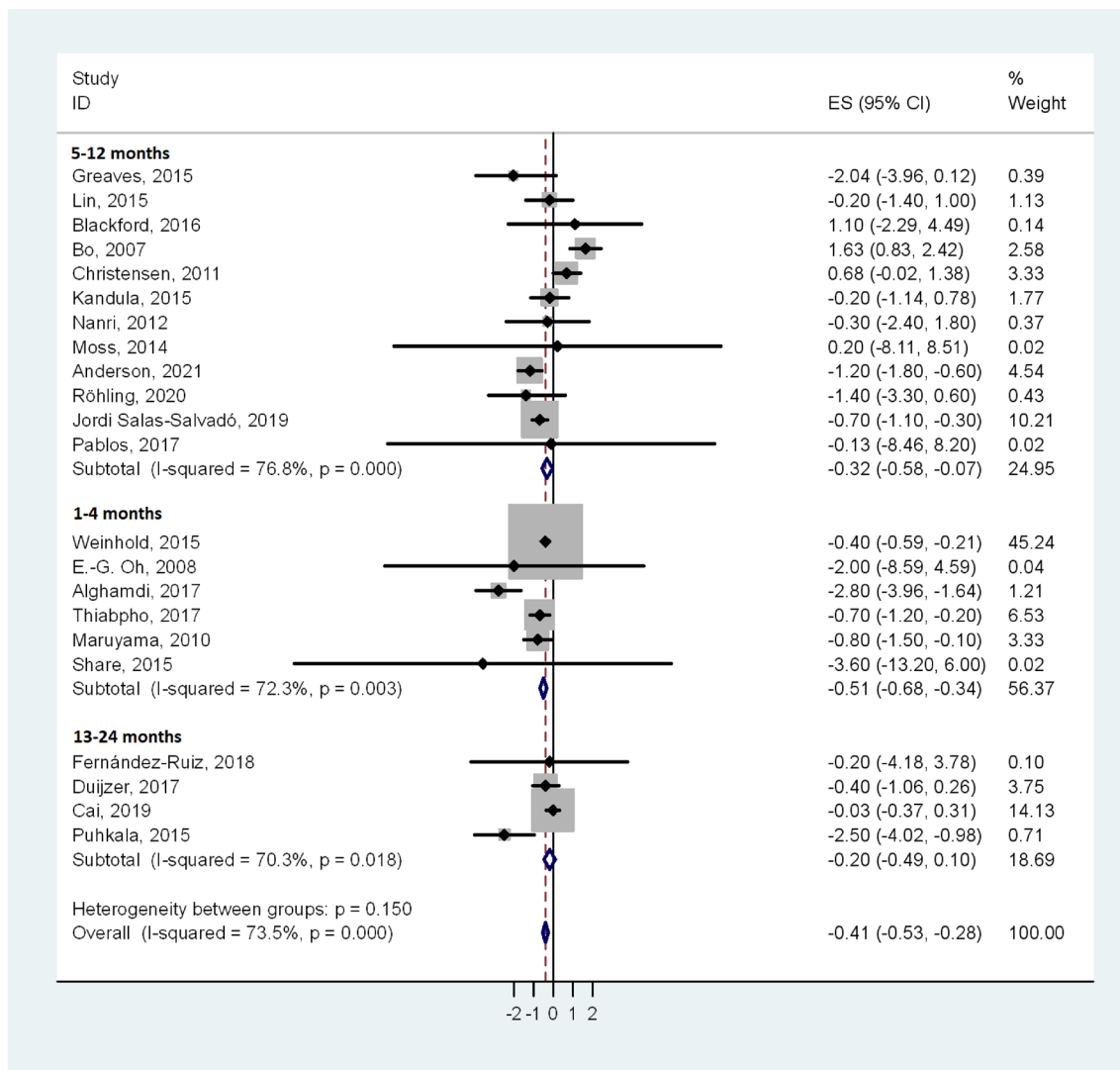
ES: Effect size, mean difference from baseline to post-participation.

Figure 3. Meta-analysis of weight loss outcome in control group participants in lifestyle randomized controlled trials.

on weight loss¹⁶. With a considerable sample size, we could precisely estimate the control group weight loss. The reporting of some of the studies did not facilitate the analysis of the control group, as findings were mainly reported for intergroup differences. However, in the three mentioned articles not providing required parameters for meta-analysis, we were able to estimate them from the available data. Despite the issues arising from data reporting quality, our overall result was statistically significant.

How did the control group come to benefit? The observed benefits may be due to a trial effect, which increases adherence to care protocols¹² and encourages interaction between patients and professionals⁴⁹. Additionally, Hawthorne effect could improve control group outcome through modification of the behaviour of research participants just because they are observed in the course of a trial⁵⁰. The observed fact that the control groups benefit is generally in line with the view that participating in RCTs is good for participants^{10,11,16}. This finding is particularly important as the prevalence of overweight and obesity rates are high. For example, in Spanish population aged 55–64 years the prevalence of overweight and obesity reaches 44% and 22% respectively⁵¹. As the mean age of the control group participants in Spain^{35,43,46} was 60 years, trial participation could be thought of as a strategy for weight control. The same theme is repeated for the USA, where north American studies^{33,40,42} showed a mean age of 51 years and the prevalence of overweight and obesity in the over 50 s is 70%⁵². Despite the magnitude of the effect in control group participants is not large, the fact that they experienced a weight loss inverts population trends of progressive gain during adult life⁵³. According to the preventive paradox of Rose et al.^{54,55}, beyond the individual benefit, this weight loss may have a high impact of the health outcomes when extended to general population, in terms of improvement of health status and reduction of burden for health systems. Health services should also consider implementing lifestyle intervention trials as part of programs for people with overweight and obesity⁵⁶.

Lifestyle research has shown health benefits of intervention compared to control in terms of adiposity and cardiovascular risk decrease^{57,58}. Our findings also show a benefit in the outcome of the control groups. Future research should examine if the benefits gained by participation in the control groups can be maintained over time as a healthy weight loss has a tendency to be gradually regained^{48,59}. These benefits should be used to encourage participation in future obesity research to generate the timely evidence for practice and policy.

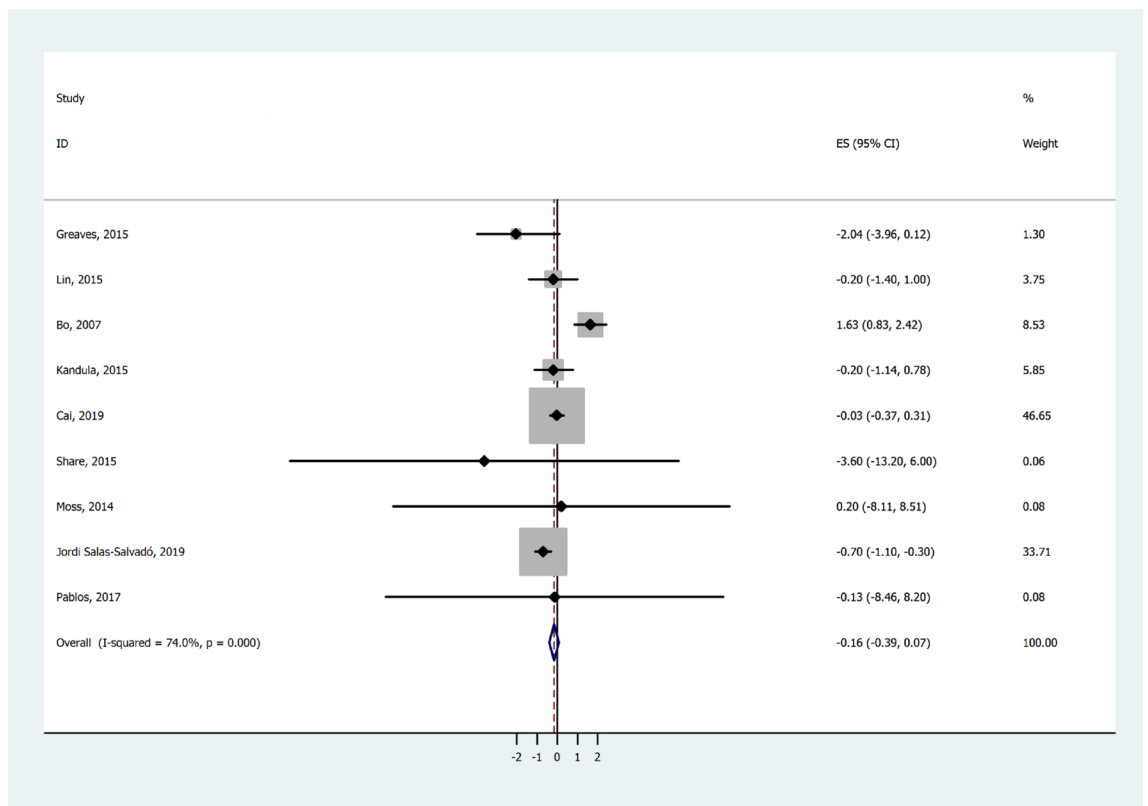


ES: Effect size, mean difference from baseline to post-participation.

Figure 4. Meta-analysis of weight loss outcome in control group participants stratified by duration of follow-up in lifestyle randomized controlled trials.

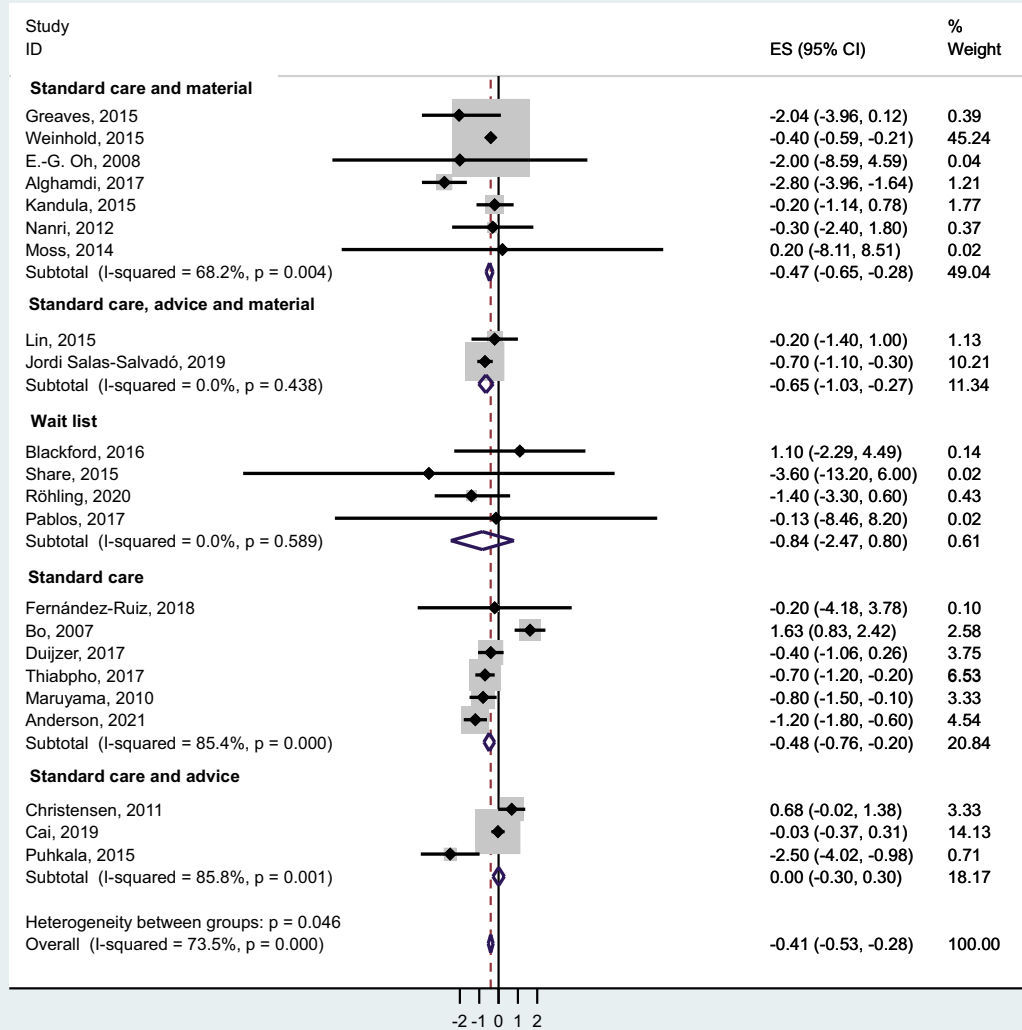
Conclusions

Our systematic review showed that participation in control groups of RCTs of lifestyle interventions had a benefit in terms of weight loss in meta-analysis with heterogeneity. These results should be used to interpret the benefits observed with respect to intervention effect in trials. That control groups accrue benefits should be included in patient information sheets to encourage participation in future trials among patients with overweight or obesity.



ES: Effect size, mean difference from baseline to post- participation.

Figure 5. Meta-analyses of weight loss outcome in control group participants stratified by high-quality lifestyle randomized controlled trials.



ES: Effect size, mean difference from baseline to post-participation.

Figure 6. Meta-analysis of weight loss outcome stratified by type of care protocols in control group participants in lifestyle randomized controlled trials.

Data availability

All data generated or analysed during this study are included in this published article (Appendix 2–4).

Received: 10 February 2022; Accepted: 29 June 2022

Published online: 18 July 2022

References

- Blüher, M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **15**, 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8> (2019).
- The Lancet, G., & Hepatology. Obesity: another ongoing pandemic. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 411. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00143-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00143-6) (2021).
- Zhao, N., Tao, K., Wang, G. & Xia, Z. Global obesity research trends during 1999 to 2017: A bibliometric analysis. *Medicine* **98**, e14132. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014132> (2019).
- Tremmel, M., Gerdtham, U. G., Nilsson, P. M., & Saha, S. Economic burden of obesity: A systematic literature review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435> (2017).
- Lindström, D., Sundberg-Petersson, I., Adami, J. & Tönnesen, H. Disappointment and drop-out rate after being allocated to control group in a smoking cessation trial. *Contemp. Clin. Trials* **31**, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2009.09.003> (2010).
- Groeneveld, I. F., Proper, K. I., van der Beek, A. J., Hildebrandt, V. H. & van Mechelen, W. Factors associated with non-participation and drop-out in a lifestyle intervention for workers with an elevated risk of cardiovascular disease. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act* **6**, 80. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-6-80> (2009).
- Lemstra, M., Bird, Y., Nwankwo, C., Rogers, M. & Moraros, J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: A meta-analysis. *Patient Prefer. Adherence* **10**, 1547–1559. <https://doi.org/10.2147/ppa.S103649> (2016).

8. Mutsaerts, M. A., Kuchenbecker, W. K., Mol, B. W., Land, J. A. & Hoek, A. Dropout is a problem in lifestyle intervention programs for overweight and obese infertile women: A systematic review. *Hum. Reprod.* **28**, 979–986. <https://doi.org/10.1093/humrep/det026> (2013).
9. Eaglehouse, Y. L. *et al.* Impact of a community-based lifestyle intervention program on health-related quality of life. *Qual. Life Res.* **25**, 1903–1912. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1240-7> (2016).
10. Vist, G. E., Bryant, D., Somerville, L., Birmingham, T. & Oxman, A. D. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2008**, Mr000009. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000009.pub4> (2008).
11. Nijjar, S. K. *et al.* Participation in clinical trials improves outcomes in women's health: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* **124**, 863–871. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14528> (2017).
12. Clarke, M. & Loudon, K. Effects on patients of their healthcare practitioner's or institution's participation in clinical trials: A systematic review. *Trials* **12**, 16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-16> (2011).
13. Brauholtz, D. A., Edwards, S. J. & Lilford, R. J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J. Clin. Epidemiol.* **54**, 217–224. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00305-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00305-x) (2001).
14. Gross, C. P., Krumholz, H. M., Van Wye, G., Emanuel, E. J. & Wendler, D. Does random treatment assignment cause harm to research participants?. *PLoS Med.* **3**, e188. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030188> (2006).
15. Fernandes, N. *et al.* Outcomes for patients with the same disease treated inside and outside of randomized trials: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **186**, E596–609. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131693> (2014).
16. Waters, L., George, A. S., Chey, T. & Bauman, A. Weight change in control group participants in behavioural weight loss interventions: A systematic review and meta-regression study. *BMC Med. Res. Methodol.* <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-120> (2012).
17. Byrd-Bredbenner, C. *et al.* Systematic review of control groups in nutrition education intervention research. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act* **14**, 91. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0546-3> (2017).
18. Glanz, K., Sorensen, G. & Farmer, A. The health impact of worksite nutrition and cholesterol intervention programs. *Am. J. Health Promot.* **10**, 453–470. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-10.6.453> (1996).
19. Stroup, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* **283**, 2008–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008> (2000).
20. Jadad, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Control Clin. Trials* **17**, 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4) (1996).
21. Moss, J. *et al.* Effects of a pragmatic lifestyle intervention for reducing body mass in obese adults with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *BioMed Res. Int.* <https://doi.org/10.1155/2014/102164> (2014).
22. Oh, E.-G. *et al.* A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: A pilot study. *Metab. Clin. Exp.* **57**, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.09.009> (2008).
23. Share, B. L. *et al.* Effects of a multi-disciplinary lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors in young women with abdominal obesity: A randomised controlled trial. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130270> (2015).
24. Morris, S. B. & DeShon, R. P. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol. Methods* **7**, 105–125. <https://doi.org/10.1037/1082-989x.7.1.105> (2002).
25. Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557> (2003).
26. Deeks, J. J., Higgins, J. P., Altman, D. G. & Group, o. b. o. t. C. S. M. in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 241–284 (2019).
27. McKenzie, J. E. *et al.* in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 33–65 (2019).
28. Nanri, A. *et al.* Effect of six months lifestyle intervention in Japanese men with metabolic syndrome: Randomized controlled trial. *J. Occup. Health* **54**, 215–222. <https://doi.org/10.1539/joh.11-0238-OA> (2012).
29. Christensen, J. R. *et al.* Diet, physical exercise and cognitive behavioral training as a combined workplace based intervention to reduce body weight and increase physical capacity in health care workers—A randomized controlled trial. *BMC Public Health*. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-671> (2011).
30. Thiabpho, C. *et al.* Intensive lifestyle modification program on weight loss and metabolic syndrome risk reduction among obese women in rural areas of Thailand. *J. Health Res.* <https://doi.org/10.1108/JHR-05-2018-022> (2018).
31. Maruyama, C., Kimura, M., Okumura, H., Hayashi, K. & Arai, T. Effect of a worksite-based intervention program on metabolic parameters in middle-aged male white-collar workers: A randomized controlled trial. *Prev. Med.* **51**, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.04.008> (2010).
32. Puhkala, J. *et al.* Lifestyle counseling to reduce body weight and cardiometabolic risk factors among truck and bus drivers—a randomized controlled trial. *Scand. J. Work Environ. Health* **41**, 54–64. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3463> (2015).
33. Weinhold, K. R. *et al.* A randomized controlled trial translating the diabetes prevention program to a university worksite, Ohio, 2012–2014. *Preventing Chronic Disease*. <https://doi.org/10.5888/pcd12.150301> (2015).
34. Duijzer, G. *et al.* Effect and maintenance of the SLIMMER diabetes prevention lifestyle intervention in Dutch primary healthcare: A randomised controlled trial. *Nutr. Diabetes*. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.21> (2017).
35. Fernández-Ruiz, V. E. *et al.* Effectiveness of the I 2 AO 2 interdisciplinary programme led by nurses on metabolic syndrome and cardiovascular risk: a randomized, controlled trial. *J. Int. Med. Res.* **46**, 2202–2218. <https://doi.org/10.1177/0300060518757604> (2018).
36. Bo, S. *et al.* Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J. Gen. Intern. Med.* **22**, 1695–1703. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0399-6> (2007).
37. Anderson, A. S. *et al.* A novel approach to increasing community capacity for weight management a volunteer-delivered programme (ActWELL) initiated within breast screening clinics: A randomised controlled trial. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity*. <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01099-7> (2021).
38. Cai, H. *et al.* Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8> (2019).
39. Greaves, C. *et al.* Waste the waist: A pilot randomised controlled trial of a primary care based intervention to support lifestyle change in people with high cardiovascular risk. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Activity*. doi:<https://doi.org/10.1186/s12966-014-0159-z> (2015).
40. Lin, M. *et al.* Tailored, interactive text messages for enhancing weight loss among African American Adults: The TRIMM randomized controlled trial. *Am. J. Med.* **128**, 896–904. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.013> (2015).
41. Alghamdi, R. Q. A randomized controlled trial of a 12-week intensive lifestyle intervention program at a primary care obesity clinic for adults in western Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* **38**, 837–845. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.8.20553> (2017).
42. Kandula, N. R. *et al.* Translating a heart disease lifestyle intervention into the community: the South Asian Heart Lifestyle Intervention (SAHEL) study; A randomized control trial. *BMC Public Health* **15**, 1064. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2401-2> (2015).
43. Salas-Salvadó, J. *et al.* 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. *Diabetes Care* **42**, 777–788. <https://doi.org/10.2337/dc18-0836> (2019).

44. Blackford, K. *et al.* Home-based lifestyle intervention for rural adults improves metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: A randomised controlled trial. *Prev. Med.* **89**, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.05.012> (2016).
45. Röhling, M. *et al.* Weight reduction by the low-insulin-method—a randomized controlled trial. *Nutrients* **12**, 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12103004> (2020).
46. Pablos, A. *et al.* Effects of a lifestyle intervention program for treating obesity in lower socioeconomic status adults: a randomized controlled trial. *Gazzetta Medica Italiana Archivio Per Le Scienze Mediche* **176**, 467–477. <https://doi.org/10.23736/s0393-3660.17.03407-6> (2017).
47. Cai, R. *et al.* Effect of community-based lifestyle interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in obese elderly in China: A randomized controlled trial. *Exp. Gerontol.* <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110749> (2019).
48. Malakou, E. *et al.* The combined effect of promoting the mediterranean diet and physical activity on metabolic risk factors in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu10111577> (2018).
49. Montesi, L. *et al.* Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **9**, 37–46. <https://doi.org/10.2147/dmso.S89836> (2016).
50. McCambridge, J., Witton, J. & Elbourne, D. R. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J. Clin. Epidemiol.* **67**, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.015> (2014).
51. Índice de masa corporal población adulta según sexo y grupo de edad. Población de 18 y más años, <<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p06/l0/&file=01001.px#!tabs-tabla>> (2021).
52. Roser, H. R. & Max. *Obesity*. <https://ourworldindata.org/obesity> (2021).
53. Alvarez León, E. E. & Vioque, J. [Weight gain along adult life]. *Med Clin (Barc)* **117**, 172–174. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(01\)72052-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(01)72052-0) (2001).
54. Rose, G. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* **14**, 32–38. <https://doi.org/10.1093/ije/14.1.32> (1985).
55. Rose, G. Strategy of prevention: Lessons from cardiovascular disease. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* **282**, 1847–1851. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6279.1847> (1981).
56. van Namen, M., Prendergast, L. & Peiris, C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* **101**, 153988. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153988> (2019).
57. Cano-Ibáñez, N. *et al.* Diet quality and nutrient density in subjects with metabolic syndrome: Influence of socioeconomic status and lifestyle factors. A cross-sectional assessment in the PREDIMED-Plus study. *Clin. Nutr.* **39**, 1161–1173. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.032> (2020).
58. Cano-Ibanez, N. *et al.* Effect of changes in adherence to Mediterranean diet on nutrient density after 1-year of follow-up: Results from the PREDIMED-Plus Study. *Eur. J. Nutr.* **59**, 2395–2409. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02087-1> (2020).
59. Christian, J. G., Tsai, A. G. & Bessesen, D. H. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int. J. Obes. (Lond.)* **34**, 207–209. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.213> (2010).

Acknowledgements

The first author would like to acknowledge support by the CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP/CB06/02/1014). Professor Khan is a Distinguished Investigator at the University of Granada funded by the Beatriz Galindo (senior modality) program of the Spanish Ministry of Education.

Author contributions

All authors contributed in the conception of the research question and designed the study. A.B.H. did the literature search, study selection and data extraction, and double checked by P.M.G. N.C.I., A.B., K.S.K. and A.B.C. did the statistical analysis. The figures, tables and appendices were designed by A.B.H. All authors contributed to the drafts and final version of the manuscript.

Funding

This research has received funding from the Ministry of Science and Innovation PI20/01532 project, and the Centro de Investigación Biomédica en Red-Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP/CB06/02/1014).

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15770-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to P.M.G.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

ANEXO 2



Systematic Review

Benefits of Participation in Clinical Trials: An Umbrella Review

Amira Bouzalmate-Hajjaj¹, Paloma Massó Guijarro^{1,2,3,*}, Khalid Saeed Khan^{1,4} , Aurora Bueno-Cavanillas^{1,3,4}
and Naomi Cano-Ibáñez^{1,3,4}

¹ Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, University of Granada, 18016 Granada, Spain

² Preventive Medicine Unit, University Hospital Virgen de las Nieves, 18014 Granada, Spain

³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBS.GRANADA), 18012 Granada, Spain

⁴ CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP-Spain), 28029 Madrid, Spain

* Correspondence: pmasso@ugr.es

Abstract: Participation in randomised clinical trials (RCTs) entails taking part in the discovery of effects of health care interventions. The question of whether participants' outcomes are different to those of non-participants remains controversial. This umbrella review was aimed at assessing whether there are health benefits of participation in RCTs, compared to non-participation. After prospective registration (PROSPERO CRD42021287812), we searched the Medline, Scopus, Web of Science and Cochrane Library databases from inception to June 2022 to identify relevant systematic reviews with or without meta-analyses. Data extraction and study quality assessment (AMSTAR-2) were performed by two independent reviewers. Of 914 records, six systematic reviews summarising 380 comparisons of RCT participants with non-participants met the inclusion criteria. In two reviews, the majority of comparisons were in favour of participation in RCTs. Of the total of comparisons, 69 (18.7%) were in favour of participation, reporting statistically significant better outcomes for patients treated within RCTs, 264 (71.7%) comparisons were not statistically significant, and 35 (9.5%) comparisons were in favour of non-participation. None of the reviews found a harmful effect of participation in RCTs. Our findings suggest that taking part in RCTs may be beneficial compared to non-participation.

Keywords: participation; non-participants; systematic reviews; umbrella review; health changes; randomised controlled trials



Citation: Bouzalmate-Hajjaj, A.; Massó Guijarro, P.; Khan, K.S.; Bueno-Cavanillas, A.; Cano-Ibáñez, N. Benefits of Participation in Clinical Trials: An Umbrella Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 15368. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215368>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 8 September 2022

Accepted: 17 November 2022

Published: 21 November 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Patients participating in randomised clinical trials (RCT) take part in discovering the effects of healthcare interventions. Eligible participants enrol in RCTs voluntarily in the hope that, in addition to the possibility to obtain a health improvement individually, their participation will benefit health status in future patients. In fact, given that RCT implementation requires approval by an ethics committee, requires oversight with regard to compliance with the protocol, and involves the support of extra research staff in the monitoring of care, it is likely that this surveillance and additional healthcare might result in the accrual of benefits compared to the usual care provided, regardless of the study arm allocation [1]. However, whether their outcomes are different to those of non-participants remains controversial [2–6].

Informed consent forms offered to patients before their enrolment into RCTs provide information about potential benefits and risks [7], but not those of participation *per se*, even for the control group. The successful recruitment of patients relies on active and personalised strategies [8] and depends on the confidence of patients and health professionals regarding the benefits and safety of RCTs. A recent review showed that the decision to participate in a surgical trial is influenced by patients' abilities to make sense of the trial and trial processes, to weigh the risks and benefits of the treatment options, and to trust

in the RCT staff [9]. In a meta-analysis of barriers to cancer clinical trial participation, physician and patient decision-making was identified as the reason for not enrolling by one out of four patients, beyond trial availability or clinical ineligibility [10]. In a cross-sectional study on attitudinal discordance between cancer patients and clinicians/research providers regarding RCT participation, patients more frequently reported negative beliefs, such as the belief that participation did not help patients personally (32.9% vs. 1.8%, $p < 0.001$), although they were more confident regarding the benefit risk ratio (57% vs. 44%, $p = 0.03$) and less concerned about treatment toxicity (18% vs. 60% $p = 0.006$) and randomisation or receiving a placebo (27% vs. 71% $p = 0.005$) [11]. In a qualitative study on participation in oncological therapy RCTs, health professionals reported that misconceptions based on negative beliefs and attitudes towards research were the main patient-level barriers to participation [12]. In a review, uncertainty about the risk-benefit ratio of clinical trial participation may lead to a magnification in the perceived likelihood to suffer an adverse event and reduce patients' predisposition to participate, as well as making clinicians, especially oncologists, reluctant to offer their patients the opportunity to enrol in a clinical trial, so as not to jeopardise their therapeutic long-term relationship [13].

A patient and public involvement (PPI) approach to the trial development process, from the formulation of research questions to the dissemination of results, may help staff build trusting relationships with potential participants and foster mutual commitment [14,15]. If it can be demonstrated that participating in RCTs improves health status, this would encourage volunteers to take part in research and enable health professionals to be confident about inviting patients to engage in trials [16,17]. Evidence regarding the benefits of participating in RCTs may help to interpret the generalisability of research findings, aiding in the implementation of new interventions in clinical practice and healthcare policy [18]. In this umbrella review, we aimed to determine if there was a health benefit (outcome) among eligible people (population) from participation in RCTs (intervention) vs. non-participation (comparison group).

2. Material and Methods

We performed this umbrella review after prospective registration (PROSPERO number: CRD42021287812) and reported it in accordance with the relevant guidelines [19,20]. We also adhered to the reporting guidelines for overviews of reviews of healthcare interventions (PRIOR) [21].

2.1. Literature Search and Selection

We conducted a sensitive literature search without language restrictions in electronic databases (the Medline, Scopus, Web of Science and Cochrane libraries) from inception to June 2022. We used a combination of keywords and terms including "participation", "non-participants", "systematic reviews", "meta-analysis", "health changes", "health status improvement", "harmful", and "randomized controlled trials". All citations found were exported to Endnote software, where duplicates were removed. Two reviewers (ABH and PMG) carried out the search strategy independently using electronic databases and manual searches, and screened all abstracts and titles (Table S1).

We included studies aimed at assessing benefits or hazards of participation in RCTs independently of the intervention or control group allocation, compared to similar non-participating patients receiving conventional care outside of trials. The exclusion criteria were: studies which did not report benefits or harmful effects in all participants; study designs other than systematic reviews or meta-analyses on RCT, i.e., narrative reviews and reviews on non-RCTs; and reviews on effectiveness comparing intervention groups *versus* control groups, without comparisons with those outside the RCT. Any disagreement regarding the inclusion of the citations was resolved by obtaining the opinion of a third researcher (NCI). We contacted authors to obtain full-text articles that were not available. Finally, the selection of records was based on an independent review of the full texts to ensure that the inclusion and exclusion criteria had been fulfilled.

2.2. Data Extraction and Risk-of-Bias Assessment

The characteristics of selected studies were extracted independently by two reviewers (ABH and PMG) after reading the full text. We used a predefined form for data extraction, including citation details (author and year); objectives; characteristics and number of participants; the number of databases sourced and searched; the date range of the database search; the publication date range of studies included in the review that informed each outcome of interest; the instrument used to appraise the primary studies; and the ratings of their quality, comparator, type of intervention, and outcomes reported that were relevant to the umbrella review question.

The quality of the included systematic reviews was independently assessed by two reviewers (ABH and NCI). We chose the 16-item questionnaire “A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews” (AMSTAR-2) [22,23] because of its more extensive use in umbrella reviews to assess quality, compared with other tools [24]. Disagreements were resolved via consultation with a third reviewer (PMG). According to the guidelines, the reviewers assigned one of four global quality ratings (i.e., high, moderate, low or critically low) after the consideration of 16 potential critical and noncritical weaknesses. High and moderate ratings reflected the presence of one or less or one noncritical weakness, respectively, whereas low and critically low ratings indicated one or more than one critical weakness, respectively.

2.3. Data Synthesis

The extracted data in each review were structured according to the PICO framework, noting the participant characteristics, intervention, comparator and outcome of each study. The findings were tabulated, including the overall number of RCTs and participants, the number of studies in favour and not in favour of participation [25] and whether meta-analysis and heterogeneity assessments were performed.

We also calculated the corrected covered area (CCA), a validated method of quantifying the degree of overlap between two or more reviews to help the decision process. CCA is expressed as a percentage, and is calculated as $(N - r)/(rc - r)$, where N is the number of publications included in the evidence synthesis, r is the number of rows and c is the number of columns. Overlap is categorised as very high (CCA >15%), high (CCA 11–15%), moderate (CCA 6–10%) or slight (CCA 0–5%) [26]. In overlapping cases, we planned to give preference to the most recent review that had the highest quality (AMSTAR-2 assessment), supplied pooled-effect estimates or conducted a meta-analysis and had the highest number of studies or participants [27].

3. Results

3.1. Selection, Characteristics and Quality of Studies

A total of 914 records were initially identified. Six articles met the eligibility criteria (292 RCTs, 380 unique comparisons). The dates used for the searching of the databases ranged from 1880 [28] to 2017 [29]. Figure 1 displays a PRISMA flow diagram of the selection process. We have also provided a list of studies that might appear to meet the inclusion criteria but were excluded, with the main reason for their exclusion (Table S2). The main characteristics of the selected reviews and meta-analyses are summarised in Table 1.

Evidence maps of effect direction, association strength, evidence certainty of RCT participation and its benefits, heterogeneity and whether meta-analysis was performed are provided in (Table S3). Among the six reviews included in this study, three performed meta-analyses [28–30]. Primary original research studies included in the reviews were conducted in different medical areas and included a wide range of interventions, such as medical, surgical or counselling interventions. A moderate degree of overlap was found (CCA = 10%) (Table S4). The quality was high in three reviews [29–31], low in one [28] and critically low in two (Figure 2). Among the AMSTAR-2 criteria, the most frequent critical

weaknesses identified were the lack of a comprehensive literature search strategy (50%) and an inappropriate investigation of publication bias (65%).

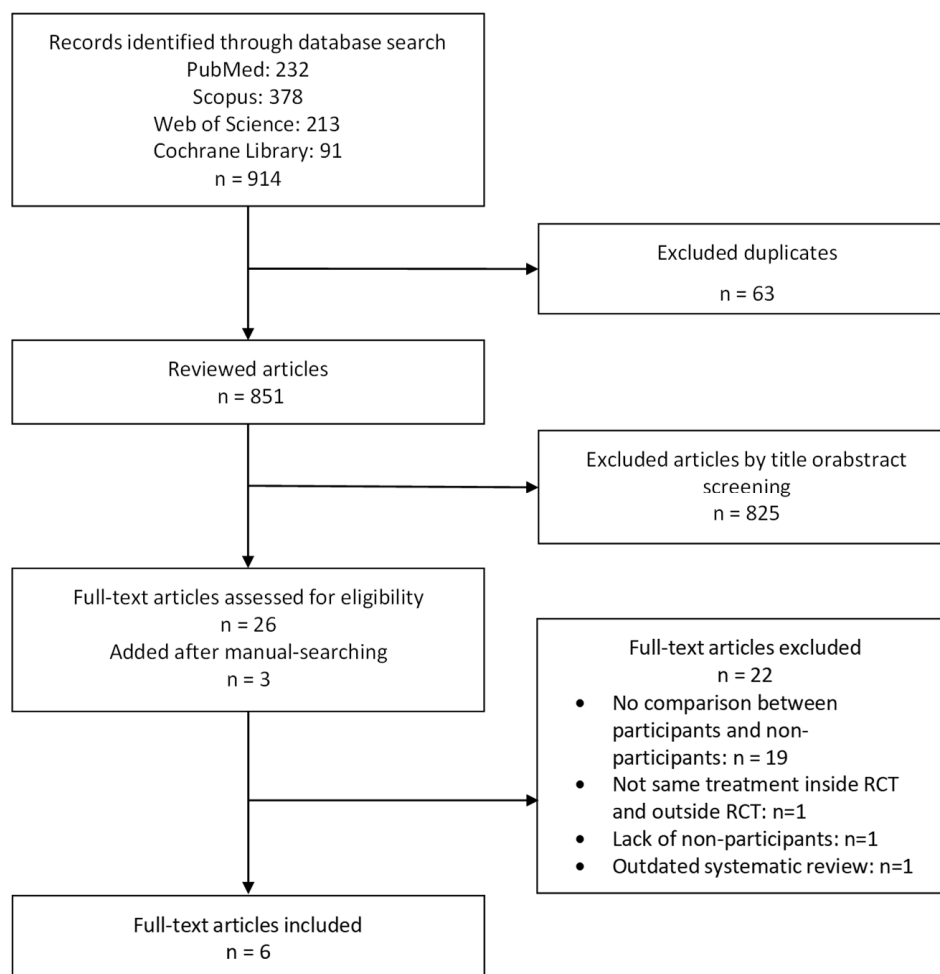


Figure 1. Flow chart of selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in clinical trials.

Table 1. Characteristics of the selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in Randomized Clinical Trials (RCTs).

Author, Year	Objective	No. of Databases Searched, Date Range of Searching, and Publication Data Range (PDR) of Primary Studies	QUALITY ASSESSMENT on Primary Studies	RCT Participant Characteristics (No. Comparisons)	Non-Participant Characteristics (No. Comparisons)	Outcomes (Measurement)
Vist [30], 2008	To assess the effects of patient participation in RCTs ('trial effects') independent both of the effects of the clinical treatments being compared ('treatment effects') and any differences between patients who participated in RCTs and those who did not	5 databases: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Methodology Register, SciSearch and PsycINFO. Up to March 2007. PDR: 1978–2006	Per review. No validated tool used. The criteria followed to assess the validity of comparisons was scored as: "met", "part", "partially met", "not imbalance", "not met", "unclear".	Patients in different clinical areas and interventions: oncology (31), cardiology (22), other internal medicine subspecialties (27), obstetrics and gynaecology (29), psychology or drug abuse (15), and paediatrics (12), surgery or other procedures (33), drug therapy (28), radiotherapy (15), counselling or education (9), usual care (45), and active monitoring/watchful waiting (6).	Patients receiving similar treatment outside of RCTs (80), eligible refusers (1), patients not invited to participate (2), eligible non-participants who do not meet the above categories (2).	Mortality (dichotomous) morbidity and changes in self-reported pain, quality of life, and function (continuous).

Table 1. Cont.

Author, Year	Objective	No. of Databases Searched, Date Range of Searching, and Publication Data Range (PDR) of Primary Studies	QUALITY ASSESSMENT on Primary Studies	RCT Participant Characteristics (No. Comparisons)	Non-Participant Characteristics (No. Comparisons)	Outcomes (Measurement)
Fernandes [28], 2014	To compare outcomes for patients with the same diagnoses who did (“insiders”) and did not (“outsiders”) enter RCTs, without regard to the specific therapies received for their respective diagnoses.	MEDLINE (1966 to November 2010), Embase (1980 to November 2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 1960 to last quarter of 2010) and PsycINFO (1880 to November 2010). From 1880 to 2010. PDR:1979–2009	Per review. No validated tool used.	Patients in different clinical areas and interventions: surgery or medical procedures (46); drug therapy (57); radiotherapy (5); counselling or education (27); other therapy (12).	Patients with the same diagnoses who did not enter RCTs known as “outsiders” (147).	Mortality (dichotomous), patient-reported or other clinically important outcomes (continuous outcomes)
Gross [31], 2006	To quantify the differences in health outcomes between randomized trial participants and eligible non-participants.	Medline, the Web of Science citation database, and manuscript references. From 1984 to 2002. PDR: 1084–2002.	Per review. No validated tool used.	Patients in different clinical areas (oncology, cardiovascular diseases, obstetrics and gynaecology) and interventions: diagnostics (2), medical (14) or surgical (9).	Patients sharing healthcare settings at recruitment, participants recruited in a similar way, eligible non-participants, non-participants allowed to access agents used in a trial.	Mortality, treatment acceptability, and proportion of time or number of days with a given condition.
Peppercorn [32], 2004	To assess the empirical evidence that patients with cancer who enrolls in clinical trials have better outcomes than those who do not enroll.	Medline. Search range nor defined. PDR: 1971–2002.	Per review. Not validated tool. Pilot-tested forms recording potential sources of bias.	Cancer patients (24).	Eligible refusers (4), patients in retrospective cohort (21), participants in natural experiment (1).	Health benefits in cancer patients in RCTs (trial effect)
Braunholtz [33], 2001	To assess whether there is evidence that randomized controlled trials are systematically beneficial, or harmful, for patients.	Databases not defined. Up to August 1996. PDR: 1879–1996.	Per review. Not validated tool. Sources of bias of concern were conceptualized as: “patient selection bias”, clinician selection bias”, “detection bias”, “transfer bias” and “study induced bias”.	Patients in cancer therapy (10), cardiovascular (2), other medical interventions (2).	Indirect comparisons (2); patients in at least one concurrent non-trial control group (11): eligible refusers (3), refusers and eligible non-recruited patients (4), all non-randomized patients of recruiting clinicians (1), all non-recruited patients of recruiting and non-recruiting clinicians (3); no control group (1).	Health benefits in cancer patients in RCTs,
Nijjar [29], 2017	To determine whether participation in randomised controlled trials (RCTs), compared with non-participation, has a beneficial effect on women’s health.	MEDLINE (1966 to December 2015), Embase (1980 to December 2015), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 1960 to last quarter of 2015) and PsycINFO (1880 to December 2015). PDR:1981–2015.	Per review. Jadad scale and Newcastle Ottawa score (NOS).	Women in obstetrics-gynaecology interventions: medical (12), surgical (6), and other (3).	Comparable non-participants cohort (21).	Health benefits in women, fetuses or new-borns (dichotomous).

3.2. Synthesis of Findings

In two of our reviews [31,32] the majority (>50%) of comparisons were in favour of participation in RCTs. Of the total number of comparisons included, 69 (18.7%) were in favour of participation, reporting statistically significant better outcomes for patients treated within RCTs, and 264 (71.7%) comparisons were not statistically significant, whereas 35 (9.5%) comparisons were in favour of non-participation (Figure 3). None of the reviews showed a harmful effect of participation in RCTs in their overall synthesis.

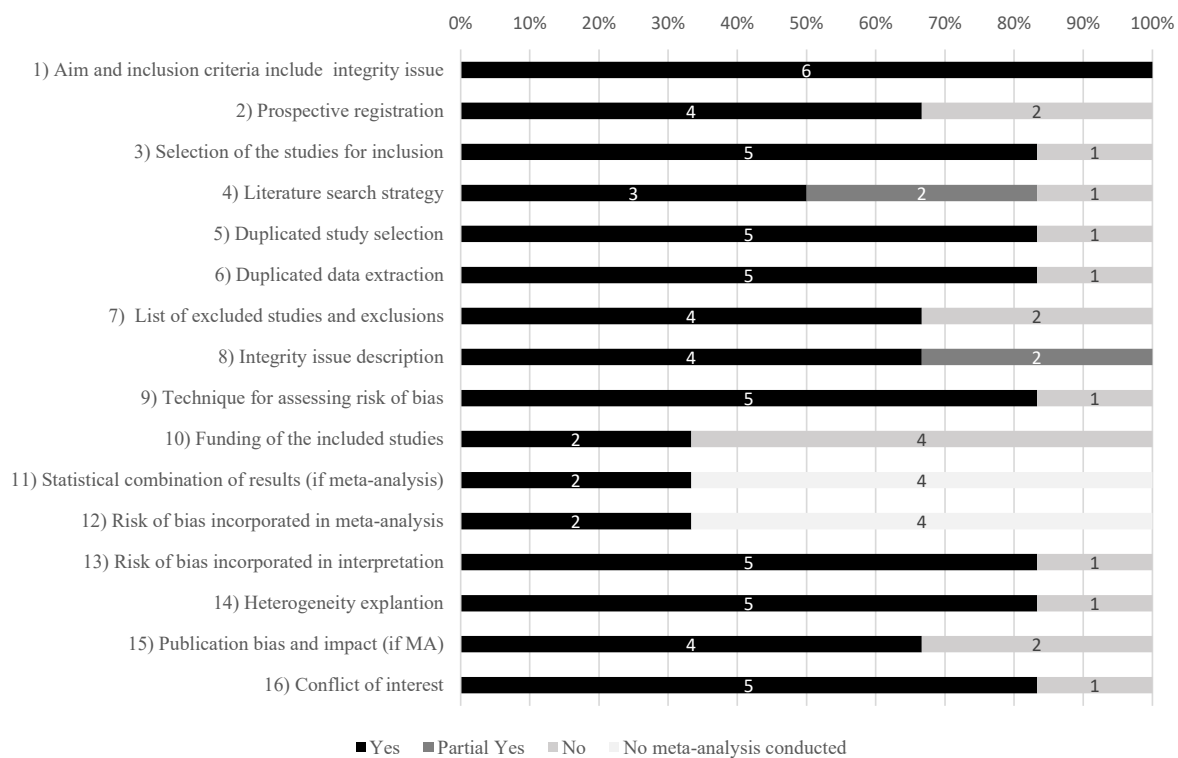


Figure 2. Quality assessment of the selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in clinical trials using AMSTAR-2 (percentage of systematic reviews meeting the 16 items).

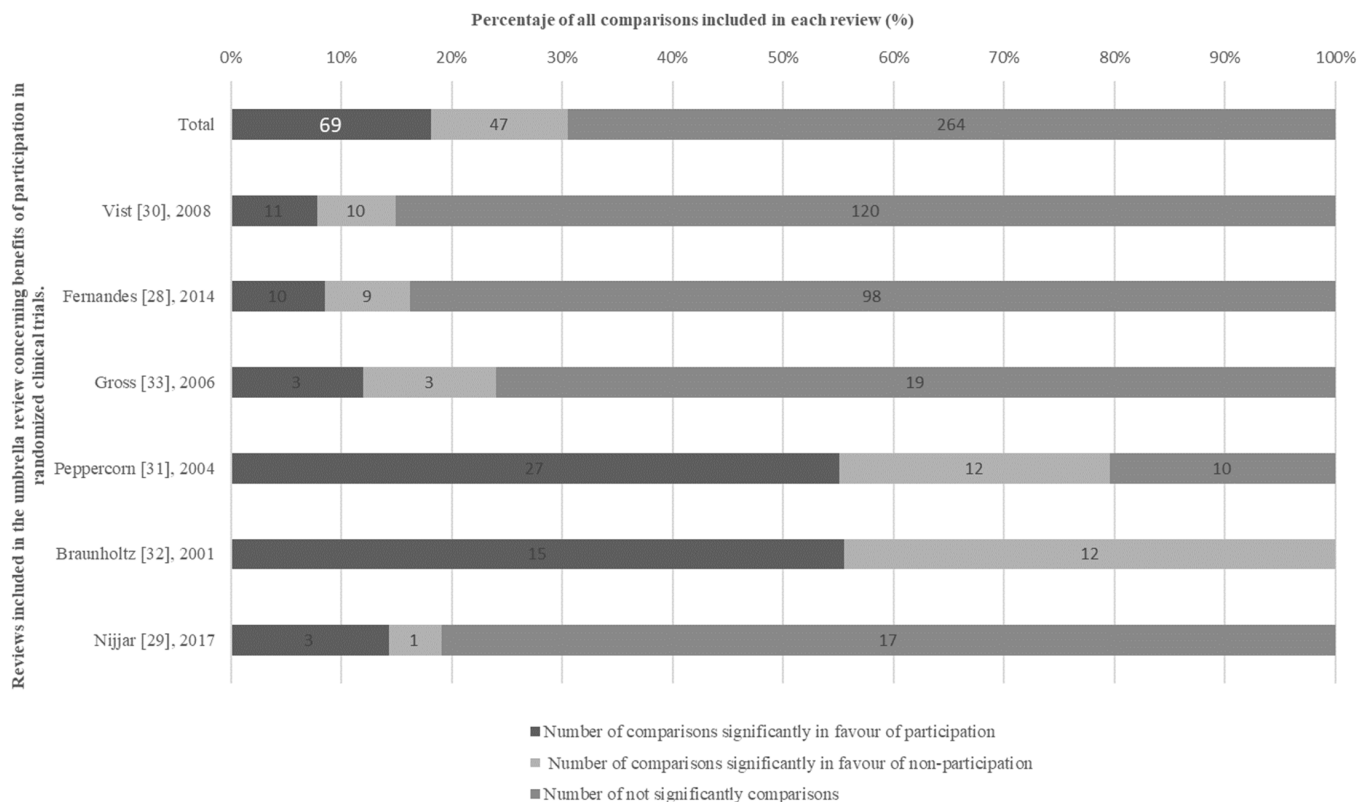


Figure 3. Results of the selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in clinical trials.

3.3. Findings from the High-Quality Subgroup of Reviews

In a cancer review [31], 27/49 (55.1%) comparisons reported statistically significantly better outcomes in RCT participants, 12/49 (24.5%) comparisons were in favour of non-participation and 10/49 (20.4%) comparisons were non-significant. A meta-analysis comparing women’s health outcomes in obstetrics and gynaecology trials [29] found 3/21 (14.2%) comparisons in favour of participation, 1/21 (4.8%) comparisons in favour of non-participation and 17/21 (81%) non-significant comparisons. In another review regarding general medicine [30], a total of 11/141 (7.8%) comparisons were in favour of participation, reporting statistically significant better outcomes, lower complications and relapse for patients treated within RCTs, whereas 10/141 (7.1%) comparisons were in favour of non-participation and 120/141 (85.1%) comparisons were not significant. In addition, 3/37 (8.1%) comparisons found a lower risk of mortality for patients treated inside of RCTs, whereas the remaining 34 (91.9%) comparisons were not statistically significant (Figure 4).

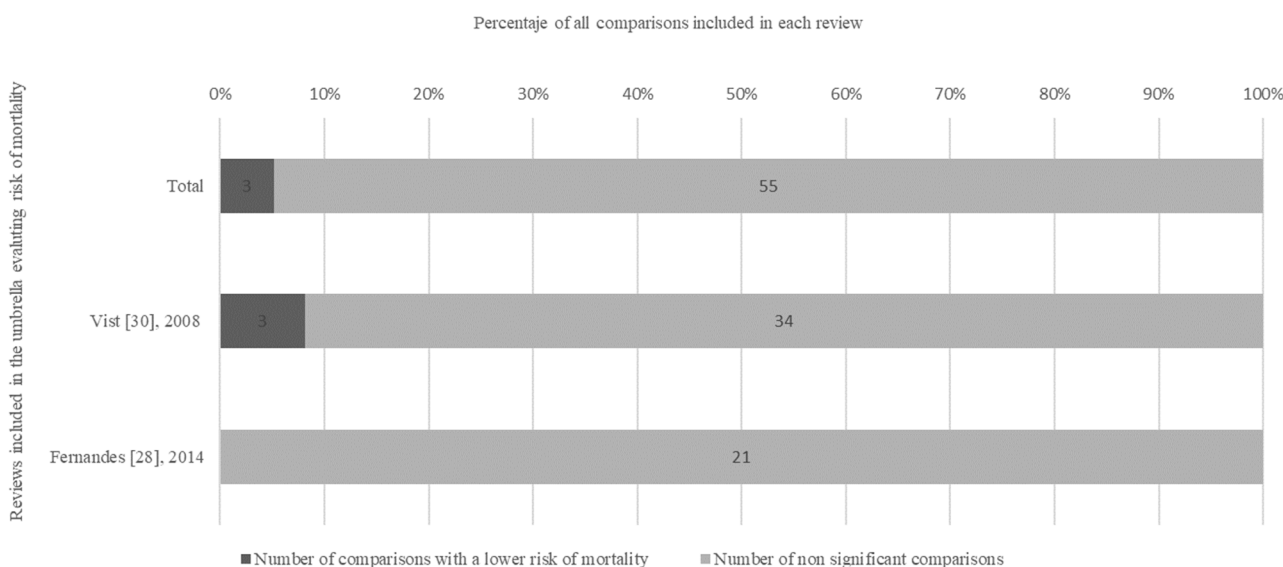


Figure 4. Results of the selected reviews and meta-analysis evaluating risk of mortality.

3.4. Findings of the Subgroup of Reviews with Low and Critically Low Quality

A review of cancer patients [32] reported 15/27 (55.5%) comparisons in favour of participation and 12/27 (44.5%) comparisons in favour of non-participation. In a general medicine review [28], 10/117 (8.5%) comparisons were in favour of participation, 9/117 (7.7%) were not in favour and 98/117 (83.8%) were statistically non-significant. Mortality was not significant either. In a review [33] focused on the safety of random treatment assignment, 3/25 (12%) comparisons were in favour of participation, 3/25 (12%) were not in favour of participation and 19/25 (76%) were not significant. In addition, in mortality and cancer recurrence, 50% of non-participants died or had a 4-year disease compared to 26% of participants.

4. Discussion

Our findings suggest that taking part in RCTs may be beneficial compared to non-participation. This was observed across women’s health, cancer and general medicine RCTs, with evidence from 380 unique comparisons collated in the synthesis. None of the reviews found a harmful effect of participation in RCTs. There was underlying heterogeneity and due to the observational nature of the comparisons, the findings should be interpreted with caution.

To our knowledge, this is the first umbrella review focusing on the benefits of participation in RCTs vs. non-participation. Our search was unrestricted, without limitations regarding the language or time period covered in the databases, to capture the highest

possible number of relevant records. There was good reviewer agreement in the search, selection and quality assessments of studies, strengthening the review's reliability.

In a study by Braunholtz et al. [32], 14 articles reported data from 21 trials, and they concluded that randomised trials tended to have beneficial effects rather than harmful effects on the patients who participated. In addition, a study included in this review showed that survival rates were significantly higher for children within RCTs than for those who were not participating [34]. Similarly, a study comparing survival among cancer patients found better survival in RCT participants compared to patients treated outside of RCTs in the first year after diagnosis [35]. This can be better appreciated in a women's health meta-analysis [29], in which trial participants compared with non-participants showed improved health outcomes on average. In a high-quality review [30], although in some cases non-participants showed a benefit, a larger number of comparisons reported significantly better outcomes, as well as a lower risk of mortality, in RCT participants. In another high-quality review [33], the same number of studies in favour of participation and in support of non-participation was found; therefore, it cannot be claimed that participants in clinical trials derive a clear and significant benefit. These findings closely resembled those in another review investigating patients with the same disease, treated inside and outside of RCTs [28], in which most of the studies found no statistically significant differences in terms of benefits or harms between participants and non-participants.

The evidence supporting the safety and possible benefits of participation was consistent with the findings of two meta-analyses focused on control group weight changes within lifestyle RCTs. The most recent study showed a slight intragroup weight loss [6]. In a previous study, control groups receiving the usual care lost weight compared to those receiving no intervention, whereas the rest of the control group participants receiving other healthcare protocols did not gain weight [5]. The authors suggested including in future RCTs patient information sheets about the likelihood of weight loss or at least a prevention of weight gain for control group participants [6]. These findings are in alignment with those a previous review [36], in which it was found that most of the comparisons from cancer studies showed an association of trial participation with health benefits, with no evidence of harm. Thus, it has been suggested that the chance of obtaining benefits of participation in clinical trials should be acknowledged to encourage the enrolment of patients in intervention research [37,38]. Patient engagement in healthcare research is likely to be feasible in many settings, although it entails challenges such as the need for increased time and funding [39,40]. Given that randomised trials are necessary in order to provide reliable and high-quality evidence about the effects of clinical interventions [41], it is important to conduct properly designed trials with sufficient sample sizes. It is imperative to inform the eligible population about the benefits or hazards of interventions before their enrolment [42–44]. This can be understood as a chance to enhance the health outcomes of participants and to contribute to advances in treatment and healthcare, independently of which participation group they are allocated to. However, this does not imply that all intervention studies had no risk at all, as the hazards and benefits may vary significantly between studies. Understanding why participants exhibited an improved health status would have considerable implications, not only in the interpretation of intervention effects, but also in the design of future intervention trials.

Nevertheless, we acknowledge some methodological limitations. The six selected reviews provided limited evidence, mainly because of the heterogeneity in terms of the quality and size of the comparisons. Clinical variations in the nature of participants, interventions and outcomes can be a strength in terms of generalisability. However, statistical heterogeneity can mask the beneficial effect of trial participation or trial effects. Furthermore, it should be noted that the treatment effect, that is, differences due to interventions received inside instead of outside RCTs, as well as the presence of unmeasured differences in sociodemographic or clinical characteristics between participants in RCTs and non-participants, may affect the interpretation of our findings [45,46]. Given the limited number of reviews available on this topic, and the moderate overlap observed (CCA = 10%), we

agreed not to remove any of the included records. This meant that comparisons from systematic reviews shared a 10% of their primary original studies. This proportion represented an acceptable level of redundancy [26].

5. Conclusions

Our findings suggest that taking part in RCTs may be beneficial compared to non-participation. Participation in clinical trials should be encouraged and its health impact needs to be addressed in further intervention research. We recommend systematically reporting a comparison between the outcomes amongst participants in RCTs, combining those assigned to control and intervention groups, and those not participating and receiving usual healthcare in a similar setting.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph192215368/s1>, Table S1: Search strings in the umbrella review concerning the benefits of participation in clinical trials, Table S2: Excluded studies, with the main reason for their exclusion. Table S3: Results of the selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in clinical trials. Table S4: Overlaps of the selected reviews and meta-analyses evaluating the benefits of participation in clinical trials.

Author Contributions: A.B.-C. and K.S.K. conceived the research question. A.B.-C., K.S.K. and P.M.G. designed the study; A.B.-H. and P.M.G. conducted the literature search, study selection and data extraction; N.C.-I. was the third reviewer. A.B.-H. and N.C.-I. performed the quality assessment, and P.M.G. was the third reviewer. All the authors contributed to the design of the figures, tables and appendices, as well as the drafts and the final version of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research has received funding from the Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, FEDER co-funding from European Union (PI20/01532 project), and the Centro de Investigación Biomédica en Red-Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP/CB06/02/1014).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: K.S.K. is the co-author of a systematic review included in this article [29].

References

1. Thangaratinam, S.; Khan, K.S. Participation in research as a means of improving quality of care: The role of a principal investigator in multicentre clinical trials. *Obstet. Gynaecol.* **2015**, *17*, 55–61. [[CrossRef](#)]
2. Hellman, S.; Hellman, D.S. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N. Engl. J. Med.* **1991**, *324*, 1585–1589. [[CrossRef](#)]
3. Clarke, M.; Loudon, K. Effects on patients of their healthcare practitioner's or institution's participation in clinical trials: A systematic review. *Trials* **2011**, *12*, 16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Joosten, E.A.G.; DeFuentes-Merillas, L.; de Weert, G.H.; Sensky, T.; van der Staak, C.P.F.; de Jong, C.A.J. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother. Psychosom.* **2008**, *77*, 219–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Waters, L.; George, A.S.; Chey, T.; Bauman, A. Weight change in control group participants in behavioural weight loss interventions: A systematic review and meta-regression study. *BMC Med. Res. Methodol.* **2012**, *12*, 120. [[CrossRef](#)]
6. Bouzalmate Hajjaj, A.; Massó Guijarro, P.; Khan, K.S.; Bueno-Cavanillas, A.; Cano-Ibáñez, N. A systematic review and meta-analysis of weight loss in control group participants of lifestyle randomized trials. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 12252. [[CrossRef](#)]
7. Wade, J.; Elliott, D.; Avery, K.N.L.; Gaunt, D.; Young, G.J.; Barnes, R.; Paramasivan, S.; Campbell, W.B.; Blazeby, J.M.; Birtle, A.J.; et al. Informed consent in randomised controlled trials: Development and preliminary evaluation of a measure of Participatory and Informed Consent (PIC). *Trials* **2017**, *18*, 327. [[CrossRef](#)]
8. Koopmans, B.; Nielen, M.M.; Schellevis, F.G.; Korevaar, J.C. Non-participation in population-based disease prevention programs in general practice. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 856. [[CrossRef](#)]
9. Phelps, E.E.; Tutton, E.; Griffin, X.; Baird, J. A mixed-methods systematic review of patients' experience of being invited to participate in surgical randomised controlled trials. *Soc. Sci. Med.* **2020**, *253*, 112961. [[CrossRef](#)]

10. Unger, J.M.; Vaidya, R.; Hershman, D.L.; Minasian, L.M.; Fleury, M.E. Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. *Gynecol. Oncol.* **2019**, *111*, 245–255. [[CrossRef](#)]
11. Hillyer, G.C.; Beauchemin, M.; Hershman, D.L.; Kelsen, M.; Brogan, F.L.; Sandoval, R.; Schmitt, K.M.; Reyes, A.; Terry, M.B.; Lassman, A.B.; et al. Discordant attitudes and beliefs about cancer clinical trial participation between physicians, research staff, and cancer patients. *Clin. Trials* **2020**, *17*, 184–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Wong, A.R.; Sun, V.; George, K.; Liu, J.; Padam, S.; Chen, B.A.; George, T.; Amini, A.; Li, D.; Sedrak, M.S. Barriers to Participation in Therapeutic Clinical Trials as Perceived by Community Oncologists. *JCO Oncol. Pract.* **2020**, *16*, e849–e858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Nipp, R.D.; Hong, K.; Paskett, E.D. Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2019**, *39*, 105–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. García-Martín, M.; Amezcua-Prieto, C.; Al Wattar, B.H.; Jørgensen, J.S.; Bueno-Cavanillas, A.; Khan, K.S. Patient and Public Involvement in Sexual and Reproductive Health: Time to Properly Integrate Citizen’s Input into Science. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8048. [[CrossRef](#)]
15. Price, A.; Albarqouni, L.; Kirkpatrick, J.; Clarke, M.; Liew, S.M.; Roberts, N.; Burls, A. Patient and public involvement in the design of clinical trials: An overview of systematic reviews. *J. Eval. Clin. Pract.* **2017**, *24*, 240–253. [[CrossRef](#)]
16. Knelson, L.P.; Cukras, A.R.; Savoie, J.; Agarwal, A.; Guo, H.; Hu, J.; Fell, G.; Lederman, R.; Hughes, M.E.; Winer, E.P.; et al. Barriers to Clinical Trial Accrual: Perspectives of Community-Based Providers. *Clin. Breast Cancer* **2020**, *20*, 395–401.e3. [[CrossRef](#)]
17. McKinney, M.; Bell, R.; Samborski, C.; Attwood, K.; Dean, G.; Eakle, K.; Edge, S.B. Clinical Trial Participation: A Pilot Study of Patient-Identified Barriers. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2021**, *25*, 647–654. [[CrossRef](#)]
18. Rogers, M.; Lemstra, M.; Bird, Y.; Nwankwo, C.; Moraros, J. Weight-loss intervention adherence and factors promoting adherence: A meta-analysis. *Patient Prefer. Adherence* **2016**, *2016*, 1547–1559. [[CrossRef](#)]
19. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* **2021**, *10*, 89. [[CrossRef](#)]
20. Aromataris, E.; Fernandez, R.; Godfrey, C.M.; Holly, C.; Khalil, H.; Tungpunkom, P. Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int. J. Evid. Based Healthc.* **2015**, *13*, 132–140. [[CrossRef](#)]
21. Gates, M.; Gates, A.; Pieper, D.; Fernandes, R.M.; Tricco, A.C.; Moher, D.; E Brennan, S.; Li, T.; Pollock, M.; Lunny, C.; et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: Development of the PRIOR statement. *BMJ* **2022**, *378*, e070849. [[CrossRef](#)]
22. Shea, B.J.; Reeves, B.C.; Wells, G.; Thuku, M.; Hamel, C.; Moran, J.; Moher, D.; Tugwell, P.; Welch, V.; Kristjansson, E.; et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* **2017**, *358*, j4008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Lu, C.; Lu, T.; Ge, L.; Yang, N.; Yan, P.; Yang, K. Use of AMSTAR-2 in the methodological assessment of systematic reviews: Protocol for a methodological study. *Ann. Transl. Med.* **2020**, *8*, 652. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Perry, R.; Whitmarsh, A.; Leach, V.; Davies, P. A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst. Rev.* **2021**, *10*, 273. [[CrossRef](#)]
25. Rikke, B.A.; Wynes, M.W.; Rozeboom, L.M.; Barón, A.E.; Hirsch, F.R. Independent validation test of the vote-counting strategy used to rank biomarkers from published studies. *Biomark. Med.* **2015**, *9*, 751–761. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Pieper, D.; Antoine, S.-L.; Mathes, T.; Neugebauer, E.A.; Eikermann, M. Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *J. Clin. Epidemiol.* **2014**, *67*, 368–375. [[CrossRef](#)]
27. Pollock, M.; Fernandes, R.M.; Newton, A.S.; Scott, S.D.; Hartling, L. A decision tool to help researchers make decisions about including systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *Syst. Rev.* **2019**, *8*, 29. [[CrossRef](#)]
28. Fernandes, N.; Bryant, D.; Griffith, L.; El-Rabbany, M.; Fernandes, N.M.; Kean, C.; Marsh, J.; Mathur, S.; Moyer, R.; Reade, C.J.; et al. Outcomes for patients with the same disease treated inside and outside of randomized trials: A systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* **2014**, *186*, E596–E609. [[CrossRef](#)]
29. Nijjar, S.K.; D’Amico, M.I.; Wimalaweera, N.A.; Cooper, N.A.M.; Zamora, J.; Khan, K.S. Participation in clinical trials improves outcomes in women’s health: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *124*, 863–871. [[CrossRef](#)]
30. Vist, G.E.; Bryant, D.; Somerville, L.; Birmingham, T.; Oxman, A.D. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2008**, *3*, MR000009. [[CrossRef](#)]
31. Gross, C.P.; Krumholz, H.M.; Van Wye, G.; Emanuel, E.J.; Wendler, D. Does random treatment assignment cause harm to research participants? *PLoS Med.* **2006**, *3*, e188. [[CrossRef](#)]
32. Peppercorn, J.M.; Weeks, J.C.; Cook, E.F.; Joffe, S. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: Conceptual framework and structured review. *Lancet* **2004**, *363*, 263–270. [[CrossRef](#)]
33. Braunholtz, D.A.; Edwards, S.J.; Lilford, R.J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect”. *J. Clin. Epidemiol.* **2001**, *54*, 217–224. [[CrossRef](#)]

34. Stiller, C.A.; Draper, G.J. Treatment centre size, entry to trials, and survival in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch. Dis. Child.* **1989**, *64*, 657–661. [[CrossRef](#)]
35. Unger, J.M.; Barlow, W.E.; Martin, D.P.; Ramsey, S.D.; Leblanc, M.; Etzioni, R.; Hershman, D.L. Comparison of Survival Outcomes Among Cancer Patients Treated In and Out of Clinical Trials. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *106*, dju002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lilford, R.J.; Edwards, S.J.; Braunholtz, D.A.; Jackson, J.; Thornton, J.; Hewison, J.; Stevens, A.; Abrams, K.; Brazier, J.; Fitzpatrick, R. Ethical Issues in the Design and Conduct of Randomised Controlled Trials. In *The Advanced Handbook of Methods in Evidence Based Healthcare*; Stevens, A., Abrams, K., Brazier, J., Fitzpatrick, R., Lilford, R., Eds.; SAGE Publications Ltd.: Thousand Oaks, CA, USA, 2001; pp. 1–132.
37. Dellson, P.; Nilsson, K.; Jernström, H.; Carlsson, C. Patients' reasoning regarding the decision to participate in clinical cancer trials: An interview study. *Trials* **2018**, *19*, 528. [[CrossRef](#)]
38. Kao, C.Y.; Aranda, S.; Krishnasamy, M.; Hamilton, B. Interventions to improve patient understanding of cancer clinical trial participation: A systematic review. *Eur. J. Cancer Care* **2016**, *26*, e12424. [[CrossRef](#)]
39. Domecq, J.P.; Prutsky, G.; Elraiyah, T.; Wang, Z.; Nabhan, M.; Shippee, N.; Brito, J.P.; Boehmer, K.; Hasan, R.; Firwana, B.; et al. Patient engagement in research: A systematic review. *BMC Health Serv. Res.* **2014**, *14*, 89. [[CrossRef](#)]
40. Goldstein, C.E.; Weijer, C.; Brehaut, J.C.; Fergusson, D.A.; Grimshaw, J.M.; Horn, A.R.; Taljaard, M. Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: A review of the recent literature identifies gaps in ethical argumentation. *BMC Med. Ethics* **2018**, *19*, 14. [[CrossRef](#)]
41. Odgaard-Jensen, J.; E Vist, G.; Timmer, A.; Kunz, R.; A Akl, E.; Schünemann, H.; Briel, M.; Nordmann, A.J.; Pregno, S.; Oxman, A.D. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**, *2*, MR000012. [[CrossRef](#)]
42. Wendler, D.; Kington, R.; Madans, J.; Van Wye, G.; Christ-Schmidt, H.; Pratt, L.A.; Brawley, O.W.; Gross, C.P.; Emanuel, E. Are racial and ethnic minorities less willing to participate in health research? *PLoS Med.* **2006**, *3*, e19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Sacristán, J.A.; Aguaron, A.; Avendaño-Solá, C.; Garrido, P.; Carrion, J.; Gutierrez, A.; Kroes, R.; Flores, A. Patient involvement in clinical research: Why, when, and how. *Patient Prefer. Adherence* **2016**, *10*, 631–640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Fletcher, B.; Gheorghe, A.; Moore, D.; Wilson, S.; Damery, S. Data from: Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: A systematic review. *BMJ Open* **2012**, *2*, e000496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. McCambridge, J.; Witton, J.; Elbourne, D.R. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J. Clin. Epidemiol.* **2014**, *67*, 267–277. [[CrossRef](#)]
46. Ward, M.M. Primer: Measuring the effects of treatment in clinical trials. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **2007**, *3*, 291–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]